

VOTO Nº 86/2025/SEI/DIRE4/ANVISA

ROP 6/2025

ITENS 2.2 E 2.3

Processo nº 25351.816826/2024-10 e nº 25351.945379/2018-67

Analisa a abertura de processo administrativo de regulação e proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, que altera a RDC nº 658, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Analisa a alteração do documento intitulado "Perguntas e Respostas das Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da RDC nº 658/2022 e suas Instruções Normativas associadas" (P&R).

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

Agenda Regulatória 2024-2025: Não é tema.

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da análise da abertura de processo administrativo de regulação e proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, que altera a RDC nº 658, de 30 de março de

2022, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Adicionalmente, será avaliada a alteração do documento "Perguntas e Respostas das Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da RDC nº 658/2022 e suas Instruções Normativas associadas" (P&R).

Conforme mencionado no Formulário de Abertura de Processo de Regulação (SEI 3479798), elaborado pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), a condição processual proposta será pela dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), visando manter a convergência regulatória internacional ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*).

Esse processo se iniciou a partir da consulta endereçada pela Vigilância Sanitária de Minas Gerais (VISA/MG) à Anvisa, após a realização de uma inspeção de boas práticas de fabricação em uma empresa farmacêutica que adota uma tecnologia na qual não seria viável a realização do controle *on-line*, conforme determina o art. 215 da RDC nº 658, de 2022. A VISA/MG relatou que as condições de BPF da empresa foram aprovadas. No entanto, foi recomendado à empresa que questionasse a Anvisa quanto à aplicabilidade do artigo 215 da RDC nº 658, de 2022, para aquela determinada tecnologia.

É importante destacar a obrigatoriedade trazida pela RDC nº 658/2022 quanto à necessidade de realização do controle *on-line* das linhas de embalagem. O art. 215 da norma estabelece o que se segue:

Art. 215. O controle *on-line* do produto durante a embalagem deve incluir, pelo menos, a verificação dos seguintes itens:

- I - aparência geral das embalagens;
- II - se as embalagens estão completas;
- III - se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados;
- IV - se impressões aplicadas durante o processo de embalagem estão corretas; e
- V - funcionamento correto dos monitores de linha.

Por sua vez, o art. 372 determina a obrigatoriedade da realização do controle *on-line* previsto no art. 215:

Art. 372. O art. 215 desta Resolução passa a vigorar em 7 de outubro de 2024.

§ 1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos

estabelecidos a seguir:

I - até 7 de outubro de 2020, já deve ter sido realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II - até 7 de abril de 2021, já deve ter sido realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III - até 7 de outubro de 2021, já deve ter sido confirmada a compra;

IV - até 7 de outubro de 2023, deve ser realizada a instalação do equipamento; e

V - até 7 de outubro de 2024, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 215 e seu início de operação na rotina.

§ 2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade estipulada no caput e no § 1º e seus incisos deste artigo.

Ou seja, até 07 de outubro de 2024 todas as etapas de qualificação dos equipamentos necessários à realização do controle *on-line* deveriam ter sido realizadas, assim como o início da operação desse controle na rotina.

O disposto no art. 215 consiste na tradução do texto presente no item 5.59 do Guia "*Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - Part I*" do PIC/S, PE 009-17.

Assim, considerando o questionamento apresentado, a GGFIS iniciou discussões internas sobre a questão. A área observou que o próprio documento Perguntas e Respostas (P&R) acerca da RDC nº 658, de 2022, já reconhecia situações nas quais haveria limitações tecnológicas ou operacionais para a implementação do controle *on-line*, como por exemplo, a verificação de número de lote quando se faz a marcação do blíster em alto ou baixo relevo (pergunta 191) ou no caso de radiofármacos (pergunta 196).

Portanto, a GGFIS considera que a própria Anvisa já reconhecia a possibilidade de flexibilizar a condição mandatória do emprego dos controles *on-line* em linhas de embalagem primária e secundária, a depender da tecnologia utilizada. Como já previsto no P&R, é oportuna a discussão de tal obrigatoriedade para outras tecnologias, possivelmente suplantada por estudos de gerenciamento de risco.

