



## **Guia sobre Revisão Periódica de Produtos (RPP): GUIA n.º 9, versão 2, de 5 de junho de 2018.**

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do Webinar sobre Revisão Periódica de Produtos apresentado em 23/05/2019.

Seguimos à disposição nos nossos canais de atendimento: 0800-642-9782, OUVIDORIA, Serviço de Atendimento ao Cidadão (SIC) e Audiências.

**1. Gostaria de saber se tenho como acessar todo conteúdo depois? Não só a apresentação, as discussões também!**

O conteúdo ficará disponível no portal da Anvisa link: <http://portal.anvisa.gov.br/webinar>

**2. É obrigatória a RPP para produtos para saúde?**

O presente guia se aplica exclusivamente aos medicamentos e insumos farmacêuticos ativos.

Dúvidas sobre produtos para a saúde devem ser direcionadas, por meio dos canais oficiais de comunicação, à Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos para Saúde (CPROD), subordinada a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos para Saúde (GIPRO), que por sua vez é subordinada à Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

**3. Necessita colocar o lote em estabilidade em caso de alteração de fabricante de excipiente?**

A empresa deve avaliar os requisitos das normas específicas de pós registro aplicáveis a cada tipo de medicamento (sintéticos, biológicos, fitoterápicos, etc.).

**4. Mesmo que tenhamos uma mudança sem impacto regulatório, sem impacto para qualidade do produto ou validação e qualificação (mudanças menores) temos que informá-las no RPP?**

Sim. Durante o período de revisão, é possível que várias pequenas alterações ocorram, cada uma tendo sido considerada, isoladamente, como sem impacto

para o produto ou processo. Porém, o efeito cumulativo dessas várias alterações pode ser equivalente a uma mudança maior.

**5. Caso a fabricação do medicamento seja por uma empresa terceira, o fabricante precisa participar do fluxo de RPP?**

Primeiramente, as partes (empresas contratante e contratada) envolvidas deverão estabelecer em Acordo Técnico/Acordo de Qualidade as respectivas responsabilidades (compilação dos dados; tratamento, análise, avaliação e interpretação dos dados e das informações; preparação, revisão e aprovação final dos relatórios de Revisão Periódica de Produto (RPP).

Sem dúvida que, a despeito dos termos do Acordo que possam/venham a delegar as atividades de condução da RPP, cabe ao detentor do registro do produto a revisão e aprovação dos relatórios.

**6. Com relação aos controles de mudanças, entende-se como "mudança de processo" a abrangência desde a pesagem até a embalagem primária? Ou apenas desde o início da fabricação até a embalagem primária?**

Deve contemplar todas as etapas de produção. Ou seja, desde o recebimento dos materiais até a etapa de embalagem secundária.

**7. Temos que reportar tanto os estudos de longa duração quanto acelerada?**

Deve-se listar nas RPP os dados e resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos e em andamento no período em revisão e quaisquer tendências, desvios.

Os estudos de longa duração e acelerada são necessários para o registro inicial do produto ou quando de determinadas alterações pós-registro.

A Revisão da Qualidade do Produto destina-se à avaliação da de desempenho dos produtos em produção comercial e, para estes, o instrumento correto de avaliação da estabilidade é a estabilidade de acompanhamento, por ser esta realizada com lotes comercializados.

Qualquer outro tipo de estudo de estabilidade é realizado na pré-comercialização e, portanto, reflete a adequação do registro ou do pós-registro pretendidos e não as pequenas variações cumulativas da rotina produtiva.

**8. As mudanças realizadas seriam aquelas registradas através de Controle de Mudanças?**

Sim.

**9. Existe gráfico específico para ilustrar os resultados da RPP?**

Não é objetivo do Guia de RPP definir as cartas de controles (entendidas pelo formulador da pergunta como "gráfico") adequadas para as avaliações estatísticas e de tendências dos dados relativos aos parâmetros críticos de processo; atributos críticos de qualidade dos produtos (tanto intermediários quanto acabados).

Cabe à empresa, uma vez conhecedora dos seus processos; produtos; equipamentos e procedimentos de amostragens e monitoramento, definir as

ferramentas estatísticas adequadas (incluindo-se as cartas de controle adequadas a cada necessidade e objetivo proposto)

Abaixo, em lista não exaustiva, citam-se alguns dos exemplos de cartas de controle para variáveis contínuas e atributos.

- Cartas de controle/gráficos para Variáveis Contínuas: Média Aritmética e Amplitude; Média Aritmética e Desvio Padrão; Mediana e Amplitude; Valores Individuais e Amplitude Móvel (I-MR); Valores Individuais com Variação Entre e Dentro dos Subgrupos (I-MR-S e I-MR-R), etc.

- Cartas de controle/gráficos para Atributos: *P* (proporções não conforme); *NP* (unidades não conforme); *C* (número de não conformidade por unidade) e *U* (taxa de não conformidades por unidade), etc.

**10. Será publicado um guia para RPP do sistema de água também?**

Por enquanto não há previsão e tampouco intensão para tal.

**11. Em relação a revisão de matérias-primas e materiais de embalagem, devo entender que a expectativa é que a revisão seja realizada para materiais de embalagem primárias e secundárias?**

Devem ser revisados todos os materiais que impactem diretamente a qualidade do produto.

**12. Em relação ao agrupamento de relatórios: em caso de produtos da mesma família, porém com concentrações diferentes (e, nesse caso, com algumas diferenças em seus processos), como a ANVISA vê o agrupamento dos relatórios, considerando que, dentro deste relatório, há separação de todas as informações de cada uma das concentrações, inclusive suas conclusões?**

O agrupamento das revisões de qualidade pode ser realizado por tipo de produto, quando justificado cientificamente, via de regra é aplicável a um mesmo produto com diferentes concentrações. Em se tratando de mesmo produto com algumas diferenças em seus processos de produção a empresa deve avaliar a pertinência do agrupamento.

**13. Concentrações diferentes quantitativamente, mas proporcionais conforme RDC 73 (iguais qualitativamente), podem ser agrupadas?**

Sim, o agrupamento das revisões de qualidade é aplicável a um mesmo produto com diferentes concentrações.

**14. Dados relativos a validação (de forma geral) precisam constar na RPP?**

Sim, as empresas devem relatar se houve novas atividades de validação (de processo fabril, métodos analíticos, limpeza, sistemas informatizados) e incluir os controles de mudanças relacionados às validações, com análise dos possíveis impactos, as ações necessárias para mitigação do impacto da mudança, a ferramenta de gerenciamento de risco utilizada para o controle de mudança.

**15. E no caso de produtos com concentrações diferentes com mesmo processo, mesma formulação, porém com especificações diferentes?**

Sim, o agrupamento das revisões de qualidade é aplicável a um mesmo produto com diferentes concentrações. A empresa deve verificar a aplicabilidade do agrupamento.

**16. No caso de empresas terceirizadoras, a obrigatoriedade de elaborar a RPP é da empresa terceira que fabrica o produto ou da empresa detentora do registro?**

A empresa contratante e a contratada possuem responsabilidades compartilhadas. A empresa contratada fabricante deve participar da elaboração da RPP, conforme a atividade realizada, o detentor do registro é o responsável por coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pela(s) empresa(s) contratada(s).

**17. Se na conclusão foi verificado que não há anormalidades no conjunto de dados é necessária alguma recomendação?**

Se não há anormalidades no conjunto de dados e se não há medidas a serem adotadas, a empresa pode considerar que não há necessidade de recomendação.

**18. Os desvios classificados como menores devem ser informados?**

Recomenda-se informar e revisar todos os desvios significativos ou não-conformidades, as investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes. Nenhum tipo de desvio será descartado automaticamente neste P&R pela Anvisa. A avaliação cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo.

**19. Quando a CP da revisão da RDC 17 será publicada?**

Foi publicada em Diário Oficial da União a nova Resolução que “Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”, a RDC nº 301/2019, substituindo a resolução RDC 17/2010, em DOU de 22/08/2019, juntamente com 14 Instruções Normativas com requisitos complementares às BPF.

**20. Processo ineficaz significa não atingir as especificações?**

O processo pode ser considerado instável ou ineficaz quando não prover produtos que cumpram com os limites de controles de processo e até mesmo com as especificações (aspecto regulatório).

**21. Ratificando o que foi explanado nas dúvidas, então a RPP que apresenta como resultados robustos e uma análise de riscos pode substituir a revalidação de processo prevista. Procede?**

Sim, a RPP pode confirmar que o processo permanece conforme validade.

**22. Em relação ao item X do capítulo 1, pode ser mais clara em relação aos compromissos e como eles devem ser abordados na RPP?**

Em algumas situações o registro ou o pós-registro é aprovado pela autoridade sanitária com o estabelecimento de compromissos pós aprovação para a empresa. Como por exemplo, a correção de não conformidades menores que não impactam na qualidade, segurança ou eficácia do produto.

A atividade de revisão de tais compromissos, por parte das empresas, se faz necessária, pois, a manutenção de tais concessões e deferimentos, está atrelada no cumprimento dos prazos de adequações dos produtos junto à Autoridade responsável.

A RPP deve informar qual o status da alteração aprovada, se foi implementada, se está pendente, se está em andamento.

**23. Em caso de mudança de embalagem ou na linha de fabricação, pode ser realizada uma análise de risco e adicionar este relatório na RPP, se atingir os resultados requeridos pode se considerar os processos revalidados?**

A RPP é uma ferramenta que pode ser utilizada para verificar a consistência do processo existente (sem alteração). No caso de alteração de processo existente ou alteração de material de embalagem pode ser necessária a revalidação de processo, parcial ou total, determinada com base em uma análise de risco. Caso tenha ocorrido alguma alteração nas matérias-primas ou no processo, recomenda-se avaliar se foram realizados estudos para garantir que a estabilidade do produto não foi afetada.

**24. Diante desta questão, a RPP que determina muitas vezes a necessidade de realizar uma revalidação de processo?**

Sim, a revisão de dados de uma RPP permite concluir se o processo deve ser revalidado (parcial ou total) ou concluir que o processo está funcionando conforme desenhado e validado.

**25. Posso fazer um relatório de RPP para um produto específico, contendo todas as apresentações?**

O agrupamento das revisões de qualidade pode ser realizado por tipo de produto, quando justificado cientificamente, pode fornecer uma visão global do processo existente de um mesmo produto (mesmo processo) com diferentes concentrações.

