

A flexibilização de requisitos brasileiros de Boas Práticas de Fabricação durante a pandemia da COVID-19 sob uma perspectiva comparada

Flexibilization of Brazilian Good Manufacturing Practices requirements during COVID-19 outbreak in a comparative perspective

RESUMO

Adriano Olian Cassano^{1,*} 

Camila Alves Areda^{II,*} 

Introdução: O risco de desabastecimento de medicamentos em razão da pandemia da COVID-19 exigiu das autoridades sanitárias de alguns países medidas rápidas para tentar evitá-lo e, ao mesmo tempo, preservar a manutenção de um padrão mínimo de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, como fez a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ao publicar a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 392, de 26 de maio de 2020. **Objetivo:** Realizar análise comparativa entre as excepcionalidades elencadas no artigo 7º da RDC nº 392/2020 com os requisitos de boas práticas de fabricação (BPF) excepcionalmente flexibilizados por autoridades sanitárias estrangeiras em razão da COVID-19, evidenciando, sempre que necessário, o impacto desses requisitos para a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população. **Método:** Foi feita a busca seletiva por documentos relacionados à flexibilização transitória de requisitos de BPF de medicamentos e de insumos farmacêuticos durante a pandemia da COVID-19 nos endereços eletrônicos existentes na *internet* de algumas autoridades sanitárias. Tais requisitos foram criticamente comparados com aqueles elencados no artigo 7º da RDC nº 392/2020. **Resultados:** As excepcionalidades foram discriminadas em tópicos e subtópicos encontrados nos documentos analisados da MHRA, EMA e Anvisa. Foram verificadas mais semelhanças do que diferenças entre os requisitos flexibilizados, talvez porque a RDC nº 392/2020 tenha sido elaborada considerando os documentos aqui referenciados da MHRA e EMA. **Conclusões:** Em que pese os equívocos apontados e as críticas realizadas à RDC nº 392/2020, o mérito da atuação da Anvisa em nada pode ser diminuído, pois foi evidenciado que, independentemente do território em que estejam localizadas as agências reguladoras, há considerável convergência das expectativas brasileiras com as das demais autoridades sanitárias consultadas.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Anvisa; Boas Práticas de Fabricação; Medicamentos; Flexibilização

ABSTRACT

Introduction: The risk of drug shortages due to the COVID-19 pandemic required from national health authorities to take quick actions in order to avoid it and, at the same time, preserve the maintenance of a minimum standard of quality, safety and efficacy of medicines, as National Health Regulatory Agency (Anvisa) did by publishing RDC nº 392/2020. **Objective:** To carry out a comparative analysis between the exceptionalities listed in article 7 of RDC nº 392/2020 with the requirements of good manufacturing practices (GMP) exceptionally relaxed by foreign health authorities due to COVID-19, showing, whenever necessary, the impact of these requirements on the quality of medicines made available to the population. **Method:** A selective search was made for documents related to the temporary flexibility of GMP requirements for medicines and pharmaceutical ingredients during the COVID-19 pandemic at the electronic addresses on the internet of some health authorities. Such requirements were critically compared with those listed in article 7 of RDC nº 392/2020. **Results:** Exceptionalities were presented in

^I Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

^{II} Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

* E-mail: doca_us@yahoo.com

Recebido: 15 jul 2020

Aprovado: 29 jul 2020



a Table, detailing the topics and subtopics found in the analyzed documents of MHRA, EMA and Anvisa. More similarities were verified than differences between the flexible requirements, perhaps because RDC nº 392/2020 was prepared considering the documents referenced here from MHRA and EMA. **Conclusions:** Despite the mistakes pointed out and the criticisms made to RDC nº 392/2020, the merit of Anvisa cannot be diminished, as it was shown that regardless of the territory in which the regulatory agencies are located, there is considerable convergence among Brazilian expectations and those of the other health authorities consulted.

KEYWORDS: COVID-19; Anvisa; Good Manufacturing Practices; Medicines; Flexibilization

INTRODUÇÃO

Depois de atingir 118.000 casos em 114 diferentes países, a COVID-19, identificada em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia¹, o que significava reconhecer que a disseminação da doença atingia vários continentes e de maneira sustentada. A maneira ágil com que a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre obrigou a maioria dos governantes de praticamente todos os países a adotarem medidas que impedissem ou, em última instância, reduzissem a disseminação, a fim de evitar o colapso dos sistemas de saúde.

