

VOTO Nº 264/2024/SEI/DIRE4/ANVISA

ROP 25/2024

ITEM 2.2

Processo nº 25351.812394/2024-78

Analisa a proposta de abertura de processo regulatório e consulta pública para o estabelecimento diretrizes e requisitos, no âmbito da Anvisa, para a aplicação de critérios de gestão de risco sanitário e informações de monitoramento da conformidade de empresas nas atividades de concessão ou renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e do Certificado de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem para estabelecimentos que realizam atividades relacionadas aos insumos farmacêuticos ativos (IFA), medicamentos, produtos de Cannabis para fins medicinais, produtos biológicos e dispositivos médicos.

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

Agenda Regulatória 2024-2025: Não é tema da Agenda Regulatória

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da análise da proposta apresentada pela Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS) para abertura de processo administrativo de regulação e publicação de Consulta Pública, com vistas a estabelecer diretrizes e requisitos, no âmbito da Anvisa, para gestão de risco sanitário e o monitoramento da conformidade de empresas, a serem aplicados nas atividades de concessão ou renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) e do Certificado de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem (CBPDA) para estabelecimentos que realizam atividades relacionadas aos insumos farmacêuticos ativos (IFA), medicamentos, produtos de Cannabis para fins medicinais, produtos biológicos e dispositivos médicos.

O processo se encontra devidamente instruído com o Formulário de Abertura de Processo - FAP (SEI nº 3093796), Relatório de Análise de Impacto Regulatório - AIR (SEI nº 3094522), Minuta de Consulta Pública - CP (SEI nº 3300247) e Parecer recomendatório emitido pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória - ASREG (SEI nº 3242414).

O tema não está inserido na Agenda Regulatória vigente, enquadrando-se na hipótese prevista no inciso II do art. 12 da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, com redação dada pela Portaria nº 673, de 29 de maio de 2024, por se tratar de situação de "inviabilidade de aguardar a atualização anual de que trata o art. 12-A ou a publicação de nova Agenda".

Destaca-se que a proposta é decorrente de AIR (SEI nº 0687813), com relatório elaborado em 2019, que teve por finalidade subsidiar a revisão da Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, e o programa de inspeções em BPF em estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (IFA) internacionais por meio de avaliação de risco.

Conforme disposto no referido relatório, as melhorias almejadas para a regulação dos IFA contidos nos medicamentos deveriam abarcar não somente os regimentos aplicáveis ao registro sanitário desses produtos, como também os atos normativos estabelecidos para a certificação de seus fabricantes.

Assim, o supracitado documento, além de promover a revisão da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 2009, com a instituição do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e da Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) por meio da RDC nº 359, de 27 de

março de 2020, também apresentou opções regulatórias com o objetivo de promover as mudanças necessárias nos processos de trabalho voltados à certificação de boas práticas, de forma a assegurar a sustentabilidade do processo, aliada ao olhar sanitário, que se faz imprescindível para a promoção da segurança no consumo de produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Contudo, ressalta-se que as propostas apresentadas no relatório de AIR supracitado não foram endereçadas no processo de revisão da RDC nº 39, de 2013, norma que estabelecia os procedimentos administrativos para Certificação de Boas Práticas de Fabricação, tampouco na revisão da RDC nº 362, de 2020, que tratava especificamente da Certificação de IFA, razão pela qual a GGFIS apresenta a sugestão ora em debate, a fim de sanar a lacuna regulatória.

Nesse aspecto, vale acrescentar que, considerando que os processos de CBPF e de Certificação de Distribuição e Armazenamento CBPDA guardam considerável semelhança, independentemente do produto a que se aplicam, a GGFIS entendeu pela pertinência de estender a discussão aos demais objetos de certificação, não se restringindo apenas aos insumos farmacêuticos ativos (IFA).

Dito isso, ressalta-se que a medida busca ampliar a transparência, permitindo ao setor a compreensão dos requisitos aplicados ao processo de certificação; a racionalização das inspeções *in loco*, sem comprometer a mitigação do risco sanitário; a redução de filas de análise e, conseqüentemente, a celeridade no agendamento de inspeções, mediante o emprego de critérios já adotados internamente, de forma a permitir celeridade aos processos decisórios relacionados à Certificação de empresas.