**26. A matriz Fabricante que fica no exterior faz o RPP e encaminha para a filial no Brasil. A Filial Brasil recebe o documento e envia para a Anvisa. Dúvida, a filial Brasil deveria fazer o próprio RPP e adicionar as informações da matriz no documento?**

A matriz fabricante no exterior deve realizar a parte da RPP referente a atividade por ela executada e o detentor do registro no Brasil deve coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pela matriz fabricante.

**27. O RPP pode ser utilizado como Revisão Periódica de Processo?**

Sim, destaca-se que foco da RPP deve ser no processo e nos sistemas de qualidade para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados.

**28. No caso de certificação internacional, deverão ser enviados todos os RPPs de todos os produtos fabricados pela planta? Mesmo se determinado produto não será registrado pela empresa aqui no Brasil?**

Quando da solicitação de certificação internacional somente deve ser encaminhada a RPP de produtos escopo do escopo da(s) linha(s) objeto de certificação, incluir todos os lotes produzidos para os medicamentos, independente do mercado para o qual se destinam. Se para determinado produto não existir interesse de registro no Brasil, esse produto deve ser excluído da RPP encaminhada.

**29. Será publicado um guia para RPP do sistema de água também?**

Vide resposta elaborada para pergunta n.10.

**30. A inclusão dos recolhimentos, empresas terceirizadas é mandatório?**

Recomenda-se listar qualquer recolhimento de produto escopo da(s) linha(s) objeto de certificação, a empresa terceirizada tem responsabilidade compartilhada nas atividades de recolhimento.

**31. E se eu ainda não tiver um parecer favorável ou não da minha alteração pós registro, ainda assim eu devo descrevê-la no meu RPP? Ou seja, todas as alterações que hoje eu submeto no HMP eu devo incluí-la no RPP?**

Todas as alterações que foram submetidas ao pós-registro devem ser abrangidas na RPP, ainda que não tenha sido emitido o parecer da Anvisa, de autorização ou de indeferimento, a revisão deve incluir também as alterações relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação).

**32. Os capas do período anterior, se não tiverem sido concluídos, devem ser mencionados novamente na nova RPP e informar sua eficácia?**

Recomenda-se incluir a revisão da eficácia de cada uma das ações corretivas prévias (que foram concluídas) relacionadas ao processo ou equipamento do produto. As ações corretivas do período anterior que não foram implementadas também devem ser mencionadas na RPP, com a devida justificativa/descrição da razão para a falha ou prorrogação na adoção da medida.

**33. Uma vez que um determinado produto não é mais fabricado no site, quais são as informações não precisam mais ser reportados no relatório? Por exemplo: qualificação de equipamentos, validação de processo: são informações necessárias?**

O principal objetivo da RPP é verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidação ou necessidade de fazer mudanças ou necessidade de fazer melhorias de processo/produto. Se a empresa não mais fabrica o produto na planta, a RPP deve ser realizada pela

parte responsável pela fabricação do produto, o detentor do registro é o responsável por coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pela(s) empresa(s) contratada(s).

**34. Os sistemas que produzem as informações utilizadas como base na RPP devem estar validados? Devemos referenciar a documentação de validação dos mesmos?**

Sim, recomenda-se utilizar informações de fontes confiáveis, validadas, por exemplo, os resultados de análise de produto devem ser obtidos por Métodos analíticos validados. Recomenda-se referenciar a documentação de validação, identificação/números dos relatórios de validação associados.

**35. Levando-se em consideração que o registro de um determinado produto foi cancelado, até quando a ANVISA entende que o RPP deve ser realizado?**

Em caso de caducidade ou cancelamento de registro recomenda-se realizar RPP enquanto houver lotes de produto dentro do prazo de validade no mercado.

**36. Todos os departamentos envolvidos na elaboração do RPP devem revisar e aprovar o documento, além do responsável da Qualidade e RT? O documento deve conter a assinatura de todos os departamentos?**

A RPP deve ser assinada pelos representantes dos setores envolvidos na sua elaboração e deve ser aprovada pelo Responsável Técnico e o responsável pela garantia da qualidade.

**37. A revisão e aprovação do RPP pelo responsável pela GQ e RT seria do Procedimento ou de cada RPP?**

Cada RPP deve ser aprovada pelo Responsável Técnico e responsável pela garantia da qualidade (GQ) e o procedimento deve ser revisado, aprovado e assinado pela GQ.

**38. No caso de o produto ser produzido por terceiros, eles são responsáveis pela elaboração do RPP do produto?**

A empresa contratante e a contratada possuem responsabilidades compartilhadas. A empresa contratada fabricante deve participar da elaboração da RPP, conforme a atividade realizada, o detentor do registro é o responsável por coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pela (s) empresa (s) contratada (s).

**39. Trabalho com dispositivo médico, seguiu a RDC 16. A RPP é aplicável?**

Neste momento, o guia de RPP (guia 9/2018 versão 2) é aplicável somente a medicamentos e insumos farmacêuticos ativos.

**40. Em relação a avaliação cumulativa de mudanças pode ser referenciado documento relacionado às análises de riscos realizadas ou necessariamente descrever na RPP?**

Recomenda-se fazer uma descrição sucinta de todas as mudanças. Recomenda-se ainda referenciar o documento relacionado à análise de risco realizada.

**41. No slide da introdução desta webinar traz a informação que quando da certificação inicial deve ser encaminhada a RPP com todos os lotes produzidos para os medicamentos que são escopo da linha objeto da certificação, independente do mercado para qual se destinam, por isso o entendimento que seriam todos da linha a ser certificada, então seria apenas o RPP do medicamento a ser importado?**

Deve ser apresentada somente RPP dos medicamentos escopo da (s) linha (s) objeto de certificação pela Anvisa (produtos a serem importados), a revisão deve contemplar dados de todos os lotes desses produtos, produzidos nos últimos dois anos, em relação à data de protocolo do expediente, independente do mercado de comercialização.

**42. Quais os motivos que são considerados devoluções por desvios de qualidade?**

A RDC 301/2019 define “desvio: não cumprimento de requisitos determinados pelo sistema de gestão da qualidade farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos”. Qualquer devolução resultante de não atendimento aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia deve ser considerado como desvio de qualidade, cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo fazer essa avaliação.

**43. Em caso de mudança pós-registro da RDC 73/16 em relação mudança de equipamento de uma etapa do processo, é necessário revalidar a todo o processo produtivo?**

A empresa deve avaliar os requisitos das normas específicas de pós registro, o Sistema da Qualidade deve analisar e aprovar a mudança antes da implementação, analisar os possíveis impactos, as ações necessárias para mitigação do impacto da mudança e avaliar a necessidade de revalidar o processo (revalidação parcial ou total). A avaliação cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo.

**44. No slide da introdução desta webinar traz a informação que quando da certificação inicial deve ser encaminhada a RPP com todos os lotes produzidos para os medicamentos que são escopo da linha objeto da certificação, independente do mercado para qual se destinam, por isso o entendimento que seriam todos da linha a ser certificada, então seria apenas o RPP do medicamento a ser importado?**

Sim, somente dos medicamentos que serão registrados/comercializados no Brasil.

**45. Trabalho em uma distribuidora, onde nossos produtos são importados da nossa fábrica...o RPP deve ser feito por nós, pela planta fabricante no exterior ou ambos? Pois como foi apresentado, deve ser verificado recolhimentos, devoluções, etc., e se isso ocorrer, os produtos retornarão para planta Brasil e não para a planta no exterior.**



A empresa importadora (detentor do registro) e a fabricante possuem responsabilidades compartilhadas. A empresa fabricante deve participar da elaboração da RPP, conforme a atividade realizada, o detentor do registro é o responsável por coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas, e pode também participar da elaboração nas atividades sob sua responsabilidade, por exemplo, recolhimentos, devoluções, etc.

**46. Em caso de terceirização de produção do medicamento, os lotes produzidos devem ser incluídos no RPP elaborado pela empresa contratante, uma vez que mesmo seja o detentor do registro do medicamento?**

O detentor do registro é o responsável por coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pela(s) empresa(s) contratada(s).

**47. Conseguiremos ter acesso a essa apresentação em Power Point?**

Vide resposta ao questionamento nº 1.

**48. Onde fica a apresentação no portal?**

Vide resposta ao questionamento nº 1.

**49. Devemos incluir a avaliação do processo de "Distribuição" no escopo da RPP?**

O guia sugere que o Departamento relacionado à distribuição contribua para a RPP, no entanto, as fabricantes são encorajadas a compilar e reportar quaisquer informações relevantes à avaliação da qualidade dos processos e produtos.

**50. Em caso de certificação inicial de BPF internacional, o anexo II do formulário de petição, com informações do medicamento, deve ser preenchido com o medicamento objeto da certificação mesmo que este ainda não seja produzido na linha a ser certificada? E enviado o RPP deste medicamento?**

Sim, o Anexo II do formulário de petição deve ser preenchido com o medicamento objeto da certificação mesmo que esse ainda não seja produzido na linha a ser certificada.

Para justificar a ausência de apresentação de RPP, por tratar-se de concessão inicial de CBPF em que a produção do(s) medicamento(s) ainda não foi iniciada, essa situação deve ser informada no pedido de certificação e deve ser apresentada a validação de processo do(s) medicamento(s) e a análise de risco feita pela empresa fabricante para inserção deste(s) produto(s) na(s) linha(s) de produção, incluindo os impactos frente à validação dos procedimentos de limpeza previamente estabelecidos.

**51. Foi informado sobre citar das utilidades, exemplo Sistema de tratamento de água, porém no Guia de Sistema de Água já informa sobre elaborar uma Revisão periódica desse sistema e no PMV já cita as qualificações e validações. Ainda sim, é necessário incluir essa informação no RPP?**

O Guia orienta que seja informado a situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc. Não há a necessidade de descrição das qualificações.

**52. Em relação à questão da terceirização de etapas, para laboratórios que possuem PDPs em andamento, devem ser listadas informações sobre este tipo de parceria ou elas não se enquadram neste item?**

A RPP deve mostrar a rastreabilidade das atividades realizadas (quem, o que). Recomenda-se descrever na RPP os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados entre o Laboratório Oficial e o Laboratório parceiro e avaliar se os contratos ou acordos técnicos estão atualizados, em relação às atividades pactuadas.