Em solo pátrio, o Ministro da Saúde, autorizado pelo Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011², editou a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, por meio da qual foi declarado estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN)³. Dias depois, em 7 de fevereiro, foi publicada a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para dispor “sobre as medidas para enfrentamento da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019”⁴. Esta Lei, depois de ter alterado alguns de seus dispositivos pela Lei nº 14.006, de 28 de maio de 2020⁵, permitiu à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) conceder a “autorização excepcional e temporária para a importação e distribuição de quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa considerados essenciais para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus” (art. 3º, § 7º, IV).

Utilizando a lógica *ad maius, ad minori* (quem pode o mais, pode o menos), somada ao fato de a pandemia trazer consigo o risco de desabastecimento de medicamentos ou insumos farmacêuticos, a Anvisa publicou, em 28 de maio de 2020, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 392, de 26 de maio de 2020⁶, a qual “define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e de Importação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus”.

A possibilidade da falta de medicamentos durante a pandemia pode ocorrer por diversos motivos, como: fechamento temporário de empresas fabricantes; restrições de viagens, impactando as exportações; proibição de exportações; aumento da demanda de certos medicamentos usados no tratamento de pacientes com COVID-19; e manutenção de estoque próprio por hospitais, cidadãos ou órgãos estatais. O risco de desabastecimento de

medicamentos tem conduzido alguns governos a impor restrições à quantidade que pode ser prescrita ou adquirida pelos cidadãos em drogarias⁷.

Acredita-se que a Anvisa, ao publicar a RDC nº 392/2020⁶, buscou equilibrar a manutenção de um padrão mínimo de qualidade, segurança e estabilidade dos medicamentos cujo fornecimento possa ser diretamente afetado pela pandemia, mitigando, conseqüentemente, a possibilidade de desabastecimento de medicamentos no país. Entretanto, importa destacar que não foi a Anvisa a pioneira neste tipo de flexibilização, vez que outras autoridades sanitárias já haviam adotado decisões semelhantes, como o fez a autoridade sanitária do Reino Unido - *Medicines and Healthcare Products Regulation Agency* (MHRA) - e a da Europa - *European Medicines Agency* (EMA).

Nesse sentido, o presente artigo busca apresentar algumas considerações a respeito de certos dispositivos da própria RDC nº 392/2020⁶ e dos requisitos de BPF por ela flexibilizados temporariamente durante a pandemia da COVID-19 para, em seguida, tentar identificá-los em documentos emitidos por outras autoridades sanitárias, como a do Reino Unido (MHRA), da Austrália (*Therapeutic Goods Administration*, TGA), dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) e da Europa (EMA). Utilizando como marco referencial as excepcionalidades de implementação imediata elencadas no artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶, foi realizada ao fim a análise comparativa de forma a destacar as principais diferenças e semelhanças regulatórias em relação aos requisitos de BPF excepcionalmente flexibilizados em razão da COVID-19, evidenciando, sempre que necessário, o impacto desses requisitos para a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população, sejam estes importados ou não.

MÉTODO

No presente trabalho foi inicialmente realizada uma análise contextualizada dos dispositivos presentes na RDC nº 392/2020⁶ de maneira que fosse permitido ao leitor uma compreensão breve, porém crítica, a respeito desse ato normativo. Para tanto, foi considerado necessária uma breve discussão a respeito do objetivo, da abrangência e dos tipos de excepcionalidades previstas nessa Resolução.

Em seguida, utilizando-se de um método exploratório, foi feita a busca seletiva por documentos relacionados à flexibilização transitória de requisitos de BPF de medicamentos e de insumos farmacêuticos durante a pandemia da COVID-19 nos endereços



eletrônicos existentes na rede mundial de computadores (*internet*) das seguintes autoridades sanitárias: Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br>), MHRA (<https://www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19>), EMA (<https://www.ema.europa.eu/>), FDA (<https://fda.gov>) e TGA (<https://tga.gov.au>). A escolha dessas autoridades foi feita em razão da projeção que elas possuem no cenário mundial e pelo fato de que todas elas estão alinhadas com as diretrizes definidas pelo *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S)*, no qual a Anvisa vem pleiteando ingressar. Todas elas são membros do PIC/S e, no caso da EMA, a maioria das autoridades sanitárias dos países que compõem o bloco europeu também o são.