Conforme hipóteses previstas no art. 2º, inciso II do Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020, que regulamenta a Análise de Impacto Regulatório (AIR), trata-se de proposta regulatória de baixo impacto, visto que não acarretará no aumento de despesa orçamentária ou financeira. Pelo contrário, a proposta busca a racionalização das inspeções presenciais, o que se faz imprescindível, uma vez que não há previsão para reposição no quadro de servidores da Anvisa.

É, em síntese, o relatório.

2. **Análise**

As Resoluções de Diretoria Colegiada - RDC nº 359, de 27 de março de 2020, e RDC nº 361, de 27 de março de 2020, aplicáveis às atividades de registro, e a RDC nº 362, de 27 de março de 2020, atribuível às Boas Práticas de Fabricação (BPF) de IFA promoveram mudanças significativas no marco regulatório aplicável aos insumos farmacêuticos ativos no Brasil, elevando significativamente a qualidade dos medicamentos e a competitividade internacional das empresas brasileiras. Tais efeitos decorreram, em grande parte, da modernização da abordagem da Agência na análise técnica dos dossiês de insumo farmacêutico ativo (DIFA), mediante harmonização às melhores práticas regulatórias adotadas por autoridades reguladoras de referência, com conseqüente desburocratização decorrente do novo modelo.

Além disso, os normativos contribuíram para a otimização da análise de dossiês de medicamentos submetidos ao registro ou pós-registro, uma vez que foram eliminadas possíveis avaliações de DIFA em duplicidade, o que também colaborou para a padronização dos resultados de avaliação.

A construção dessas Resoluções foi resultado de extensa discussão, promovida por representantes da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) e da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS), e contou com a contribuição de representantes de empresas farmoquímicas, e de fabricantes e importadoras de insumos farmacêuticos e de medicamentos.

Os debates e suas conclusões estão descritos no relatório de AIR que subsidiou a publicação dos atos normativos. Embora o foco do trabalho fosse, conforme já dito, a revisão do arcabouço regulatório voltado à regularização dos insumos farmacêuticos ativos contemplados nos medicamentos sujeitos ao registro, restou evidente que a segurança dos produtos não poderia estar apartada dos aspectos relacionados às boas práticas de fabricação, aplicáveis para sua obtenção.

Por essa razão, a RDC nº 359/2020 estabeleceu em seu art. 69 que a comprovação de atendimento às boas práticas de fabricação (BPF), por parte das empresas responsáveis pela obtenção do insumo objeto de avaliação, seria fator condicionante para a emissão da Carta de Adequação de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), instrumento administrativo que atesta a adequação do dossiê de insumo farmacêutico ativo (DIFA).

Ato contínuo, o mencionado relatório de AIR trouxe à baila a necessidade de aplicação de medidas nos processos de certificação de BPF, apontando a necessidade de priorizar as ações de monitoramento, baseando-se na identificação do risco associado, mediante gestão de risco, a fim de permitir a sustentabilidade dos processos de trabalho.

Oportunamente, o AIR apresentou sugestões para tratativas dos pedidos para certificação de fabricantes de IFA, sugerindo, dentre as possibilidades: (i) a emissão de CBPF apenas para a primeira empresa a submeter o dossiê de IFA relacionado a determinado insumo, para fins de CADIFA, podendo as demais empresas fazerem uso desse mesmo Certificado em seus pedidos de registro de medicamentos; (ii) a concessão de CBPF exclusivamente por meio de inspeção presencial às fabricantes; ou (iii) a concessão de CBPF para todos os fabricantes de IFA, com inspeção baseada em avaliação de risco ou mediante avaliação de autoridades reguladoras equivalentes.