**53. Caso a devolução de produtos ocorra por motivos que não estejam relacionados à qualidade, como por exemplo, erro de pedido, falta de espaço para recebimento de produto de cadeia fria, estas devoluções também devem estar descritas no RPP?**

Recomenda-se incluir a causa de cada devolução, exemplo, erro de pedido, falta de espaço para recebimento, etc. Adicionalmente, para as devoluções relacionadas a problemas de qualidade, incluir na RPP um resumo e a investigação das causas dos desvios e das ações tomadas.

**54. Para produtos que são terceirizados, como sugerem fazer a "integração" da RPP do fabricante com a do detentor do registro?**

Recomenda-se que o contrato estabeleça claramente, para cada aspecto da revisão, as responsabilidades de cada empresa envolvida e o procedimento para analisar os dados e elaborar o relatório final da RPP. O POP deve incluir os itens requeridos e esperados na RPP, por parte de cada empresa envolvida. O detentor do registro deve coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pelas empresas contratadas e aprovar a RPP, com a participação dos setores apropriados de cada empresa.

**55. No caso de empresa com PDP em que esta possui registro (laboratório oficial) mas a fabricação ainda está sendo realizada no parceiro, como funciona a RPP? Pode ser considerado o do parceiro? Deve haver registro no laboratório oficial?**

Ambos Laboratório Oficial e o Laboratório parceiro devem participar da elaboração da RPP, conforme a atividade realizada, a responsabilidade pela RPP é do Laboratório Oficial (detentor do registro).

**56. Contratos para realização de análises de equivalência farmacêutica para registro, devem ser considerados?**

Recomenda-se descrever e avaliar os contratos de terceirização relacionados à produção e ao controle de qualidade do produto em questão e sua aprovação. A revisão da situação de contratos para a realização de análises de equivalência farmacêutica para registro não é considerada essencial na RPP.

**57. A apresentação será disponibilizada?**

Vide resposta ao questionamento nº 1.

**58. Para empresas terceiras e acordos técnicos, precisamos apenas incluir a descrição do serviço, *quality agreements* e contratos firmados... é necessário descrever se a empresa possui BPF ou BPL no escopo? Isso não ficou claro.**

Recomenda-se descrever os contratos e alterações contratuais e acordos técnicos firmados entre as partes envolvidas na fabricação do produto em revisão e, adicionalmente, informar se as empresas cumprem os requisitos de BPF ou BPL para a atividade contratada.

**59. Como a empresa pode avaliar o efeito cumulativo de pequenas mudanças ao longo do período?**

Recomenda-se listar e descrever sucintamente todas as mudanças realizadas para o produto; para fazer a avaliação de risco pode-se utilizar ferramentas, como exemplo, espinha de peixe, FMEA ou ferramentas semelhantes, com base em conhecimento prévio e dados experimentais iniciais. Para avaliar o efeito cumulativo das mudanças realizadas, recomenda-se fazer discussão técnica, com a participação dos setores apropriados, geralmente, representantes da Produção, Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade, Validação e Assuntos Regulatórios.

**60. Todos os parâmetros físico-químicos e microbiológicos analisados pelo controle em processo e produto acabado devem ser avaliados na RPP ou podemos selecionar alguns deles, excluindo os qualitativos por exemplo?**

Recomenda-se realizar uma avaliação estatística dos resultados de controle em processo analíticos e físicos, parâmetros críticos de processo e dos resultados das análises do produto acabado, de forma a verificar a existência de tendências. A empresa deve conhecer o comportamento de seu produto, para definir se um teste qualitativo pode ser excluído ou se deve ser mantido na revisão do produto, pode ser que a alteração de coloração ou aspecto represente degradação ou não, depende das características da molécula, da formulação do produto, deve ser avaliado caso a caso.

**61. Se o recolhimento ocorrer em um produto exportado, também deve estar descrito no RPP? Incluindo a informação ao país onde houve o recolhimento?**

Sim. Qualquer recolhimento de produto deve ser listado na RPP, com as razões para o recolhimento e as investigações e ações tomadas. Recomenda-se incluir o número de lote, notificação ao órgão regulador, o número de relatório de investigação associado e Status atual do recolhimento. Conforme legislação vigente, a RDC 55/2005, o recolhimento e a comunicação à Agência deve ser feita caso os desvios sejam classificados como classe I ou II.

**62. Podemos confirmar então que para inspeções internacionais iniciais (obtenção inicial de certificação de boas práticas para medicamentos) é**

**necessário submeter o RPP dos medicamentos mesmo não registrados pela ANVISA, ou seja, de todos os medicamentos que são produzidos na linha em que se pretende obter a certificação com resultados dos últimos 2 anos (da data de submissão)?**

Sim. Quando da solicitação de certificação internacional deve ser encaminhada a RPP com todos os lotes produzidos, nos últimos dois anos, para os medicamentos que são escopo da(s) linha(s) objeto de certificação pela Anvisa, independente do mercado para o qual se destinam.

**63. Reclamações oriundas do NOTIVISA entram na RPP?**

Sim. Recomenda-se descrever sucintamente todas as reclamações referentes ao produto em avaliação recebidas, inclusive as oriundas do NOTIVISA.

**64. É interessante que o cronograma de RPP seja "casado" com o cronograma de HMP?**

Caso seja viável recomenda-se que a RPP e o HMP sejam compatibilizados. Deve ser incluída na RPP a revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas. Dessa forma, entende-se que as informações contidas no HMP devem também constar na RPP.

**65. Eu trabalho em uma distribuidora - fracionadora de insumos farmacêuticos. Pela RDC 204 nós realizamos o relatório da qualidade de insumo fracionado (RQIF), utilizando como base o guia de RPP. Existem outros documentos que poderíamos utilizar?**

Na ausência de um Guia específico de revisão da qualidade para fracionadoras, de modo a verificar a conformidade com os princípios de BPDF, desde a aquisição de materiais até a expedição do insumo farmacêutico, recomenda-se utilizar para a elaboração do relatório da qualidade os itens citados na própria RDC 204/2006 para a realização de auto inspeção, contemplando:

a) Pessoal; b) Instalações; c) Manutenção de prédios e equipamentos; d) Armazenamento de materiais; e) Distribuição de insumos farmacêuticos; f) Equipamentos; g) Fracionamento e controles do fracionamento; h) Controle da Qualidade; i) Documentação; j) Higienização e limpeza; k) Programas de validação e revalidação; l) Calibração e qualificação de instrumentos e equipamentos; m) Recolhimento de insumo farmacêutico do mercado; n) Gerenciamento das Reclamações; o) Controle de rótulos; p) Gerenciamento dos resíduos; q) Resultados das auto inspeções anteriores e ações corretivas adotadas, r) Resultado da auto inspeção; s) Avaliações e conclusões; t) Não conformidades detectadas; u) Ações corretivas recomendadas e prazos estabelecidos para o atendimento.

Caso queira a empresa pode utilizar a filosofia do Guia de RPP para fazer uma avaliação de tendências de qualidade negativas e determinar se as especificações de matérias-primas estão adequadas, avaliar tendências de reclamações, devoluções, avaliar se os fornecedores estão qualificados, conforme o descrito no Programa de Qualificação de Fornecedores da empresa, entre outros itens.

**66. Os lotes reprovados devem ser selecionados apenas na reconciliação? Ou devemos selecionar os lotes pelos desvios? Por exemplo, um lote teve um desvio na granulação e foi reprovado, portanto, não chegou na fase de reconciliação.**

É caso a caso, depende da etapa em que o desvio ocorreu no processo, se na etapa inicial de produção, exemplo granulação, o desvio pode resultar em reprovação do lote após o resultado das investigações conduzidas; se o desvio é descoberto após investigação de resultado fora de especificação de um teste analítico do produto terminado, por exemplo teor, pH, o lote pode ser reprovado quando da revisão do registro de produção do lote.

**67. No RPP seria necessário apenas o registro das ocorrências ou seria necessário anexar os referidos documentos?**

Orienta-se coletar as informações nos registros documentais ou nos registros dos sistemas, e, quando forem tomadas ações, recomenda-se incluir o número do documento ou relatório de investigação relacionado, não necessita anexar os documentos.

**68. No item de reclamações, deve-se listar todas as reclamações, mesmo aquelas que foram consideradas (após investigação) como não procedentes?**

Sim. Recomenda-se descrever sucintamente todas as reclamações recebidas referentes ao produto em avaliação e com base no resultado das investigações realizadas, pode-se incluir a informação de que a reclamação não é procedente.

**69. Devoluções por outros motivos que não sejam problemas de qualidade precisam ser citadas?**

Vide resposta ao questionamento 53.

**70. Devoluções por recusa de recebimento e outros motivos que não seja sanitários/técnicos, é necessário incluir?**

Vide resposta ao questionamento 53.

**71. Se as ações de uma reclamação de mercado ainda estão em andamento seja por avaliação de eficácia pode ser mencionado somente que ainda se encontra em andamento ou precisa ter uma justificativa?**

Caso as investigações das reclamações não tenham sido concluídas recomenda-se incluir a informação de que estão em andamento. É importante fornecer evidências de que ações efetivas foram ou estão sendo tomadas para corrigir os problemas.

**72. Em caso de alteração do fabricante de IFA ou excipiente, é necessário revalidar o processo produtivo?**

As alterações de fabricante de IFA e de excipientes em medicamentos deve seguir as diretrizes das normativas vigentes de pós registro aplicáveis a cada tipo de medicamento.

**73. Vocês podem indicar o link onde as apresentações ficam disponíveis?**

Vide resposta ao questionamento nº 1.

**74. Haverá revisão do Guia após a publicação da nova resolução de Boas Práticas de Fabricação? A nova RDC trará mais informações sobre RPP que a RDC 17/2010, conforme estabelecido no PIC/S.**

Sim, existe previsão de atualização do Guia para adequação aos requisitos da RDC 301/2019.

**75. Como devem ser selecionadas as reclamações e desvios que são colocados no relatório de RPP? Quero dizer apenas desvios e reclamações concluídos devem ser considerados?**

Recomenda-se descrever sucintamente todas as reclamações recebidas, referentes ao produto em avaliação, e descrever sucintamente todos os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e as respectivas investigações. Caso a investigação das reclamações e dos desvios não tenham sido concluídas recomenda-se incluir a informação de que está em andamento. É importante fornecer evidências de que ações efetivas foram ou estão sendo tomadas para corrigir os problemas.

**76. E em casos da certificação de BPF no Mercosul tratar de um medicamento que a produção ainda não foi iniciada, poderia enviar o RPP de um dos medicamentos da linha a ser certificada?**

A RPP encaminhada deve ser específica para os medicamentos que são escopo da linha de certificação, com informações completas sobre todos os lotes produzidos no período avaliado: reclamações, desvios, recolhimentos, controle de mudanças, estabilidade, etc. Será desconsiderada da análise técnica a revisão de produto que não será importado ao Brasil.