A inexistência nos endereços eletrônicos pesquisados de documentos que tratavam sobre a flexibilização temporária de alguns requisitos de BPF ou existência de documentos que dispunham de assuntos outros que não relacionados a essa flexibilização foram julgados suficientes para desconsiderar a autoridade sanitária do presente estudo por não guardarem relação alguma com os objetivos desse trabalho. Nos casos em que foram identificados nos sítios eletrônicos pesquisados, um ou mais documentos relacionados com a permissão excepcional para não cumprir ou postergar o cumprimento de determinado requisito de BPF, foi realizada a leitura minuciosa dos mesmos e a posterior análise comparativa sob a óptica regulatória, tendo como marco referencial as excepcionalidades de implementação imediata elencadas no artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶.

As excepcionalidades da RDC nº 392/2020⁶ foram organizadas em tópicos de BPF e respectivos subtópicos e sumarizados sinteticamente em um Quadro indicando a existência ou inexistência dos mesmos nos documentos avaliados. Se durante a leitura de cada documento estrangeiro fosse identificada a autorização para a flexibilização de algum requisito inexistente no artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶, este também foi inserido no Quadro comparativo. No caso específico das atividades de manutenção, qualificação e calibração, como é de conhecimento que podem ser aplicáveis a várias operacionais (como produção, laboratórios de controle de qualidade, almoxarifado, dentre outros), foram incluídas no tópico denominado “Engenharia”, independente de qual área seja responsável pela execução ou pelo gerenciamento.

Por fim, foram apontadas e discutidas, de forma crítica e aprofundada, as principais diferenças e semelhanças regulatórias em relação aos requisitos de BPF excepcionalmente flexibilizados em razão da COVID-19, evidenciando, sempre que necessário, o impacto desses requisitos para a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população, sejam estes importados ou não.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Contextualização sobre a RDC nº 392/2020

Antes de avançar para a análise comparada dos tópicos e subtópicos sumarizados no Quadro, entendemos ser importante traçarmos alguns comentários a respeito do objetivo, da abrangência e dos tipos de excepcionalidades previstas na RDC nº 392/2020⁶, permitindo uma breve contextualização a respeito dessa Resolução.

Em relação ao objetivo da RDC nº 392/2020⁶ (art. 1º), consideramos equivocada a referência à “emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus”, a qual foi reconhecida pela OMS em 30 de janeiro deste ano⁸. Tal crítica se faz em razão da coerência textual dessa Resolução, pois ora ela considera a situação de emergência declarada pela OMS, ora faz referência àquela reconhecida pelo Ministério da Saúde, de importância nacional, como o fez em seu artigo 14 ao estabelecer que “a vigência dessa Resolução e as excepcionalidades autorizadas com base na mesma cessarão automaticamente a partir do reconhecimento pelo Ministério da Saúde de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, em 4 de fevereiro de 2020”.

No que diz respeito à abrangência, de acordo com o artigo 2º da RDC nº 392/2020⁶, estão abrangidas as empresas fabricantes e importadoras de medicamentos e insumos farmacêuticos localizadas em território nacional. Como não houve menção específica a respeito dos insumos farmacêuticos ativos, entende-se que os fabricantes e importadores de excipientes farmacêuticos também podem fazer gozo das flexibilizações trazidas por essa Resolução, contanto que obedecidos os seus critérios. Ao restringir a RDC nº 392/2020⁶, na Seção II do Capítulo I, a abrangência ao território nacional, embora o Brasil seja grande importador de medicamentos e, principalmente, de insumos farmacêuticos, a Anvisa inadmitiu a adoção de quaisquer das excepcionalidades previstas nessa RDC por aquelas empresas estrangeiras envolvidas em alguma etapa de fabricação de medicamentos ou de insumos farmacêuticos exportados para o Brasil, o que poderia inviabilizar o fornecimento de alguns medicamentos ou insumos farmacêuticos durante a pandemia, fato contrário ao que, acredita-se, essa Resolução buscava combater. Ainda a esse respeito, poderia ser indagado se a adoção de tais excepcionalidades por empresas estrangeiras e exportadoras de medicamentos e insumos farmacêuticos para o Brasil não poderiam ser submetidas ao crivo da agência brasileira para avaliação casuística, considerando que na redação do artigo 9º dessa RDC tenha sido estabelecido que “as excepcionalidades não abrangidas na Seção II devem ser submetidas eletronicamente para avaliação [e manifestação favorável] da Anvisa”. Entendemos que isso não seria possível por considerar que tal artigo está localizado na Seção III do Capítulo II, o que implica a necessária remissão à Seção II deste mesmo Capítulo e não à Seção II do Capítulo I. Fosse intenção da agência, deveria tê-la feito de modo expresso e inequívoco, o que evidentemente não ocorreu.