As duas primeiras opções foram refutadas, estando as motivações devidamente descritas no relatório. Em síntese, na opção (i) considerou-se que o pagamento de taxa apenas pela primeira empresa a peticionar a Certificação para a fabricante de determinado IFA representaria uma distorção no mercado, na qual o primeiro solicitante arcaria com a taxa e a carga regulatória, enquanto os próximos solicitantes se beneficiariam do CBPF, sem custo. No que tange à realização de inspeção para todos os pedidos de Certificação (opção ii), considerou-se que o volume de pedidos acarretaria em passivo sem precedentes.

De outro modo, considerou-se a terceira opção, que sugere o aproveitamento das informações emitidas pelas Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) e a aplicação de gestão de risco, adequada ao propósito, visto que eivada de racionalidade e isonomia, bem como alinhada às melhores práticas de reconhecimento regulatório adotadas pela Agência, nos termos da RDC nº 741, de 10 de agosto de 2022, que trata dos critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por AREE, por meio de procedimento otimizado de análise.

Embora demonstrada a necessidade de aplicar os conceitos de gestão de risco para fins certificação, a iniciativa não foi contemplada nas discussões regulatórias realizadas durante a revisão da RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013, que

resultou na publicação da RDC nº 497 de 20 de maio de 2021, que trata dos procedimentos para concessão da CPBF e CBPDA, de modo geral (SEI nº 25351.909215/2020-91).

Tampouco considerou-se a proposição de atuação com gestão de risco na revisão da normativa que trata dos critérios para certificação de IFA, qual seja, RDC nº 362, de 2020.

Nessa esteira, seguem os seguintes trechos extraídos do Voto nº 83/2018/SEI/DIREG/ANVISA (SEI nº 0407825), relatado para fins de abertura do processo regulatório para publicação da RDC nº 362, de 27 de março de 2020 :

(...) nas duas minutas propostas de Revisão da RDC nº57, de 17 de novembro de 2009 (processo SEI nº25351.106243/2015-82), consta o Art. 12, que menciona que o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), que é o conjunto de documentos administrativos e técnicos do IFA, que esteja associado a fabricantes que estejam classificados como de alto risco somente terão a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) emitida ou mudança aprovada após inspeção de boas práticas de fabricação realizada pela Anvisa, com resultado satisfatório. **A proposta estabelece que a avaliação de risco será realizada conforme critérios estabelecidos na proposta de Resolução que está sendo elaborada de competência da GGFIS.**

Ao avaliar as duas propostas observa-se que, caso publicadas com os textos propostos, **poderá ocorrer um descompasso entre os processos de trabalho do registro e da inspeção.** Se os programas de inspeção serão realizados por meio de ciclos de até 24 (vinte e quatro) meses, nos casos de fabricantes classificados como de alto risco, os prazos para a aprovação dos insumos pela Anvisa serão retardados e extrapolarão em muito aqueles estabelecidos pelo Art. 12 § 3º da Lei nº6.360, de 1976 com as alterações realizadas pela Lei nº13.411, de 2017. (grifo nosso)

Os efeitos anunciados no relatório de AIR em tela, reforçados nos trechos do voto supra mencionado, não demoraram a ser evidenciados. Logo, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) passou a contar com um considerável aumento de volume de trabalho, de difícil gerenciamento, resultante da elevação do número de petições para CPBF de IFA, a exemplo do vivenciado em tempos pretéritos para os processos de certificação de dispositivos médicos, que

chegou a superar 1 mil petições de certificações iniciais, que aguardavam a realização de inspeções para que pudessem ser concluídas.

Dito isso, a fim de destacar a importância das lições aprendidas com os desafios já enfrentados pela Agência e as experiências regulatórias decorrentes, importa recordar o contexto da edição da RDC nº 183, de 17 de outubro de 2017, que trata dos procedimentos para a concessão da CBPF para estabelecimentos fabricantes de produtos para a saúde ou dispositivos médicos. A iniciativa foi motivada pela incapacidade operacional da Agência de realizar inspeções em empresas fabricantes de dispositivos médicos localizadas em outros países em tempo adequado, que naquele momento, ultrapassava o prazo de dois anos e meio, apesar das diversas medidas que já haviam sido adotadas pela GGFIS visando a redução desse prazo.