**77. O produto é comercializado no Brasil e passará a ser produzido em outro país, então o RPP deste produto deve também ser enviado? Além dos RPPs dos medicamentos da linha a ser certificada, correto?**

Em caso de alteração de fabricante ou local de fabricação, deve ser encaminhada a RPP do produto elaborada pelo novo fabricante, referente a atividade por ela executada. Somente deve ser enviada a RPP de produto a ser importado.

**78. No slide da introdução desta webinar traz a informação que quando da certificação inicial deve ser encaminhada a RPP com todos os lotes produzidos para os medicamentos que são escopo da linha objeto da certificação, independente do mercado para qual se destinam, por isso o entendimento que seriam todos da linha a ser certificada, então seria apenas o RPP do medicamento a ser importado?**

Sim, somente a RPP do(s) medicamento(s) escopo da(s) linha(s) objeto de certificação pela Anvisa.

**79. Alguma instrução ou orientação sobre processo de filtração? Mudanças / trocas no filtro de processo?**

Foi publicada em Diário Oficial da União a nova Resolução que “Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”, a RDC nº 301/2019, substituindo a resolução RDC 17/2010, os quaisquer requerimentos específicos para a fabricação de preparações estéreis, estão estabelecidos na Instrução Normativa – IN nº 35/2019 que “Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis.

**80. A descrição de Qualificação de Utilidades/HVAC não se torna repetitiva em revisões periódicas de produto em casos de vários produtos que compartilham a mesma linha? Ou seria apenas o caso de citar quais utilidades são utilizadas e data de qualificação?**

O Guia orienta que seja informado a situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc. Não há a necessidade de descrição das qualificações.

**81. A RPP é aplicável para dispositivo médico?**

O escopo do GUIA n.º 9, versão 2, de 05 de junho de 2018 é somente fabricantes de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos (IFAs).

**82. Os RPPs de produtos fabricados no Brasil e exportados tem obrigatoriedade (ou seria apenas recomendado) seguir as Normas Internacionais de elaboração de RPP? Ex.: Avaliação de Amostras de Retenção (FDA, COFEPRIS).**

Recomenda-se adotar os guias, leis e normas pertinentes em vigor em cada país.

**83. Que tipos de CMs devem ser incluídos no relatório de RPP? Por exemplo, CMs relacionados a embalagem secundária do produto devem ser relacionados?**

Devem ser descritas sucintamente todas as mudanças realizadas que afetaram o produto em revisão, avaliando se todas foram devidamente aprovadas, documentadas e implementadas. Cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo, avaliar se a alteração da embalagem secundária pode afetar o produto.

**84. Aqui na empresa fazemos estudos de estabilidade também para estudos de tempo de espera (holding time). Eles também devem entrar na RPP? Ou apenas os estudos de estabilidade de rotina dos produtos?**

A previsão do Guia é para os estudos de estabilidade de acompanhamento, concluídos e em andamento, por ser realizada com lotes comercializados.

**85. Podemos fazer validação de processo com o mesmo racional de agrupamento?**

A previsão é de que a validação de processo seja realizada por medicamento/insumo farmacêutico.

**86. Quando um equipamento de método analítico é realizado alguma mudança, e esse equipamento é utilizado para fazer análise de 5 produtos, eu descrevo a mudança nos 5 relatórios?**

Sim. A Revisão da Qualidade do Produto deve incluir a revisão de todas as mudanças realizadas nos métodos analíticos, equipamento de método analítico.

**87. No caso de semissólidos, onde são fabricados na mesma linha e com processos bem semelhantes. Variante apenas a formulação, é necessário fazer um RPP separado para cada produto?**

Sim. Quando justificado cientificamente, pode-se fazer o agrupamento das revisões de qualidade um mesmo produto com diferentes concentrações.

**88. Se para o IFA se eu tiver dois fornecedores qualificados, porém só foi utilizado 1 durante o período de avaliação, eu preciso listar os dois?**

Sim, a fabricante deverá citar todos os fornecedores de matérias-primas e material de embalagem, aprovados e vigentes segundo seu programa/procedimento de qualificação de fornecedores. Ao citar os lotes fornecidos naquele período de tempo, pode-se descrever na RPP que só foram utilizados lotes de um dos fornecedores, com os dados de monitoramento da qualidade destas entregas.

**89. A apresentação ficará disponível no Portal da Anvisa?**

Vide resposta ao questionamento nº 1.

**90. O agrupamento pode ser feito com base nas famílias definidas nas validações de processo?**

Sim, com a devida justificativa científica.

**91. Para ser considerado o número de lote, se utilizaria o lote se semiacabado ou de embalagem (por apresentação)?**

Caso a empresa utilize um lote de granel dividido em diferentes lotes de embalagem, a RPP deve contemplar as duas etapas de produção, com a descrição do número de lote do granel e do produto terminado, um lote para cada fração definida da produção.

**92. O intervalo do RPP tem que estar atrelado ao mesmo período do registro do produto.**

Vide resposta ao questionamento nº 64.

**93. Quais as áreas que precisam participar da revisão da RPP?**

É recomendável que participem todos os departamentos envolvidos, tais como Controle da Qualidade, Garantia da Qualidade, Produção, Estabilidade, Distribuição e Engenharia e outros grupos.



**94. A versão do Guia 9 em inglês será disponibilizada?**

Por enquanto não há previsão e tampouco intenção.

**95. O RPP tem relação com algum dos guias do ICH? Como a RPP relaciona-se com processo de adequação às normas do ICH?**

Não, a RPP tem relação direta com os guias do PIC/s e está contemplada na Resolução RDC 301/2019 que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, substituindo a resolução RDC 17/2010, a Seção IV da RDC 301/2019 trata “Da revisão da qualidade do produto” nos Art. 15, Art. 16, Art. 17, Art. 18, Art. 19, Art. 20.

**96. Existe a necessidade de envio da RPP para a Anvisa ou a verificação durante as inspeções já é suficiente?**

Para empresas nacionais, a RPP é verificada in loco. Para empresas internacionais, a RPP deve ser enviada na petição de Certificação.

**97. Em caso de certificação inicial de BPF em países do Mercosul, precisamos enviar os RPPs de todos os medicamentos da linha a ser certificada?**

Deve ser enviado RPP de produtos que serão objeto da inspeção, aqueles que serão importados para o Brasil.

**98. O que a Anvisa considera como tendência?**

Em termos práticos há que se dizer que não cabe à Anvisa a tarefa de definir o que seria considerado “tendência”.

Além do domínio dos conceitos estatísticos, que podem ser alcançados em literatura específica de Controle Estatístico de Processo (CEP), cabe às empresas, conhecedoras dos comportamentos dos desempenhos de seus produtos e processos produtivos, definirem os critérios que nortearam a tarefa de identificação de uma tendência, seja positiva e negativa.

Como ponto de partida, além de consulta à literatura especializada de CEP, talvez seja interessante que as empresas busquem o auxílio de profissionais estatísticos.

Como última dica, esclarece-se que alguns *softwares* estatísticos trazem alguns valores *default* (com relação a 1, 2 e 3 sigmas, acima ou abaixo da linha média da carta de controle) que podem ser utilizados como ponto de partida para a discussão e tomada de decisão por parte das empresas. Ressalta-se, entretanto a importância da participação e colaboração de profissionais com *expertise* no tema para subsidiar as tomadas de decisões das empresas.

**99. Gostaria de saber qual a maneira recomendada para avaliação de tendência? Qual ferramenta?**

Para tanto, previamente a empresa deve ter conhecimento do comportamento dos dados frente a uma distribuição específica (que não somente à distribuição normal, pois há processos cujos dados seguem outro tipo de distribuição como Poisson, Binomial, Exponencial, etc.)

Selecionadas as cartas de controle ideais, calculados os limites superiores e inferiores de controle do processo, os dados da rotina devem ser plotados e avaliados.

Basicamente a análise de tendência é composta de duas etapas. A primeira avalia a estabilidade do processo.

Superada a primeira parte do trabalho, ou seja, avaliada a estabilidade do processo (incluindo os devidos testes de hipóteses), deve-se partir para a segunda etapa que é a avaliação da capacidade do processo.

Alguns dos índices de capacidades mais utilizados para se avaliar a capacidade de processos cujos dados (variáveis contínuas) seguem a distribuição normal são: Cp; CpK; Pp e PpK.

No caso de atributos, opções para se definir, indiretamente a capacidade do processo, são a determinação das métricas Defeitos por Unidade (DPU); Defeitos por Oportunidade (DPO), Defeitos por Milhão de Oportunidades (DPMO).

Por exemplo, calculado o DPO, utiliza-se a Tabela da Normal Reduzida (z) para encontrar o valor z relativo ao DPO e daí define-se a capacidade Sigma de longo prazo. Já para o cálculo da capacidade Sigma de curto prazo adiciona-se o valor de 1,5 sigma ao valor z.

As ferramentas a serem utilizadas, como exemplificado acima, são as “ferramentas estatísticas”.

Devido às particularidades de cada processo e produtos, enfatiza-se que as orientações acima não têm a pretensão de serem exaustivas. Do exposto, cabe às empresas, com bases no gerenciamento de risco, ferramentas da qualidade e estatísticas, elegerem os instrumentos mais adequados aos processos e produtos.

**100. Gostaríamos de saber o que a ANVISA espera com relação ao tratamento estatístico para RPP, com relação às ferramentas utilizadas.**

Vide resposta à pergunta do item 99.

**101. Qual o método estatístico ideal para realização da avaliação estatística dos dados?**

Vide resposta à pergunta do item 99.

**102. Para Estabilidade é necessário detalhar resultados brutos (peso, doseamento, etc.) ou somente conclusão do estudo em relação a manutenção ou não do prazo de validade?**

Assim como para os dados de rotina (parâmetros críticos de processo e atributos críticos de qualidade de produtos – sejam intermediários ou acabados), para os dados de estabilidade, a expectativa regulatória é que as empresas também procedam a uma avaliação estatísticas dos dados (em termos de comportamento), de forma que alguma tendência (negativa, a mais importante, em termos de riscos atrelados à qualidade dos produtos).

Vale ressaltar e esclarecer que os conceitos de “limites de controle” e “limites de especificação” são totalmente diferentes e, inclusive, possuem objetivos totalmente distintos.