Ao definir no parágrafo único do artigo 1º a compreensão do que vêm a ser as excepcionalidades, a RDC nº 392/2020⁶ as dividiu em duas categorias quanto à sua forma de aplicação, sendo as de implementação imediata após a notificação à Anvisa (art. 6º, I) e as de implementação condicionada à avaliação e manifestação favorável da agência (art. 6º, II). Aquelas estão elencadas nos incisos do artigo 7º dessa Resolução, ao passo que estas compreendem todas as excepcionalidades não relacionadas neste artigo, segundo se apreende da leitura do artigo 9º da mencionada RDC. Em relação às excepcionalidades de implementação imediata, a



redação do *caput* do artigo 7º poderia conduzir à compreensão de que bastaria o atendimento dos condicionantes do artigo 3º (implementação via gerenciamento de risco formalmente documentado; ter o devido controle dos efeitos de seu não cumprimento e, claro, desde que sejam decorrentes de razões comprovadamente relacionadas com a pandemia de COVID-19) para que a imediata implementação seja feita tão logo seja realizada a notificação. Ousamos discordar desse entendimento porque, a nosso juízo, carece de avaliação sistemática dos dispositivos da RDC ora em comento. Tão necessário quanto cumprir com o que estabelece o artigo 3º da RDC nº 392/2020⁶ é respeitar o que impõe o seu artigo 5º, o qual dispõe que o peticionamento dessas excepcionalidades de implementação imediata (assim como o daquelas de implementação condicionada à aprovação e manifestação favorável da Anvisa) somente é admitido “nos casos em que as empresas envolvidas no fluxo de fabricação do medicamento ou insumo farmacêutico detenham Certificação de Boas Práticas válido emitido pela Anvisa”. A notificação em inobservância aos mencionados artigos e a imediata implementação de alguns dos requisitos previstos no artigo 7º dessa RDC caracteriza a atuação da empresa contrária aos deveres de lealdade e boa-fé perante a Administração (art. 4º, II, Lei Federal nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999⁹), sujeitando-as às penalidades previstas no artigo 10, XXXIV e XXXV da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977¹⁰.

A prévia compreensão sobre os requisitos para a imediata implementação das excepcionalidades elencadas nos incisos do artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶ era importante porque foram essas excepcionalidades, sintetizadas em tópicos e subtópicos no Quadro, o marco referencial para a análise comparativa das flexibilizações aos requisitos de BPF adotadas por algumas autoridades sanitárias que a seguir passará a ser discutida.

Os requisitos de BPF de medicamentos e insumos farmacêuticos sob a perspectiva comparada

Durante a pesquisa exploratória não foram identificados documentos relacionados a flexibilizações de requisitos de BPF de medicamentos ou insumos farmacêuticos nos sítios eletrônicos das autoridades sanitárias da Austrália (TGA) e dos Estados Unidos (FDA). No que diz respeito às BPF, a TGA trouxe orientações sobre como as inspeções nacionais¹¹ e internacionais¹² seriam conduzidas durante a pandemia. A FDA, por sua vez, discorreu sobre a intensificação das medidas de higiene e sanitização que as empresas deveriam reforçar ou adotar para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos, principalmente os biológicos, em caso de algum funcionário ser infectado¹³. Por não guardarem tais documentos relação direta com o objeto do presente estudo, eles não foram considerados para fins de análise.