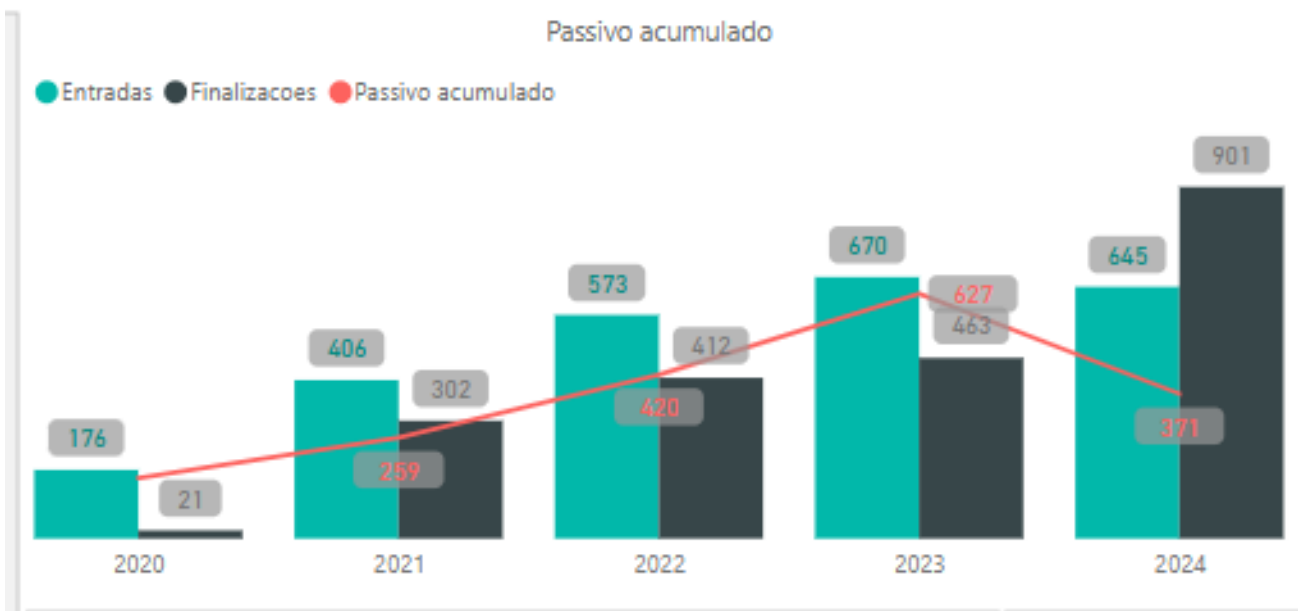
A RDC nº 183/2017 trouxe a possibilidade de concessão de CBPF de dispositivos médicos por meio da análise documental de relatórios de inspeções realizadas por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE), com a diminuição do número de inspeções internacionais realizadas pela Anvisa e o aumento do número de certificados publicados, garantindo, assim, maior celeridade ao processo de certificação, utilizando-se de informações de Autoridades de referência em nível global.

Tal ação permitiu a racionalização dos recursos da Agência e a retomada de atividades, com destaque para as ações de fiscalização. Posteriormente, foram verificadas oportunidades de melhoria à norma, que resultaram na RDC nº 687, de 13 de maio de 2022, que trouxe simplificação à documentação exigida para petição de CBPF.

Atualmente, 60% das certificações de BPF de dispositivos médicos são concedidas utilizando o Programa de Auditoria Única em Produtos para a Saúde (MDSAP), enquanto 40% são submetidas a análise de risco, que pode indicar ou não a realização de inspeção presencial. Ainda assim, a capacidade de realização de inspeções pela GGFIS nem sempre é suficiente para atender o alto volume de solicitações de certificação de dispositivos médicos.