A gestão da qualidade e controle de um processo de manufatura com CEP utilizando um os “limites de controle” ajuda a entender o comportamento do processo e que ele é capaz sob certas condições. Dessa forma, é possível prever e antecipar problemas (entenda-se excursões; desvios; resultados fora de especificação; etc.). Ou seja, um CEP bem executado, é uma ferramenta importante para que as empresas não só monitorem seus processos, como também, se necessário, implementem ações de forma a promover a melhoria contínua de seus processos produtivos e produtos. Ou seja, ao longo do tempo isso ajuda a empresa a acumular conhecimento sobre os processos e minimizar problemas.

Dentre as várias definições constantes da literatura especializada, os “limites de controle” são os limites internos do processo (ou seja, os limites superior e inferior do próprio processo). Tais limites devem ser definidos, estatisticamente, por meio de dados históricos do próprio processo. Popularmente, os “limites de controle” podem ser ditos como a “Voz do Processo”. Ou seja, refletem a situação onde os processos estejam desempenhando de forma estável e com capacidade.

Dito de outra forma, um processo é considerado estável e capaz quando apenas esteja sujeito a variações comuns; onde não haja interferência de causas especiais.

Lembra-se que todo processo possui muitas fontes de variabilidade, sendo que as principais são: mão de obra; matérias – primas; método; meio ambiente; máquina e sistema de medição).

Já os “limites de especificação”, dentre as várias definições constantes de literatura especializada (o que pode ser transposto para processos produtivos farmacêuticos), popularmente pode ser definido como a “Voz do Cliente”. Nessa acepção, cliente pode ser entendido como os usuários dos produtos (medicamentos) e até mesmo as Autoridades Regulatórias. Dito de outra forma, os limites de especificação são externos ao processo.

A tentativa de gestão da qualidade baseada apenas em atividades de controle de qualidade (focando apenas nos limites de especificação) faz que os profissionais (empresas) enxerguem as coisas de forma binária, do tipo: “isso está bom; isso está ruim”. O resultado dessa de forma reducionista de trabalhar, muitas vezes pode levar ao dispêndio incomensurável de energia e recursos na tentativa de que as coisas fiquem boas, sem, contudo, buscar entender o que realmente possa estar interferindo no processo.

Do ponto de vista de Controle Estatístico de Processo, um processo que esteja produzindo/entregando um produto que cumpre com suas especificações não necessariamente é um processo que seja/esteja estável e capaz.

O CEP é uma técnica estatística para controle do processo, durante a produção. O mesmo tem por objetivo principal, controlar e melhorar a qualidade do produto. Dessa forma, uma vez identificada uma tendência (negativa), quando o processo se afasta do estado de controle, investigações devem ser conduzidas, de forma que as devidas ações corretivas e de melhoria contínua possam ser implementadas.

Sem prejuízo da explanação acima, sem dúvida que os dados brutos de todos os testes/ensaios de estabilidade devem estar disponíveis e apresentados

quando requerido pelas autoridades sanitárias (por exemplo, no advento de uma inspeção).

**103. É necessário colocar fotos no RPP?**

Primeiramente esclarecemos que o guia de RRP não mencione a palavra “fotos”. Contudo, se as “fotos” forem um elemento imprescindível para que a empresa gere evidências que sustentem a atividade de revisão periódica de produto (entenda-se informações do relatório de RPP), então tais fotos são sim necessárias.

Dilatando um pouco a resposta, ressalta-se que o guia de RPP menciona a utilização de “gráficos” e “tabelas”. Nesse ponto, é importante enfatizar que a utilização de tais recursos, sem dúvida, ajuda não só na geração, interpretação, transmissão e manutenção de informações.

Especialmente em relação às avaliações estatísticas/análise de tendência dos dados, a utilização de cartas de controles (entenda-se como gráficos) são elementos indispensáveis. Ou seja, as demonstrações; inferências e interpretações efetuadas a partir dos mesmos são elementos fundamentais do exercício em comento.

**104. É necessário fazer avaliação estatística para os rendimentos das etapas do processo? Em caso positivo, também é permitido agrupar as apresentações ou é necessário que seja feita uma avaliação por apresentação do produto?**

Sim. Do ponto de vista das BPF, os rendimentos das etapas de processo compõem sim o elenco de elementos a serem avaliados. Ressalta-se que as empresas não devem enxergar essa necessidade como algo meramente exigido pelas autoridades sanitárias e sim também como um elemento importante do ponto de vista do negócio (melhora ou manutenção da eficiência dos processos; diminuição da variabilidade e aumento da produtividade; redução de custos de produção, etc.).

Por mais simples que parece, uma tendência negativa em rendimentos em etapas específicas de processo, pode ser resultado de variabilidade da mão de obra/treinamentos deficientes; problemas de desgastes/confiabilidade de equipamentos (interface direta com a eficiência e eficácia dos programas de manutenção); variações nas condições ambientais e de processo, etc.

De forma complementar, disponibilizamos abaixo o quadro (lista não exaustiva, pois a mesma pode variar a cada tipo de processo/produto) que exemplifica outros parâmetros/atributos passíveis de avaliação estatística (análise de tendência):

<p><b>Controles em Processo e Testes de Controle de Qualidade:</b> uma revisão dos resultados de controle em processo e controle de qualidade críticos de produtos acabados</p>	<p>Tendências de resultados de controle em processo (considerando etapas de produção e embalagens) e testes de controle de qualidade de parâmetros físico-químicos e microbiológicos:</p> <p><b>As análises de tendência devem considerar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Variações físicas:</b> por exemplo, peso; dimensão; friabilidade; dureza; tempo de desintegração; volume/excesso de envase; uniformidade de conteúdo;</li> <li>✓ <b>Variações Químicas:</b> por exemplo, teor; substâncias relacionadas; impurezas relacionadas ao processo produtivo; pH; residual de solventes;</li> <li>✓ <b>Unidades rejeitadas:</b> por exemplo, por quebras; presença de partículas;</li> <li>✓ <b>Reconciliação de rendimentos de etapas do processo produtivo:</b> por meio de dados associados aos registros de lotes.</li> </ul>
---	---

O agrupamento de apresentações distintas do mesmo produto é sim aceitável. Entretanto, o mesmo somente deve ser praticado mediante algumas ressalvas. Um relatório de RPP pode contemplar sim agrupamento de produtos com padrões e características específicas.

O referido agrupamento deve ser cientificamente justificado. Por exemplo, os produtos selecionados dentro/para um grupo devem ser similares o suficiente, de forma que os parâmetros sob revisão no RPP sejam representativos do grupo.

Cada lote dentro do grupo deve ser revisado.

As justificativas para o agrupamento selecionado devem ser documentadas no relatório de RPP, ou alternativamente, em procedimentos que determinem as diretrizes e instruções acerca da atividade de RPP. Isso garante que a abordagem seja mantida nas revisões futuras.

É importante que os grupos não sejam justificados com base em fatores comerciais e sim em fatores técnico-científicos e requerimentos de BPF.

Os produtos elementos do agrupamento devem ser da mesma forma farmacêutica, contendo o mesmo ou ingredientes ativos e excipientes muito similares, e produzidos utilizando-se os mesmos tipos de equipamentos.

Abaixo disponibilizamos o quadro (lista não exaustiva) com exemplos de Agrupamentos Apropriados e de Agrupamentos Inapropriados:

Exemplos de Agrupamentos Apropriados	Exemplos de Agrupamentos Inapropriados
<p><b>Agrupamentos relevantes aos produtos acabados de uma instalação podem incluir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ As apresentações finais são as mesmas, mas diferem no tamanho da embalagem ou nomes comerciais;</li> <li>✓ Os ingredientes e embalagem primária são os mesmos, mas diferem nas concentrações; e</li> <li>✓ As apresentações finais são as mesmas, mas diferem no que se refere às regiões de comercialização/mercados e/ou registros.</li> </ul>	<p>Os seguintes agrupamentos improvavelmente são considerados apropriados, por causa de fatores como diferenças significativas de excipientes; interações físico/químicas; diferenças nos tipos de equipamentos usados na manufatura, etc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Produtos com o mesmo ativo, mas contendo excipientes muitos diferentes; e</li> <li>✓ Preparações líquidas versus preparações sólidas contendo o mesmo ativo (por exemplo, cremes versus pomadas tópicas; comprimidos versus cápsulas moles; cápsulas duras versus cápsulas moles), etc.</li> </ul>

**105. Com relação aos estudos de estabilidade, no Guia nº 9 de 2018, é recomendado que seja avaliado as tendências nos resultados dos estudos de estabilidade realizados no período em avaliação com os resultados de longa duração. A dúvida é, geralmente não ocorre um estudo de estabilidade de longa duração no período em avaliação, desta forma esse comparativo deve ser realizado em relação ao último estudo de longa duração realizado?**

Ainda que o objeto de alteração, do ponto de vista regulatório, *a priori*, não demande o protocolo de petição pós-registro (para análise da Anvisa), a depender do resultado da avaliação de risco e das ações exaradas em CAPAs emanados, devido, por exemplo, a um Controle de Mudança relativo às instalações; a processo(s) e a equipamento(s); desvios de processos; excursões de temperatura durante o transporte, etc., do ponto de vista das BPF, pode ser necessária/demandada a condução de algum estudo de estabilidade (por exemplo, de acompanhamento).

De um ponto de vista mais abrangente, em termos de gerenciamento do risco da qualidade, ainda que alguma mudança ou excursão/desvio não demande protocolo, às Autoridades Sanitárias (do ponto de vista regulatório), por parte das empresas, talvez seja prudente aumentar a frequência (em relação às frequências estabelecidas em guias) de coleta e análise de amostras de estabilidade (estudo de acompanhamento) de forma a captar uma possível tendência negativa e, inclusive, se aplicável, proceder ao recolhimento de lotes do mercado.

Finalizando, ressalta-se que o ponto de referência/comparativo é sim o estudo de estabilidade de longa duração válido (o que suportou a definição do prazo de validade do produto registrado).

**106. Os resultados de controle em processo podem ser a média de cada horário de retirada das amostras? Não temos na empresa resultados individuais tabelados.**

Primeiramente, deve-se esclarecer que a atividade de CEP não pode ser prejudicada pelo fato de a empresa não possuir os resultados individuais tabulados.