O Quadro traz, de forma sintética, os tópicos e subtópicos encontrados nos documentos analisados da MHRA, EMA e Anvisa, sendo as excepcionalidades de implementação imediata discriminadas na RDC nº 392/2020⁶ consideradas como referencial na sua elaboração. Convém destacar desde já que todas essas autoridades sanitárias estabelecem a necessidade de as empresas justificarem formal e adequadamente suas decisões quanto às flexibilizações

a serem adotadas, avaliando seriamente os riscos dessa decisão para o medicamento que será disponibilizado à população.

Enquanto a Anvisa e a EMA emitiram apenas um documento em relação aos requisitos de BPF que poderiam ser gerenciados de forma distinta durante a pandemia da COVID-19^{6,14}, a MRHA emitiu cinco documentos para tratar separadamente sobre cada tema^{15,16,17,18,19}. Os requisitos flexibilizados estão resumidos no Quadro.

Embora os requisitos de BPF flexibilizados pela RDC nº 392/2020⁶ tenham sido referência para a elaboração do Quadro, percebe-se

Quadro. Comparação dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação flexibilizados pelas autoridades sanitárias, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, European Medicines Agency e Medicines and Healthcare Products Regulation Agency em razão da pandemia da COVID-19.

Tópicos e subtópicos	Anvisa	EMA	MHRA
Garantia da Qualidade			
Suspensão de auditorias <i>in loco</i> para requalificação de fornecedores	Sim	Sim	Sim
Autorização para não realizar/adiar investigação de desvios “menores”	Sim	Sim	Sim
Adiamento da implementação de CAPA relacionados a desvios menores	Não	Sim	Não
Revisão de documentos pelo caráter temporal	Sim	Sim	Sim
Suspensão de auditorias internas	Sim	Sim	Sim
Suspensão de treinamentos presenciais para atualização sobre BPF	Sim	Sim	Sim
Permissão para validar os processos produtivos de forma concorrente	Não	Sim	Não
Possibilidade de utilizar instalações ou equipamentos mediante qualificação prospectiva limitada?	Não	Sim	Não
Liberação excepcional de medicamentos	Sim	Sim	Sim
Permissão excepcional de transporte de medicamentos em quarentena	Sim	Sim	Sim
Aprovação de documentos GxP ^a não gerenciados por sistemas informatizados validados	Não	Não	Sim
Adiamento de testes de estudos de estabilidade	Não	Sim	Não
Engenharia			
Suspensão de atividades de calibração, qualificação e manutenção preventiva	Sim	Sim	Sim ^b
Controle de Qualidade			
Redução de testes realizados nas reanálises de matérias-primas	Não	Não	Sim
Permissão para a terceirização de testes de controle de qualidade com laboratório diferente do declarado no registro	Sim	Sim	Não
Isenção/postergação de análise de controle de qualidade em território nacional de medicamentos importados	Sim	Sim	Sim
Isenção para realizar o teste de esterilidade em território nacional em medicamentos importados	Sim	Não	Sim

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CAPA: *Corrective and Preventive Action*; EMA: *European Medicines Agency*; MHRA: *Medicines and Healthcare Products Regulation Agency*; BPF: Boas Práticas de Fabricação.

^a Iniciais em inglês utilizadas para indicar boas práticas em geral, como boas práticas de fabricação e boas práticas de laboratório; ^b Não contempla flexibilização relacionada a qualificações.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.



que há outros requisitos flexibilizados pela EMA ou pela MHRA que não foram expressamente contemplados por essa RDC, como a redução de reanálises de matérias-primas, adiamento de testes de estudos de estabilidade, adiamento da implementação de medidas corretivas e preventivas (CAPA) relacionado a desvios menores identificados antes da pandemia, dentre outros. A ausência da previsão de tais requisitos na RDC nº 392/2020⁶ não significa que a Anvisa proíba a sua implementação, mas, para que isso ocorra, a empresa deve realizar o peticionamento junto à agência e aguardar sua manifestação favorável, o que, não ocorrendo dentro de oito dias úteis, permite automaticamente a sua implementação (arts. 9º e 10). Considerando o silêncio dessa RDC quanto à forma de contagem de prazos, entendemos ser aplicável a regra prevista no artigo 13 da RDC nº 204, de 6 de julho de 2005²⁰, a qual estabelece que, “para fins de contagem de prazos, exclui-se o dia do começo e inclui-se o do vencimento”.