No que se refere à CBPF de IFA, conforme registrado na Nota Técnica nº 373/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 3275771), emitida em outubro de 2024, é possível observar o aumento de petições internacionais entre 2020 e

2024, destacando-se que, enquanto em 2020 foram protocoladas 176 (cento e setenta e seis) petições, no ano de 2021 observou-se a entrada de 406 (quatrocentos e seis) petições, representando um aumento de 130%. Esse aumento de petições também foi observado nos anos subsequentes, sendo 573 (quinhentos e setenta e três) em 2022; 670 (seiscentos e setenta) em 2023 e 645 (seiscentos e quarenta e cinco) até 31 de outubro de 2024, conforme visualizado na figura a seguir:



Em novembro desse ano, a Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos (COINS), responsável pelas atividades de Certificação de BPF de IFA, contava com 398 (trezentas e noventa e oito) petições em situação não finalizada. Dessas, 222 (duzentos e vinte e duas) se encontravam "aguardando inspeção", sendo que 101 (cento e uma) foram protocoladas há mais de 01 (um) ano, portanto, com prazo de resposta acima do previsto no regramento aplicável.

Atualmente, a COINS conta com 20 (vinte) servidores em exercício, com capacidade de realizar 12 (doze) inspeções por mês. Considerando-se o passivo de 222 (duzentos e vinte e duas) petições e a força de trabalho atual, seriam necessários aproximadamente 19 (dezenove) meses para sua conclusão, isso sem mencionar as demais atividades que devem ser realizadas pela área, em especial, as ações de fiscalização. Reitera-se que os prazos para CBPF de IFA afetam diretamente os tempos para emissão de CADIFA e, conseqüentemente, os prazos para concessão de registro e pós-registro de medicamentos.

É fato que, conforme descrito no Formulário de Abertura de Processo de Regulação (SEI nº 3093796), a Instrução

Normativa - IN nº 292, de 2 de maio de 2024, que estabelece critérios e procedimentos específicos para definição das Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE) e o procedimento otimizado de análise para fins de CBPF, ampliou a possibilidade de aceitação de relatórios emitidos por tais Autoridades.

Há que se ponderar, todavia, que a possibilidade de aplicação de critérios de risco para IFA e medicamentos, de forma combinada, não está explícita em qualquer normativa da Agência, a não ser em procedimentos operacionais.

Desse modo, a GGFIS propõe a abertura de processo regulatório e a edição de consulta pública (CP), a fim de discutir a implementação de ferramentas de gestão de risco para análise de pedidos de certificação de boas práticas de fabricação (CBPF) e de boas práticas de distribuição e armazenamento (CBPDA).

De acordo com a Minuta apenas ao processo (SEI nº 3300247), a proposta sugere requisitos de gestão de risco que vão além dos que já estão previstos nas matrizes de risco sanitário empregadas nas análises das petições, incluindo, por exemplo, requisitos que permitem a verificação do contexto sanitário no qual os produtos a serem ofertados estão inseridos, que considera desde critérios para sua obtenção até sua distribuição para acesso à população. Nesse contexto, são sugeridos requisitos como as classes de risco dos produtos, de acordo com sua categorização; condições exigidas para armazenamento e transporte; contexto epidemiológico e sanitário internacional e impacto para a saúde decorrente de possível descontinuação dos produtos relacionados às petições de certificação.

A Minuta de CP sugere, ainda, que seja realizada avaliação das informações de conformidade (ou *compliance*) das empresas, disponibilizadas nos relatórios de inspeção emitidos pelas Autoridades Sanitárias locais que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), pelas Autoridades Reguladoras Estrangeira consideradas Equivalentes (AREE), conforme Instrução Normativa nº 292/2024, ou nos relatórios de inspeção emitidos no âmbito de programas reconhecidos pela Anvisa, como o MDSAP. Essas informações devem ser complementadas com o histórico de cumprimento das BPF e BPDA por parte dos estabelecimentos que pleiteiam a certificação.

Não obstante, a proposta sugere que sejam

consideradas as informações geridas e monitoradas por outras atividades de vigilância sanitária, tão essenciais quando as ações de inspeção, com ênfase ao monitoramento pós-mercado, incluindo-se os resultados de análises laboratoriais fiscais ou de controle de produtos.