Na essência, ainda que a tal “média” venha/possa ser utilizada para fins de avaliação de tendência (avaliação estatística) dos parâmetros críticos de processo e atributos críticos de qualidade dos produtos, a retenção dos referidos resultados individuais é necessária, de forma que a empresa gere evidências de cumprimento de requerimento específico das BPF (ou seja, a integridade de dados).

Voltando ao campo do CEP/estatística, para completarmos a resposta, devemos evocar o “Teorema do Limite Central”, o qual, simplificado, diz: “as médias das amostras grandes e aleatórias são aproximadamente normais”. Tal teorema tem um papel fundamental do ponto de vista probabilístico e estatístico.

O referido teorema descreve a distribuição da média de uma amostra aleatória de uma população com variância finita. Isso significa que, quando o tamanho amostral é suficientemente grande, a distribuição da média é uma distribuição aproximadamente normal.

Tal teorema é aplicável independente da forma da distribuição da população (normal e não-normal).

Quão grande o tamanho amostral deve ser depende da forma da distribuição original. Se a distribuição da população for simétrica, um tamanho amostral de 5 poderia render uma boa aproximação. Se a distribuição da população for fortemente assimétrica, será necessária uma amostra maior. Por exemplo, a distribuição da média pode ser aproximadamente normal, se o tamanho amostral for maior do que 50.

**107. Foi indicado na apresentação que é necessário avaliar se o processo é capaz de atender às especificações. Quais ferramentas estatísticas a ANVISA espera que sejam utilizadas? Quais índices para estes parâmetros?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105 e 106.

Especificamente, em relação às diferenças e objetivos dos “limites de controle” e “limites de especificações”, recomendamos a releitura e interpretação da resposta elaborada para a pergunta do item 102.

**108. No item matérias-primas fala de avaliação de tendência. É recomendado fazer uma avaliação estatística de tendência para os resultados das matérias-primas (IFA) para Indústria Farmacêutica?**

Dentro dos conceitos de “gerenciamento de risco da qualidade” e “qualidade total”, sem dúvida que a avaliação estatística (análise de tendências) dos dados/resultados físico-químicos e microbiológicos das matérias-primas se constitui num elemento integrante que ajuda no suporte da avaliação do desempenho (monitoramento) das MP’s, como também dos diferentes entes (fabricantes/fornecedores) que compõem a cadeia de suprimento.

Dessa forma, é recomendável sim que as empresas procedam à avaliação supracitada e que evidências sejam geradas e mantidos os registros.

Por último, ainda que não todos os parâmetros sejam submetidos à tal avaliação, cabe às empresas, com base em avaliações e risco e procedimentos implementados, definir quais atributos críticos de qualidade das MP’s serão objetos de tal avaliação.

**109. Foi indicado na apresentação que é necessário avaliar a estabilidade do processo (estável ou não estável). Quais ferramentas estatísticas a ANVISA espera que sejam utilizadas?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105 e 106.

De forma complementar, é importante ressaltar qualquer processo contém muitas fontes de variabilidades, donde pode-se destacar os 6M.

Por sua vez, as causas de variação são divididas em “causas comuns ou aleatórias” e “causas especiais”.

As causas comuns são causa inerentes ao processo e, em essência não podem ser reduzidas, a menos que se utilizem outras tecnologias de processo. Contudo, são variações previsíveis.

Já as causas especiais indicam problemas no processo. Essas, além de instabilizarem o processo, afetam o comportamento do processo de maneira imprevisível. Ou seja, é impossível traçar um padrão. Levando a situações que produzem resultados totalmente discrepantes em relação aos demais valores prováveis. Algumas de suas origens podem ser as interações entre mão de obra, máquinas, materiais e métodos.

Tais variações são causadas por problemas identificáveis, mediante investigações consistentes e aprofundadas. Contudo, adoções de ações para eliminação das causas especiais demandam tanto conhecimento do processo quanto uma investigação consistente. Do contrário, corre-se o risco de, ao tentar ajustar o processo, de forma aleatória (na tentativa e erro), na tentativa de trazê-lo novamente à estabilidade, acabar por piorar a situação.

As cartas de controle são uma ótima ferramenta para se monitorar a estabilidade dos processos. Contudo, deve ser ressaltado que as cartas de controle (ou seja, o CEP em si) não têm o poder de ajustar os processos. Apenas servem como elementos sinalizadores que fotografam a situação dos processos. Cabe aos especialistas (donos dos processos), analisarem, avaliarem



os dados do CEP e tomarem a decisão final mais acertada para o reestabelecimento (manutenção) da estabilidade do processo.

Para finalizar, é importante deixar claro que: “um processo é dito sob controle ou estatisticamente estável quando somente causas comuns estiverem presentes e controladas.”

**110. Para as análises estatísticas, qual o programa mais indicado para utilizar?**

Comunica-se que não é papel da Anvisa indicar (entenda-se fazer propaganda) qual *software* estatístico é o ideal para determinada empresa.

Fato é que há inúmeras opções no mercado (em termos de preços; recursos embarcados/disponíveis e facilidade de manuseio/operação; etc.).

Recomenda-se às empresas que, uma vez mapeados seus processos de trabalho (de forma a identificar suas necessidades) relativos a tratamento estatísticos; avaliadas as disponibilidades de recursos (financeiros) e tecnológicos; *expertise* e capacitação do seu corpo técnico; cultura e maturidade organizacional em termos de utilização de tecnologias, decida por si própria qual a melhor opção. Adicionalmente, recomenda-se que as empresas, por assim decidirem, façam prospecções de mercado e contatos com potenciais fabricantes/fornecedores da tecnologia (*softwares* estatísticos) e até mesmo faça *benchmarking* com outras empresas do setor farmacêutico que já possuam/utilizem *softwares* de estatística.

**111. Poderia por favor falar mais sobre o que seriam as tendências para matérias-primas e materiais de embalagem que devem constar na RPP**

Para avaliação de tendências para matérias-primas e materiais de embalagem podem ser considerados os dados relacionados aos resultados dos testes analíticos realizados pela fabricante do medicamento (resultados dentro da especificação, resultados fora da especificação, resultados fora de tendência) e dados relacionados às taxas de rejeição de inspeção de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes.

**112. É necessário avaliar os rendimentos do processo na RPP? Caso sim, será necessário aplicar alguma ferramenta estatística?**

Vide resposta à pergunta do item 104.

**113. Quais ferramentas estatísticas são recomendadas para a aplicação na RPP?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105 e 106.

**114. "Resultados capazes" significa capacidade estatística, processo capaz? Ou capaz de atingir as especificações estabelecidas para o produto?**

Não há que se falar em “resultados capazes”. Na verdade, é o próprio processo que por ser/estar capaz ou não.

Do ponto de vista estatístico/CEP, um processo é considerado capaz quando suas entregas (resultados/dados expressos em termos de valores das variáveis contínuas e/ou atributos) se apresentam dentro dos limites (inferior e superior) de controle do próprio processo. Dito de outra forma, os limites de controle são internos ao próprio processo.

Por sua vez, os limites (inferior e superior) de especificações do produto são coisas totalmente distintas em relação aos limites de controle (do processo). Ou seja, os limites de especificações dos produtos são grandezas externas em relação ao processo.

Para maiores esclarecimentos recomendamos a leitura da resposta elaborada para a pergunta do item 102.

**115. Os cálculos estatísticos precisam ser feitos em programas específicos?**

Essa é uma decisão muito particular de cada empresa. Fato é que várias opções no mercado. Cada qual com seus prós e contras, em termos de recursos embarcados (entregues); especificações e valores.

De forma complementar, recomenda-se a leitura da resposta elaborada para a pergunta do item 110.

**116. Se a empresa produziu 5 lotes no primeiro ano e mais 3 lotes no ano subsequente deveríamos fazer a RPP com os 8 lotes totais ou aguardar mais um ano? Ou nesse caso seria melhor fazer a justificativa e não a RPP propriamente dita?**

Ainda que as normas de BPF e guias relacionados apenas dizem que a RPP deve ser periódica, fato é que, de praxe as empresas os fazem na frequência anual (como recomendado pelo próprio guia publicado pela Anvisa).

Deve estar bem esclarecido que relatório de RPP é uma coisa e avaliação estatística (análise de tendência) é outra coisa. Ainda que a análise de tendência deva fazer parte do relatório de RPP.

Seguindo as orientações dos guias de BPF, o relatório anual de RPP deve contemplar todos os lotes produzidos no período (por exemplo, ano calendário).

Na questão posta, tem-se diferentes cenários. O primeiro deles é quando o produto é novo na linha/empresa. E o segundo é quando o produto já é mais antigo na linha/empresa.

Para o primeiro cenário, utilizando os números de lotes expressos pelo formulador da pergunta, o relatório de RPP deve ser elaborado para os primeiros cinco lotes. E no ano seguinte outro relatório elaborado para os outros três lotes.

Já em termos de construção das cartas de controle e análise de tendência/avaliação estatística (na rotina de produção), com foco na avaliação da estabilidade e capacidade do processo, segundo especialistas em CEP, e até mesmo orientações em cursos de *Belts/Six Sigma*, recomendam-se que as cartas de controle sejam estabelecidas com no mínimo de 30 pontos. Contudo, nada impede que no início das operações, as cartas de controle sejam construídas com um número de pontos menor (por exemplo, 10) e que assim

que o número de trinta pontos seja atingido, as cartas de controle sejam refeitas com o estabelecimento dos novos limites de controle.

Outro ponto importante a ser esclarecido é que não se deve falar tão somente em número de lotes e sim em número de amostras (entenda-se como número de pontos/dados) para a construção das cartas e análises de tendências. Independente do número de lotes, o importante é que haja o número mínimo de 30 pontos disponíveis.

No segundo cenário, partindo do princípio de que o produto já é antigo na linha/empresa, e que o número de pontos [considerando-se os parâmetros críticos de processo (PCP) e/ou atributos críticos de qualidade (ACQ) do produto] contidos pelos 08 lotes não seja no mínimo 30, a empresa pode recorrer a dados/pontos de lotes produzidos em ano(s) anterior(es), de forma a compor o número mínimo recomendado (30).

Do exposto, as orientações constantes da presente resposta devem prevalecer sobre a recomendação constante do item 4.2 do Guia (nº. 9/2018) de RPP, versão 2, vigente desde 08/10/2018, onde se recomendam um número mínimo de dez (10) lotes.

O relatório de RPP é um elemento do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica que abriga a fase 3 (Verificação Continuada dos Processos) da Validação de Processo com base no Ciclo de Vida, conceito este trabalhado na RDC 301/2019 (Dispõe sobre as Diretrizes de BPF de Medicamentos).