Um dos requisitos que foram flexibilizados diz respeito às auditorias *in loco* de fornecedores, que, no caso da RDC nº 392/2020⁶, foi considerado no art. 7º, I. Nada mais natural essa previsão, haja vista as limitações impostas ao trânsito e viagens de pessoas pelos governos dos países para tentar frear a pandemia da COVID-19. Entendemos que o rol desse inciso não é exaustivo, mas sim exemplificativo, de forma a orientar as empresas quanto ao que pode ser feito. Por exemplo: poderia ser conduzida a auditoria remota em um fornecedor de determinado insumo farmacêutico como alternativa à auditoria presencial periódica de monitoramento (organizada segundo os critérios justificáveis da empresa, que podem levar em consideração a criticidade do insumo para a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento, o histórico de relacionamento, o conhecimento da empresa a respeito do insumo, dentre outros), contanto que já exista um histórico de parceria que demonstre resultados positivos em auditorias presenciais anteriores e quanto ao cumprimento de BPF. Por outro lado, entendemos ser delicada a questão quanto à realização de uma auditoria remota em substituição a uma primeira auditoria feita em um novo fornecedor, já que pouco se conhece sobre o seu sistema da qualidade, suas instalações etc. Além disso, iniciar o recebimento de determinado insumo farmacêutico ativo de um novo fornecedor pode gerar a necessidade de uma manifestação prévia da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), conforme estabelece o Anexo I, item 1 da RDC nº 73, de 7 de abril de 2016²¹, o que entendemos não ter sido temporariamente afastado pela RDC nº 392/2020⁶.

Assim como no Brasil, a previsão da realização de auditoria remota de fornecedores ou avaliação de resultados satisfatórios de inspeções conduzidas por autoridades sanitárias europeias também foi feita pela EMA¹⁴ e MHRA¹⁵. Uma distinção entre Anvisa e essas duas autoridades sanitárias reside no fato de que, ao contrário da agência brasileira, estas não consideram a possibilidade de utilização de relatórios de auditorias realizadas por prestadores de serviço (art. 7º, I, “b”, RDC nº 392/2020⁶). Nesse ponto, a postura conservadora da EMA e da MHRA parece ter sido mais acertada do que a da Anvisa, pois a escolha de um bom prestador de serviços que saiba avaliar questões relacionadas às boas práticas pode ser tão difícil quanto a escolha

de um fornecedor de insumos farmacêuticos. Afinal, a auditoria deve ser realizada não para evidenciar o cumprimento regulatório apenas, mas sim para avaliar de fato o fornecedor em sua integralidade de maneira que o impacto negativo para o medicamento seja o menor possível.

A EMA¹⁴ considerou que algumas alterações temporárias em certos aspectos do sistema da qualidade poderiam ser adotadas pelas empresas de maneira a permitir o redirecionamento de sua força de trabalho para o fornecimento de medicamentos considerados cruciais durante a pandemia, sendo esse entendimento compartilhado pela MHRA¹⁷. Dentre as alterações consideradas pela EMA estão: o alargamento do período de revisão de documentos por questão temporal, o adiamento de auditorias internas para verificação da conformidade com as BPF e de treinamentos periódicos presenciais para atualização em BPF, a investigação de desvios classificados como menores e a postergação das atividades de manutenção, requalificação, revalidação e recalibração¹⁴. Conduta semelhante foi adotada pela Anvisa, embora esta não tenha restringido a flexibilização às qualificações, validações e calibrações periódicas, como fez a EMA ao adicionar o prefixo “re” antes de cada uma destas palavras. Mesmo que essa ligeira distinção possa parecer irrelevante, ela tem considerável impacto na rotina industrial, vez que de acordo com a EMA a postergação de tais atividades seria possível contanto que já exista “experiência” adquirida com o uso de instrumentos, equipamentos ou sistemas, ou seja, para aqueles que já estão em uso, ao passo que no Brasil não necessariamente, suscitando preocupação. Sendo essa excepcionalidade de implementação imediata e as ações previstas nas alíneas do artigo 7º, II, da RDC nº 392/2020⁶ não taxativas ou cumulativas, mas, ao nosso juízo, exemplificativas, poderiam as empresas, a seu critério “justificado”, adiarem indevidamente a execução dessas atividades assim que notificada à Anvisa.