Para subsidiar essa avaliação, a Anvisa realizou consulta a autoridades estrangeiras de referência, como a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a Agência

Reguladora de Saúde do Canadá (Health Canada), a Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (TGA) e a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Cuidado com a Saúde do Reino Unido (MHRA), questionando especificamente se os processos de embalagem primária e secundária de medicamentos devem apresentar, necessariamente, controles *on-line* automatizados, como previstos pelo item 5.59 da parte 1 do Guia do PIC/S, ou se tais controles podem ser opcionais, desde que devidamente justificados pela empresa.

Até o momento, a Anvisa recebeu as respostas da EMA e TGA, as quais passo a citar de forma resumida.

Conforme explicitado no Despacho nº 1267/2024/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3249647), a EMA esclareceu que o item 5.55 do referido Guia traz a abordagem geral a ser mantida pelo local de fabricação em relação à importância de que as operações de impressão sejam realizadas corretamente e que essa atividade seja verificada e registrada. Além disso, no caso de impressão manual, uma atividade que apresenta maior risco de erros, é necessária uma verificação dupla pelo pessoal. Os outros pontos do Guia dão mais detalhes sobre que tipo de controles, no mínimo, devem ser considerados e implementados durante as operações de embalagem, que são diferentes dos controles que podem ser realizados após a conclusão das atividades de embalagem. Esta lista não deve ser considerada exaustiva, mas pode obviamente ser integrada por outros controles, se necessário. A este respeito, os controles podem ser automáticos, semiautomáticos ou manuais.

Por sua vez, a TGA informou que o item 5.59 do Guia não requer controles *on-line* automatizados, que seriam opcionais para o usuário final. Apontou, ainda, que, caso o usuário final opte pelo uso de controles automatizados, estes devem ser verificados como parte da configuração da linha.

Assim, a GGFIS conclui que há um desalinhamento da RDC nº 658/2022 com o posicionamento internacional quanto à obrigatoriedade do controle *on-line* de embalagens.

Com a consequente proposta de alteração de mérito do art. 372 da RDC nº 658, de 2022, faz-se necessário o ajuste no documento de perguntas e respostas (P&R), da RDC nº 658, de 2022, o qual, segundo estabelece o art. 374 da citada RDC, deve ser aprovado em Reunião Pública da Diretoria Colegiada da

Anvisa.

Adicionalmente, a GGFIS identificou a necessidade de alteração do entendimento exposto no P&R quanto às disposições do local de guarda das amostras de retenção de medicamentos, estabelecidas na Instrução Normativa (IN) nº 139, de 2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção. Portanto, aproveito esse momento para trazer à deliberação ditas alterações.

Este é o relatório. Passo, então, à análise.

2. **Análise**

2.1. **Implementação do controle *on-line* das linhas de embalagens de medicamentos.**

Conforme disposto no relatório, a GGFIS revisitou o tema quanto à obrigatoriedade da implementação do controle *on-line* das linhas de embalagens de medicamentos, conforme disposto nos art. 215 e 372 da RDC nº 658, de 2022.

O art. 215 detalha os requisitos mínimos que devem ser verificados quando a empresa utiliza o controle *on-line* de embalagens, enquanto o art. 372 estabelece a necessidade de implementação desse tipo de controle na operação de rotina.

Vale recordar que a RDC nº 658, de 2022, teve a sua edição baseada nas disposições do Guia de Boas Práticas de Fabricação - Parte I do PIC/S, com o intuito de alinhar os requerimentos regulatórios desse tema ao PIC/S, considerando o ingresso da Anvisa no Esquema de Cooperação.

Ocorre que, a partir de um caso concreto, a GGFIS reavaliou a matéria e observou uma assimetria entre o Guia PIC/S e as disposições da RDC nº 658, de 2022, no que se refere à obrigatoriedade da implementação do controle *on-line* das linhas de embalagens de medicamentos, o que tornou a normativa brasileira mais restritiva do que o Guia PIC/S, conforme evidenciado nas manifestações exaradas pela EMA e TGA. Segundo a GGFIS, essa assimetria regulatória entre a normativa brasileira e sua referência internacional pode criar desafios significativos para as empresas farmacêuticas com plantas instaladas no território nacional.