**117. Então anualmente todos os produtos deveriam ter uma RPP, independentemente da quantidade de lotes produzidos já que podemos utilizar dados dos anos anteriores para chegarmos ao número mínimo para análise estatística significativa.**

Sim. A recomendação geral é que o relatório de RPP seja preparado anualmente, independentemente do número de lotes produzidos.

De forma complementar, recomendamos também a leitura da resposta elaborada para o item 116.

**118. Os resultados de análises referentes aos IFAs precisam ser avaliados quanto à suas tendências pelo fabricante do medicamento? Doseamento, impurezas e etc.**

Sim. Com certeza que os resultados analíticos relativos aos IFAs compõem o elenco de elementos a ser considerados na RPP. Entretanto, cabe à empresa, com base no gerenciamento de risco, definir quais atributos críticos de qualidade (ACQ) dos referidos materiais serão considerados para fins de avaliação de tendência.

**119. O que vocês consideram como tendências para resultados de controle em processo e controle de qualidade?**

Vide respostas elaboradas às perguntas dos itens 98, 102 e 114.

**120. Para análise estatística é necessários 30 lotes?**

Vide resposta elaborada para a pergunta do item 116.

**121. É necessário incluir todos os dados brutos para as matérias primas e materiais de embalagem?**

Não necessariamente. Com base no gerenciamento de risco, às empresas podem definir quais ACQ (parâmetros relacionados a variáveis contínuas ou atributos) de cada matéria-prima (MP) e de cada material de embalagem (ME) deverão ser alvos de análise de tendência.

Elaboradas as cartas de controle com no mínimo 30 pontos, com certeza, todos os pontos/dados dos lotes de MP/ME analisados deverão ser considerados para fins de avaliação da tendência.

**122. Com relação a revisão da RDC 17/2010: a inclusão das alterações pós-registro não serão informações repetidas com o HMP?**

O RPP é um documento mais abrangente que o HMP. Assim, as informações contidas no HMP devem também estar presentes no RPP, e devem fazer parte da avaliação geral do produto.

**123. Quais os gráficos indicados para avaliação estatística para cada parâmetro e quantidades de lotes?**

Vide respostas elaboradas para as perguntas dos itens 9 e 116.

**124. A especificação do controle em processo pode ser a mesma especificação do controle de produto acabado, tendo em vista que não pode haver correção no processo?**

Primeiramente, deve elucidar a diferença conceitual entre os “limites de controle” e “limites de especificações”.

Os limites (inferior e superior) de controle são internos ao processo (ou seja, são a Voz do Processo).

Já os limites (inferior e superior) de especificações se aplicam ao produto (independente de estar na forma intermediária ou acabada). Ou seja, os limites de especificações não pertencem ao processo.

Pelos conceitos e práticas do CEP, os limites de controle (internos ao processo) devem sempre ser mais conservativos do que os limites de especificações (do produto). Isso garante que, estando o processo estável e capaz, o mesmo entregará um produto que cumpra com suas especificações (não apresentando desvios ou resultados fora de especificação).

Sobre a interpretação dos resultados, análise estatística existe uma definição do que é esperado? Quais análises são necessárias?

Para a construção do conhecimento recomendam-se as leituras das respostas elaboradas para as perguntas dos itens 9, 98, 99, 102, 104, 104 e 106. Com relação a revisão de matérias-primas que tipo de tendência e esperado ser observado na RPP? Quais os itens a serem avaliados nessa tendência?

Os dados analíticos e de revisão de certificado de análise, realizadas pela fabricante para os lotes recebidos, podem ajudar e detectar eventuais tendências adversas e se cada fornecedor deve continuar com status qualificado. Exemplos são os resultados analíticos para itens como contaminantes, agregados proteicos, alterações no pH (indicando possivelmente algum problema na estabilidade) ou solventes residuais - neste

caso, é possível inclusive detectar se houve mudança na rota de síntese de um fármaco.

Em suma, com bases no gerenciamento de risco, cabe às empresas definirem quais ACQ das MP's serão objetos de avaliação de tendência.

**125. Sobre a interpretação dos resultados, análise estatística existe uma definição do que é esperado? Quais análises são necessárias?**

Para a construção do conhecimento recomendam-se as leituras das respostas elaboradas para as perguntas dos itens 9, 98, 99, 102, 104, 104 e 106.

**126. Com relação a revisão de matérias-primas que tipo de tendência e esperado ser observado na RPP? Quais os itens a serem avaliados nessa tendência?**

Os dados analíticos e de revisão de certificado de análise, realizadas pela fabricante para os lotes recebidos, podem ajudar e detectar eventuais tendências adversas e se cada fornecedor deve continuar com status qualificado. Exemplos são os resultados analíticos para itens como contaminantes, agregados proteicos, alterações no pH (indicando possivelmente algum problema na estabilidade) ou solventes residuais - neste caso, é possível inclusive detectar se houve mudança na rota de síntese de um fármaco. Em suma, com bases no gerenciamento de risco, cabe às empresas definirem quais ACQ das matérias-primas serão objetos de avaliação de tendência.

**127. A ANVISA sugere os métodos estatísticos a serem utilizados pela empresa ou fica a cargo da mesma avaliar a melhor metodologia para os dados em estudo?**

Fica a cargo da empresa avaliar a melhores metodologias/ferramentas para a avaliação/tratamento estatístico dos dados.

De forma complementar, recomendam-se as leituras das respostas elaboradas para as perguntas dos itens 9, 98, 99, 102, 104, 104 e 106.

**128. Quanto ao tratamento estatístico dos resultados de controle em processo e produto final: Existem dados específicos que devem ser calculados? Do tipo Pp, Ppk?**

Vide resposta elaborada para a pergunta do item 9.

**129. Sou estatístico e trabalho elaborando a parte estatística da RPP. Recebi várias planilhas com dados de uma certa empresa para fazer a análise estatística. Percebi que na planilha eles mandaram várias determinações de volumes diferentes (510mL a 530mL, 1020mL a 1060mL, etc.) misturadas na mesma planilha, ao invés de separarem os lotes por volumes. Agora fico na dúvida se devo separar os lotes por volumes para fazer a avaliação ou se faço tudo junto. Porque acho se que fazemos a avaliação de tudo junto não dá para saber se o comportamento do equipamento pode ser diferente quando muda o volume. Ahh, e também só temos um resultado apenas por lote... A dúvida é se para cada apresentação temos um produto ou dentro do mesmo**

**produto a gente tem várias apresentações, se vamos ter que dividir os lotes por volume para fazer a avaliação.**

O cenário apresentado retrata a falta de rastreabilidade e organização dos dados por parte da empresa.

Antes da avaliação estatística propriamente dita, algumas perguntas devem ser respondidas. São elas:

- Esses diferentes volumes de envase se referem ao mesmo produto (ou seja, mesma formulação)?

- Os lotes (considerados como pontos/dados) foram envasados no mesmo equipamento (ou equipamentos do mesmo tipo)?

Como parte da avaliação (estatística/tendência) a ser efetuada deve considerar a capacidade (capabilidade) da etapa de envase; ainda que assumindo-se que se trata do mesmo produto (mesma formulação); ainda que assumindo que se trata do mesmo equipamento (ou equipamentos do mesmo tipo), os dados dos lotes com diferentes volumes devem sim ser tratados separadamente (entenda-se por volume), de forma que o comportamento do equipamento seja avaliado quando das trocas/ajustes para dispensar distintos volumes.

Considerando ser esses diferentes volumes, mesmo que em tempos distintos, envasados a partir do mesmo lote de manipulação (formulação), os demais ACQ dos produtos (com exceção do volume), teor; pH; viscosidade; etc. poderiam ser submetidos a tratamento conjunto.

Assumindo-se que se trata do mesmo produto, ainda que envasado em diferentes volumes, respeitadas as ressalvas acima, não há necessidade de a empresa preparar um relatório de RPP para cada uma das apresentações. Pode ser tudo compilado num mesmo relatório. O importante é que os dados sejam rastreáveis; que as discussões e conclusões levem em conta os devidos agrupamentos.

Para dirimir mais dúvidas acerca do que é aceitável/não aceitável em termos de agrupamento, recomenda-se a leitura da resposta elaborada para a pergunta do item 104.

Para esclarecimento acerca da construção das cartas de controle e do número mínimo de pontos para uma análise de tendência robusta do ponto de vista estatístico, recomendam-se as leituras das respostas elaboradas para as perguntas dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105 e 106.

**130. Ao mencionar as reclamações, desvios, todas as informações extras, pode ser apenas feito a análise de tendência e referenciado os documentos respectivos de cada processo?**

Sim. É aceitável.

Diferentes estratégias são aceitáveis. A empresa, por exemplo, pode preparar um relatório a parte para reclamações e desvios e referenciá-lo como anexo do relatório de RPP.

Outra opção seria uma descrição sucinta, no próprio relatório de RPP, de cada desvio e reclamações (em recebidas, em avaliação, recebidas); um comentário geral das ações corretivas e preventivas implementadas (num contexto de promoção da melhoria contínua dos processos/produtos), com as avaliações das suas respectivas efetividades.

É importante que os relatórios de RPP contemplem referências dos relatórios de investigações de reclamações e desvios, de forma que as informações possam ser rastreáveis.

**131. O que se espera ver de tratamento estatísticos nos RPPs, com mais de 30 lotes (ou seja, bom volume de dados para tratamento estatístico)?**

Sim. De forma complementar recomendamos a resposta elaborada para a pergunta do item 116.

**132. Há alguma tendência da ANVISA realizar as auditorias de renovação de BPF avaliando os RPPs já realizados e aprovados?**

Sim. A RPP é um dos itens avaliados durante as inspeções de BPF de medicamentos e de insumos farmacêuticos.

**133. Como seria essa avaliação das matérias-primas e materiais de embalagem? É aceitável fazer esta avaliação através do status de qualificação dos fabricantes e fornecedores?**

Espera-se que o fabricante avalie criticamente a qualidade das matérias-primas (MP) e material de embalagem (ME) recebidos e com base em seus dados de análises de lotes e das revisões de certificados de análise do fornecedor verifique se as MP e ME continuam sob status qualificado ou se há tendências adversas. A empresa deve avaliar se os fornecedores continuam qualificados, conforme o descrito no seu Programa de Qualificação de Fornecedores.

**134. Para um produto novo, eu só vou elaborar a RPP após eu produzir o décimo lote?**

Primeiramente deve-se distinguir os conceitos de “relatório de RPP” e “análise de tendência”.