Sob tal perspectiva, importa destacar as demais frentes de trabalho que se encontram em curso na Agência, com objetivo de fortalecer as ações de monitoramento pós-mercado, citando-se o projeto denominado "Exclusão de Produtos Irregulares da interNET" (EPINET) e as ações para remodelagem e simplificação dos processos de fiscalização, com foco na agilidade e previsibilidade no rito dos processos administrativos sanitários sancionatórios (PAS), além dos programas de análise fiscal coordenados pela Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS).

Ratifico que os critérios elencados para gestão de risco, em sua maioria, já se aplicam aos procedimentos internos de certificação, tanto de medicamentos quanto de dispositivos médicos, citando-se como exemplo as petições de certificação de embalagem primária e secundária de medicamentos, para os quais a decisão é emitida sem que haja a necessidade de agendamento de inspeção. Portanto, o que se pretende com o novo regramento é sistematizar os processos de trabalho, harmonizá-los entre as unidades da GGFIS e, especialmente, dar transparência aos critérios de risco utilizados na análise das petições.

Ademais, nota-se que a proposta busca, conforme dispositivos da Minuta de RDC a ser submetida à Consulta Pública, a efetiva aproximação com os critérios das AREE participantes de fóruns e programas internacionais dos quais a Anvisa é membro, tais como o *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* e *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, dedicados à harmonização de requisitos aplicáveis aos medicamentos, além do *Medical Device Single Audit (MDSAP)* e *International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)*, destinados à harmonização de critérios para regularização de dispositivos médicos.

A proposta também racionaliza os recursos envolvidos nos processos de concessão ou renovação de CBPF ou CBPDA a partir da análise de risco, quando não for o caso de análise de relatório de inspeção equivalente, sem afastar a

atuação tecnicamente justificada ou em caso de irregularidades, sendo, no último caso, sujeito a instauração de procedimento de investigação (art. 6º).

Além disso, destaca-se que a GGFIS sugere que os termos da RDC sejam aplicáveis aos pedidos de concessão ou renovação do Certificado de BPF e BPDA protocolados antes da entrada em vigor da Resolução, cuja decisão não tenha sido publicada no Diário Oficial da União (art. 9º).

Importa destacar que a Minuta não traz obrigações, apenas propõe a adoção de ferramentas de gestão de risco, que deverão ser construídas mediante debate técnico a ser oportunizado durante o período de Consulta Pública.

Dito isso, reitero o entendimento consolidado de que a inspeção sanitária é ferramenta fundamental que deve ser utilizada de maneira estratégica para a verificação do cumprimento das normas de BPF, e que deve ser balizada, notadamente, por critérios de risco.

Nesse sentido, ratifico que a possibilidade de desenvolver uma nova metodologia de trabalho no processo de análise de pedidos de concessão e de renovação de certificados de BPF ou BPDA que estabeleça a avaliação de risco prévia à seleção e priorização das inspeções a serem realizadas, promoverá a racionalização das inspeções *in loco*, sem comprometer a mitigação do risco sanitário. Além disso, a medida fornecerá elementos para que as áreas realizem o processo de tomada de decisão com mais eficiência, levando, assim, à redução dos prazos atualmente observados para emissão de CBPF, e, conseqüentemente, tem o condão de promover o acesso a novas tecnologias de forma mais célere.

3. **Voto**

Em face do exposto, considerando que a proposta em discussão visa a atuação efetiva sobre os riscos sanitários mais relevantes, **voto pela aprovação** das propostas de abertura de processo regulatório e de realização de **Consulta Pública**, pelo período de **60 dias**, para a coleta de subsídios com vistas a estabelecer critérios gestão de risco sanitário e o monitoramento da conformidade de empresas, para fins de aplicação aos pedidos de concessão ou de renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e do Certificado de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem para estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), medicamentos, produtos de

Cannabis para fins medicinais, produtos biológicos e produtos para a saúde/dispositivos médicos.

É este o VOTO que coloco em discussão e deliberação da Diretoria Colegiada.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 19/12/2024, às 19:23, 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 **3272073** e o código CRC **181F1BF7**.

Referência: Processo nº
25351.812394/2024-78

SEI nº 3272073