Importa salientar que as linhas de embalagem de menor porte ou com baixa frequência de uso enfrentam também desafios significativos para a implementação dos instrumentos

necessários ao controle *on-line*, o que pode resultar no desabastecimento de produtos essenciais para a saúde pública, como aqueles indicados para doenças raras, cuja produção é realizada em escala reduzida. Além disso, empresas com infraestrutura limitada para a gestão de dados digitais e suporte de TI, bem como linhas de embalagem antigas ou com restrições de *layout*, também podem ter dificuldades para atender às exigências da norma, o que poderia levar ao descomissionamento destas e, conseqüentemente, à redução da produção e oferta de determinados produtos.

Diante das dificuldades relatadas para a implementação do controle *on-line*, a GGFIS apresentou proposta de revisão do art. 372 da RDC nº 658, de 2022, para melhor alinhar os requerimentos locais àqueles dispostos no Guia PIC/S. Essa revisão considera fundamentos técnicos e mercadológicos, reconhecendo que as empresas já possuem sistemas avançados de análise e gestão de riscos que permitem controles "*off-line*" ou manuais eficazes.

Adicionalmente, repisa-se as manifestações exaradas pela EMA e a TGA acerca da interpretação do Guia de Boas Práticas de Fabricação - Parte I do PIC/S que, objetivamente, informaram sobre a possibilidade de utilização de outras formas de controle, não se restringindo apenas ao controle *on-line*.

Assim, visando uma melhor convergência regulatória internacional, a GGFIS propõe a alteração do art. 372 de forma a prever a possibilidade de dispensa da realização do controle *on-line*, quando houver justificativa técnica para tal, desde que empresa adote outras estratégias de controle adequadas, baseadas no gerenciamento de risco da qualidade. Ou seja, as empresas deverão sempre garantir que a verificação das informações impressas nas embalagens seja realizada de forma eficiente, com as estratégias de controle pertinentes, utilizando-se as ferramentas apropriadas de gerenciamento de risco da qualidade.

Diante de tal proposta, torna-se necessário alterar as respostas das Perguntas 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197 e 198 do documento "Perguntas e Respostas das Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da RDC nº 658/2022 e suas Instruções Normativas associadas", disponível no portal da Anvisa no link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/perguntas-e-respostas/perguntas-e-respostas-rdc->

Conforme descrito na Nota Técnica nº 14/2025/SEI/CCMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3541613), de forma geral, as respostas às referidas perguntas trarão a informação de que a implementação do controle *on-line* pode ser dispensada, desde que as empresas apresentem justificativas técnicas para tal, adotando outras estratégias de controles dos processos de embalagem primária e secundária de medicamentos, baseadas em gerenciamento de risco, conforme a nova redação dada ao art. 372 da RDC nº 658, de 2022.

No entanto, reforça-se que a Anvisa continua recomendando a adoção dos controles *on-line* sempre que possível, os quais, uma vez implementados, devem garantir a verificação automatizada dos parâmetros estabelecidos no art. 215 da RDC nº 658, de 2022.

2.2. Alteração do P&R da RDC nº 658, de 2022, acerca do local de guarda das amostras de retenção.

A GGFIS identificou algumas divergências entre o texto da Instrução Normativa - IN nº 139, de 2022, e as interpretações expressas no P&R da RDC nº 658, de 2022, no que concerne ao local de guarda das amostras de retenção.

Durante a revisão dos documentos regulatórios, foram identificadas inconsistências que podem gerar diferentes interpretações por parte da indústria farmacêutica e dos órgãos reguladores, comprometendo a uniformidade das práticas e gerar insegurança jurídica, especialmente durante inspeções.

Nesse ponto, vale destacar que a questão das amostras de retenção constitui um ponto crítico para a garantia da qualidade dos medicamentos, sendo um componente fundamental das Boas Práticas de Fabricação.

As inconsistências de interpretação foram observadas em um estudo comparativo entre o texto original da IN nº 139, de 2022, e as orientações fornecidas no citado documento P&R, especificamente em relação às disposições sobre o local de guarda das amostras de retenção e a responsabilidade pela sua manutenção.

A IN nº 139, de 2022, adota uma abordagem mais flexível que permite arranjos contratuais específicos entre as partes envolvidas na cadeia de fabricação. No entanto, o documento P&R parece restringir essa flexibilidade, gerando incertezas quanto à interpretação correta a ser seguida.