Em termos de relatório de RPP, o mesmo deve ser preparado, no mínimo, anualmente, para qualquer número de lote comercial fabricado, independente do *status* final (aprovado, rejeitado, etc.).

Já para a questão da análise de tendências dos atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos de processo, recomendamos ler a resposta elaborada para o item 116 do presente P&R.

**135. Referente a quantidade de lotes avaliado, fiquei com dúvida. A quantidade mínima deixa de ser 10 e passa para 30? E até que eu alcance 30 lotes eu somo os lotes utilizados ano a ano mesmo que se repitam nas revisões seguintes?**

Na verdade, em termos estatísticos, o correto é pensar em número de pontos/dados (variáveis contínuas e atributos). Ou seja, fato é que uma carta de controle (para CEP) construída a partir de 30 pontos é mais representativa e expressa uma foto mais real/robusta do processo do que uma carta construída a partir de apenas 10 pontos.

Dessa forma, no início de produção de determinado produto, as cartas de controles (no aplicável; se aplicável), podem ser construídas com apenas 10

pontos. Contudo, ao se atingir o mínimo de 30 pontos, recomendam-se que as mesmas sejam recalculadas.

Desta feita, as empresas podem sim retroceder e utilizar-se de dados de anos anteriores (lotes sequenciais) para a composição dos 30 pontos.

**136. Considerando produtos com baixa produção, em que não há 30 lotes para avaliação estatística ou ainda, não há nem 10 lotes, mesmo juntando diversos anos, que tipo de avaliação estatística se espera?**

Recomenda-se as leituras das respostas elaboradas para os itens 116 e 132 do presente P&R.

**137. Por que o Guia preconiza realizar frequência de análise considerando minimamente 10 lotes/dados se estatisticamente o preconizado para uma boa análise de dados é de, no mínimo, 20 lotes/dados.**

Recomendamos a leitura da resposta elaborada para o item 116 do presente P&R.

**138. Certo, mas não há significância estatística com 10 dados. Classicamente o mínimo seriam 20.**

Recomendamos a leitura da resposta elaborada para o item 116 do presente P&R. O que se espera na realização de tendências para Matérias Primas / Materiais de embalagem?

Espera-se que o fabricante avalie criticamente a qualidade das matérias-primas (MP) e material de embalagem (ME) recebidos e com base em seus dados de análises de lotes e das revisões de certificados de análise do fornecedor verifique se as MP e ME continuam sob status qualificado ou se há tendências adversas.

De forma complementar, recomendamos a leitura da resposta elaborada para o item 108 do presente P&R.

**139. Temos que fazer análise estatística dos estudos de estabilidade?**

Sim.

**140. É necessário compilar os dados brutos de estudo de estabilidade no relatório? Ou apenas o resultado final de cada lote?**

O Guia orienta que sejam listados nas RPP os dados e resultados dos estudos concluídos e em andamento no período em revisão e quaisquer tendências, desvios.

**141. Qual a relação da RPP com o CPV (*Continuous Process Verification*)?**

Didaticamente, dentro do conceito de “ciclo de vida de produto”, o tema validação de processo produtivo é dividido em três fases. A fase 1 refere-se ao “desenvolvimento do produto/desenho do processo”; a fase 2 refere-se à “qualificação do processo produtivo” e a fase 3 refere-se à “verificação continuada de processo”. O objetivo da fase 3 é demonstrar o controle continuado do processo. Basicamente na Fase 1 são definidos, por meio de estudos de caracterização, análises de risco e experimentos estatísticos, os atributos críticos da qualidade (CQA) e os parâmetros críticos de processo



(CPP), sendo estes os elementos chave de controle para a manutenção do produto dentro de sua especificação. Na fase 2 determina-se que o processo produtivo proposto produz produtos com os CQA e CPP dentro do esperado. Entretanto, por envolver poucos lotes, a Fase 2 não tem capacidade estatística de determinar que estes atributos estão dentro de controle, entende-se controle como confiança estatística de que o parâmetro está dentro da faixa especificada. Assim, entra em contexto a Fase 3, no qual os CQA e CPP continuam a ser monitoradas durante a produção comercial, da mesma forma que foram durante a Fase 2, até que se adquira confiança estatística de seu controle. Os CQA e CPP de menor variabilidade serão eliminados da Fase 3 primeiramente, os de maior por avaliação toxicológica, é esperado que se use PDE, ADE ou LD50. Portanto, a Fase 3 da validação de processo, enquanto estiver ativa, fará parte da RPP, entretanto a RPP não é uma Fase 3. A Fase 3 é uma verificação continuada dos CQA e CPP.

A "verificação contínua de processo" aplica-se para produtos desenvolvidos por uma abordagem de Quality by Design, nos quais foi tecnicamente estabelecido durante o desenvolvimento que a estratégia de controle estabelecida fornece alto grau de garantia da qualidade do produto, a verificação contínua do processo pode ser usada como alternativa à validação tradicional de processo.

**142. Mas devem ser feitos relatórios diferentes? Ou se poderia ao final do período usar um único relatório (RPP x CPV)?**

Sim, devem haver dois relatórios diferentes.

A verificação continuada do processo é a evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial, pode ser documentada por meio da RPP, uma ferramenta que deve ser utilizada com o objetivo de: • Verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidá-lo; • Determinar a necessidade de fazer mudanças no processo de produção, nos controles de processo (como, por exemplo, monitoramentos e controles em processo) e nas especificações de produto; • Identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências e determinando se as especificações de matérias-primas estão adequadas; • Auxiliar na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra.

Já a verificação contínua do processo é definida como a abordagem alternativa para a validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo. O relatório de verificação contínua do processo é bastante detalhado, inclui por exemplo, o resumo das etapas críticas e variáveis presentes nas atividades e procedimentos do processo a ser avaliado e as respectivas justificativas, qual a justificativa dos controles em processo propostos, dos respectivos critérios de aceitação e frequência dos testes a serem aplicados durante e após a validação, deve constar a avaliação do processo em condições extremas (testes desafio – “pior caso”) em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou lotes pilotos, nos quais se pode determinar a robustez do processo, entre outros parâmetros.

**143. Quais os gráficos indicados para os parâmetros que não possuem alvo? E para parâmetros que possuem somente limite superior ou inferior de especificação (impurezas, por exemplo)?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106 e 116.

**144. Então nós precisamos incluir os resultados analíticos das matérias-primas? Caso positivo, também deve-se incluir análise estatísticas ou só apresentar os resultados?**

Sim. A empresa deve: - fazer a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas; - identificar todos os materiais de partida e matérias-primas recebidos no ano e usados na fabricação do produto; - incluir o nome dos fornecedores / fabricantes dos materiais e o status de qualificação dos fornecedores; - incluir a avaliação do Certificado de Análise do Fornecedor (CoA) ou Certificados de Conformidade (CoC) ou resultados analíticos; -incluir os desvios ou tendências significativos/análises estatísticas; - incluir as ações corretivas e/ou preventivas, com foco maior aos materiais críticos.

De forma complementar, recomendamos a leitura da resposta elaborada para o item 108 do presente P&R.

**145. Se o resultado estatístico der incapaz, quais as medidas que a empresa pode tomar para que o processo se torne capaz?**

Pela lógica, o primeiro passo é efetuarem-se investigações, de forma a se identificarem as causas raízes.

Uma vez que as causas raízes sejam identificadas, a empresa deve proceder à adoção das medidas corretivas e implementação das melhorias necessárias, de forma que o processo seja levado a sua condição de estabilidade/capacidade.

De forma complementar recomendam-se as leituras e interpretações conjuntas das respostas elaboradas para os itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106; 109 e 116 do presente P&R.

**146. A justificativa deve ser realizada no ano vigente em que não se obteve lote suficiente? Existe uma forma indicada de se justificar? A justificativa pode ser no ano em que se conseguiu lote suficiente?**

Deve ser justificado na data prevista para entrega do RPP. Lembrando que o número mínimo de pontos é para questões estatísticas. Para os demais parâmetros, é possível realizar a revisão periódica.

**147. Quanto a periodicidade obrigatoriamente temos que fazer todo ano mesmo que só tenhamos feito 2 lotes de um produto?**

A recomendação do guia é que o relatório de RPP seja anual e contemple todos os lotes do produto fabricado para o período considerado.

De forma complementar, recomenda-se a leitura da resposta elaborada para a pergunta do item 116 do presente P&R.

**148. A avaliação estatística já é obrigatória para a ANVISA?**

A avaliação estatística está já estava prevista na RDC 17/2010 em seu Art. 197, além da recomendação presente na versão corrente no Guia Revisão Periódica de Produto.

Ressalta-se que o uso de ferramentas estatísticas são elementos imprescindíveis para a abordagem de validação de processo com base no ciclo de vida trazida pela RDC 301/2019.

**149. A partir do momento que é realizada uma análise de tendência no próprio estudo de estabilidade podemos somente referenciar no RPP os lotes e um resumo das informações?**

Tal abordagem é aceitável, desde que haja referência no relatório de RPP em relação ao documento no qual foram/estão registradas as informações pertinentes à referida análise de tendência.

**150. Existe algum guia ou referência para esses métodos estatísticos? Algum exemplo de aplicação?**

Há sim inúmeras literaturas relacionadas a ferramentas estatísticas pertinentes ao Controle Estatístico de Processo (CEP). Para a construção do conhecimento, recomendam-se as leituras e interpretações conjuntas das respostas elaboradas para os itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106; 109 e 116 do presente P&R. É aconselhável que as empresas prospectem no mercado a ajuda de profissionais especializados no tema CEP.

**151. Com relação a métodos estatísticos utilizados, qual a recomendação da ANVISA? O que se espera encontrar quando se fala de métodos estatísticos?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106; 109 e 116.

**152. Quanto as avaliações estatísticas, você vê como necessário uma avaliação de índice de performance? Tanto para controle em processo, quanto para produto acabado?**

Sim. Sem dúvida. Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106; 109 e 116.

**153. Que tipo de análise estatística é mais recomendada para os controles em processo? Linhas de tendência, limites de controle e Cpk seriam suficientes? Ou seria necessário lançar mão de outros tipos de análise?**

Para maiores esclarecimentos e construção do conhecimento acerca do CEP recomendamos as leituras e as interpretações conjuntas das respostas para as perguntas constantes dos itens 9; 98; 99; 102; 103; 104; 105; 106 e 116.