

VOTO Nº 100/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.945379/2018-67

Expediente nº 655689/20-2

Proposta de Abertura de Processo Regulatório e de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC - que altera a RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Área responsável: Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS)

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema 7.21 - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos

Relator: Meiruze Sousa Freitas

Reunião Ordinária Pública- ROP 8/2020**Item: 2.1.4 e 2.4.6****26/05/2020****1. Relatório**

Desde a publicação e vigência da normativa que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, RDC Nº 301/2019, identificamos a necessidade de correções pontuais no texto.

O pedido que ora segue apresenta duas alterações pontuais, uma no atual art. 181 e outra no art. 370, conforme demonstrado a seguir:

2. Análise**Quanto à exclusão proposta no Artigo 370**

O Sindicato das Indústrias Farmacêuticas no Estado de Goiás remeteu à Anvisa (0988396) Ofício nº 014/2020/SINDIFARGO, em 03 de abril de 2020, apresentando a conclusão de estudo em parceria com a Universidade Federal de Goiás, apontando incoerência entre os incisos III e IV do art. 370. Considerando que foram identificadas quantidades significativas de Insumos Farmacêuticos Ativos com potencial de apresentarem alguma toxicidade, necessitando portanto de avaliação toxicológica e de potência para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada, tal como estabelece o Art. 172 da RDC 301/2019, identificou-se que os incisos III e IV do art. 370, estabelecem prazos distintos (12 e 24 meses, respectivamente) para que os mesmos estudos sejam conduzidos pelo mesmo IFA.

O tema foi objeto de discussão em teleconferência em 23/04/2020 envolvendo representantes da COIME, GIMED e GGFIS, na qual ficou entendido que, para a correção do problema, deveria haver revogação do inciso III, abaixo destacado.

III - em até 12 (doze) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo para todos produtos (comerciais e experimentais) com pelo menos uma das seguintes características: genotoxicidade; carcinogenicidade; toxicidade reprodutiva/desenvolvimental; altamente sensibilizantes;

Abaixo segue o Artigo 370 na íntegra, com o trecho em negrito, que se propõe excluir:

Art. 370. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 172 constante nesta Resolução, estão estabelecidos os seguintes prazos, a contar da vigência da norma: (Retificado no DOU nº 88, de 11 de maio de 2020)

I - em até 06 (seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão ter concluído as (re)estruturações/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; terem capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - em até 12 (doze) meses de vigência da norma, quando da introdução de quaisquer

produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - em até 12 (doze) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo para todos produtos (comerciais e experimentais) com pelo menos uma das seguintes características: genotoxicidade; carcinogenicidade; toxicidade reprodutiva/desenvolvimental; altamente sensibilizantes;

IV - em até 24 (vinte e quatro) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

V - em até 36 (trinta e seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

VI - em até 48 (quarenta e oito) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).

Quanto à inclusão proposta no Artigo 181

A CONSULTA PÚBLICA Nº 653, DE 24 DE MAIO DE 2019, em seu art. 179, que tratava dos requisitos para aprovação e manutenção de fornecedores de insumos farmacêuticos ativos, apresentava o §8º, que se segue:

Art. 179 (...)

§8º Outras auditorias devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos da Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada.

No Relatório de Análise das Contribuições da CP nº 653/2019 (0699828), foi feita contribuição, a qual foi aceita, conforme constam nas pags. 87 e 88, sugerindo nova redação a esse §8º no art. 179, renumerado para §7º, (agora art. 181 da RDC 301/19 vigente) para adequação da tradução. Por equívoco na compilação da norma, o §7º não foi incluído na minuta da RDC 301/2019, apesar de o Relatório de Análise de Contribuições concluir pela sua aceitação, mantendo-se equivalente ao texto original do PIC/S.

As informações podem ser verificadas na tabela abaixo.

| PIC/S | CONSULTA PÚBLICA Nº 653, DE 24/05/2019 | Relatório de Análise das Contribuições da CP nº 653/2019 | RDC 301/2019 (Republicada em: 24/04/2020) |
|---|--|--|---|
| 5.29 For the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients, the following is required: <i>Active substances</i> | Art. 179. Para a aprovação e manutenção de fornecedores de substâncias ativas os itens seguintes são necessários: | Art. 179. Para a aprovação e manutenção de fornecedores de insumos farmacêuticos ativos os itens seguintes são necessários: | Art. 181. Para a aprovação e manutenção de insumos farmacêuticos ativos os itens seguintes são necessários: |
| <i>Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.</i> | §1º. A rastreabilidade da cadeia de abastecimento deve estar estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado. | §1º. A rastreabilidade da cadeia de suprimento deve ser estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, devendo ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo. | §1º A rastreabilidade da cadeia de suprimento deve ser estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, devendo ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo. |
| | §2º. Devem ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade da substância ativa. | (Junção ao parágrafo anterior) | |
| <i>The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the manufacturer of the medicinal</i> | §3º. Os registros da cadeia de abastecimento e da rastreabilidade para cada substância ativa, incluindo seus materiais de partida, devem ser disponibilizados e conservados pelo fabricante do | §2º. Os registros da cadeia de suprimento e da rastreabilidade de cada insumo farmacêutico ativo, incluindo seus materiais de partida, devem ser mantidos e estar plenamente disponíveis no | §2º Os registros da cadeia de suprimento e da rastreabilidade de cada insumo farmacêutico ativo, incluindo seus materiais de partida, devem ser mantidos e estar plenamente disponíveis |