A resposta atual à Pergunta 12 do referido P&R expressa o entendimento de que há a necessidade de coleta e armazenamento de amostras de retenção de cada lote importado por parte da **empresa importadora no Brasil**. Ou seja, esse entendimento não permite a coleta e armazenamento das amostras de retenção por outro ente da cadeia produtiva.

Assim, torna-se necessária a atualização do documento P&R por meio da revisão das respostas relacionadas ao art. 6º da IN nº 139, de 2022, para alinhá-las com a flexibilidade prevista no referido normativo, como será demonstrado a seguir.

O art. 6º da IN nº 139, de 2022, estabelece que:

Art. 6º É obrigação do **fabricante, importador ou do local de liberação do lote** manter amostras de referência e/ou retenção para cada lote de produto finalizado e, para o fabricante manter amostras de referência dos lotes de matérias-primas e/ou intermediários. (grifo nosso)

Nota-se que a obrigação de manter amostras de referência e/ou retenção recai sobre o fabricante, **ou** o importador, **ou** o local de liberação do lote, sugerindo uma relação alternativa e não cumulativa.

Adicionalmente, o art. 23 da referida IN dispõe que:

Art. 23. As amostras de retenção devem, **preferencialmente**, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias. (grifo nosso)

Percebe-se que se utiliza o termo "**preferencialmente**" ao indicar o local de armazenagem das amostras de retenção no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes, o que confere flexibilidade à disposição.

Por fim, o art. 24 da IN nº 139, de 2022, estabelece que:

Art. 24. Quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção **deve ser definida em contrato** entre as partes envolvidas. (grifo nosso)

Dessa forma, há previsão expressa de que a responsabilidade pelo armazenamento das amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia produtiva.

Assim, é forçoso concluir, considerando o disposto nos artigos 6º, 23 e 24 da IN nº 139, de 2022, que o entendimento correto é no sentido de que a **guarda das amostras de retenção para medicamentos importados pode ser realizada pelo fabricante, ou pelo importador, ou pelo local de liberação do lote, conforme definido claramente no art. 6º**, podendo o local ser definido em contrato entre as partes, quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, em que pese a preferência pelo armazenamento ser no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.

Portanto, se o fabricante estrangeiro já realiza a guarda das amostras de retenção, não há obrigatoriedade para que o importador também o faça, desde que essa responsabilidade esteja claramente definida em contrato entre as partes.

Entretanto, vale salientar que a Anvisa recomenda, como melhor prática regulatória, que essa atividade seja realizada pelo importador. Uma vez que essa conduta facilita o acesso das autoridades sanitárias ao local de armazenamento das amostras de retenção, permitirá, de maneira mais célere, a rastreabilidade e a verificação da qualidade do produto durante e após o processo de importação, assim como a identificação do produto em caso de suspeita de alteração ou falsificação, possibilitando, assim, a realização de investigação nos casos de eventos adversos e notificações de usuários.

Assim, propõe-se novas respostas às perguntas 7, 12 e 27 do P&R da RDC nº 658, de 2022, e suas Instruções Normativas associadas, nos termos da Nota Técnica nº 65/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3487518).

Por fim, informo que a minuta de RDC proposta foi avaliada pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, que se manifestou nos termos do Parecer n. 00039/2025/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, aprovado pelo Despacho nº 00143/2025/GAB/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 3539943).

Resumidamente, a Procuradoria concluiu que a

proposta analisada não padece de irregularidade jurídica capaz de eivá-la de legalidade. Os ajustes sugeridos para a minuta foram acatados, assim como os ajustes no Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação foram realizados, conforme indicado no Despacho nº 31/2025/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA, e encaminhados para reavaliação da ASREG.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO** pela abertura de processo administrativo de regulação, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório e Consulta Pública, e pela **APROVAÇÃO** da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (SEI 3545352), que altera o artigo 372 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022, assim como pela alteração do documento intitulado "Perguntas e Respostas das Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da RDC nº 658/2022 e suas Instruções Normativas associadas", nos termos apresentados no presente Voto.

É o entendimento que submeto à apreciação e posterior deliberação da Diretoria Colegiada.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 16/04/2025, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3485480** e o código CRC **41223E39**.