| product. | medicamento. | fabricante do medicamento. | no fabricante do medicamento. |
|--|--|--|---|
| Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself/herself or through an entity acting on his/her behalf under a contract. For veterinary medicinal products, audits should be conducted based on risk. | §4º. As auditorias devem ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de substâncias ativas a fim de confirmar que tais estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição. | §3º. Auditorias devem ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de insumos farmacêuticos ativos a fim de confirmar que estes estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição. | §3º Auditorias devem ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de insumos farmacêuticos ativos a fim de confirmar que estes estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição. |
| | §5º. O titular da autorização de fabricação deve verificar essa conformidade, por si próprio ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato. | §4º. As auditorias de que trata o parágrafo anterior podem ser realizadas pela própria empresa distribuidora ou fracionadora ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato. | §4º As auditorias de que trata o parágrafo anterior podem ser realizadas pela própria empresa ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato. |
| Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross- contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented. | §6º. As auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF; deve-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local. | §5º. As auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF; deve-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local. | §5º As auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF; deve-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local. |
| | §7º. O relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas. | §6º. O relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas e as ações corretivas e preventivas necessárias implementadas. | §6º O relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas e as ações corretivas e preventivas necessárias implementadas. |
| Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain. | §8º. Outras auditorias devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos da Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada. | §7º. Auditorias subsequentes devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos de Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada. | |

Identificado o equívoco, tal fato foi inicialmente noticiado aos representantes das associações e sindicatos de medicamentos e Insumos Farmacêuticos em fevereiro de 2020, quando da republicação da RDC 301/2019 e INs 35/2019, 36/2019, 38/2019, 39/2019 e 43/2019. Naquele momento, foi informado que não seria possível incluir o §7º no art. 179 na republicação; sua inclusão se daria no momento oportuno quando houvesse alteração no texto da RDC 301/2019.

Em reunião virtual com o setor farmacêutico ocorrida no dia 14/05/2020, a GGFIS informou que estava em curso avaliação da proposta de alteração da RDC 301/19, para contemplar a revogação do inciso III do art. 370 e inclusão do o §7º no atual art. 181 da Resolução.

Por se tratar de texto original do Guia PIC/S, também constante na Consulta Pública nº 653, de 24/05/2019, já aceito na documento no Relatório de Análise das Contribuições da CP nº 653/2019, bem como por já ter sido informado e acordado pelo setor em reunião em fevereiro de 2020, o Setor se manifestou favoravelmente sobre tal inclusão. A referida reunião foi gravada e pode ser acessada pelo link <https://web.microsoftstream.com/video/0f8cdcdc-0ccf-45eb-b6ed-590027491055>.

Assim sendo, faz-se necessária a revogação do inciso III do art. 370 e a inclusão do referido §7º conforme abaixo no art. 181 da RDC 301/19.

§7º. Auditorias subsequentes devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos de Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada.

O texto que veio a ser aprovado como RDC 301/19 foi avaliado pela Procuradoria em 14 de agosto de 2019, tendo recebido parecer positivo para deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa. Neste momento, considerando a natureza técnica e específica das adequações propostas, sem alteração de mérito, forma ou questões afetas à legalidade, não se vislumbrou a necessidade de submeter a proposta à Procuradoria.

Entendendo que as duas alterações ora propostas são questões de mera formalidade, de menor impacto, e já apresentadas e debatidas com o Setor Fabricante de medicamentos, sugerimos sua publicação sem a necessidade de consulta pública ou AIR.

Destacada a análise, segue meu voto.

3. Voto

Por todo o exposto, voto pela a **APROVAÇÃO** desta proposta de Abertura de Processo Regulatório e da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC - que altera a RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Meiruze Sousa Freitas

Diretora Substituta

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora Substituta**, em 26/05/2020, às 15:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1028920** e o código CRC **832A5EE3**.