O texto das alíneas do artigo 7º, II, da RDC nº 392/2020⁶ é praticamente o mesmo daquele elaborado pela MHRA¹⁷, com exceção da alínea “b” da RDC nº 392/2020⁶, inexistente no texto britânico. Essa alínea considera como ação para a postergação da atividade de manutenção a avaliação do tempo médio entre falhas do instrumento, do equipamento ou do sistema. Contudo, é sabido que a manutenção preventiva realizada no prazo devido e de forma correta evita a ocorrência de manutenções corretivas (“reparos”), prejudicando a existência e o registro desses dados. Ainda em relação ao adiamento das atividades de calibração e de manutenção, a MHRA considerou várias outras possibilidades de execução destas atividades antes de admiti-lo, ou seja, é necessário que as empresas evidenciem a impossibilidade de sua execução por seus próprios funcionários, ou por pessoal contratado tanto presencialmente como prestando auxílio ao pessoal da própria empresa farmacêutica de forma remota. Somente depois de superadas essas etapas é que o adiamento das atividades ora em discussão seria permitido, mediante avaliação criteriosa. É importante destacar que, se o objetivo da flexibilização destes (e de outros) requisitos de BPF é evitar o desabastecimento de medicamentos em razão da pandemia, uma avaliação que não considere todos os dados relevantes para a sua postergação pode



conduzir a uma conclusão precipitada e, conseqüentemente, a uma falha ou quebra em equipamentos, instrumentos ou sistemas que podem justamente resultar na falta do medicamento gerada pela impossibilidade de fabricá-lo.

Em relação às flexibilizações regulatórias aplicáveis aos medicamentos importados, a EMA manifestou preocupação com aqueles necessários para tratar os pacientes com COVID-19¹⁴. Dentre elas, a possibilidade de postergar ou não realizar os testes de controle de qualidade por países fora da União Europeia (EU). Neste caso, deve haver justificativa plausível e o medicamento deve ser recebido na Europa na condição “em quarentena”, submetido a todos os testes declarados no registro do medicamento e, ao final, o profissional responsável por sua certificação e posterior liberação (denominado *Qualified Person*) deve decidir a respeito. A agência europeia também considerou a possibilidade de adiar ou, ainda, não realizar alguns testes de liberação dos medicamentos importados em solo europeu, desde que eles sejam cruciais para o tratamento dos pacientes com COVID-19, além de haver o risco iminente de seu desabastecimento e os testes declarados no registro tenham sido realizados pelo país fabricante fora da EU e demonstrem atender as especificações. Essa excepcionalidade deve ser notificada antecipadamente à autoridade sanitária local do país membro, além de estar condicionada à obediência de certos requisitos, sendo eles: a) certificação da empresa fabricante por algum membro da EU ou por alguma autoridade sanitária com a qual exista um acordo de reconhecimento mútuo; b) histórico de testes realizados pelo fabricante fora da EU que demonstrem resultados consistentes com aqueles realizados pelo importador europeu; c) realização, em território europeu, de ao menos o teste de identidade na forma declarada no registro do medicamento; d) no caso de medicamentos biológicos, análises específicas, principalmente os testes que demonstrem a inativação viral, devem continuar sendo realizados pelo importador (ou por laboratório contratado, quando isto é declarado no registro) antes da liberação do lote. A decisão para liberar um lote antes de completadas todas as análises em território europeu deve ser registrada como desvio no sistema da qualidade da empresa, juntamente com toda a documentação e racional que conduziram a essa decisão. A EMA ainda salienta que os testes que precisaram ser adiados devem ser realizados depois da liberação do lote e a autoridade sanitária local do país-membro deve ser imediatamente informada caso haja algum resultado fora de especificação.

Contanto que os laboratórios responsáveis pelos testes microbiológicos ou biológicos declarados no registro estejam impedidos de sua função por força de *lockdown* imposto pela administração pública ou por força de quarentena imposta à equipe após casos confirmados/suspeitos de COVID-19, a Anvisa permitiu a sua terceirização sem que qualquer alteração seja necessária junto à unidade organizacional responsável pelo registro de medicamentos e insumos farmacêuticos (art. 7º, III, RDC nº 392/2020⁶). Da leitura desse dispositivo se pode intuir que essa permissão é admitida tanto para medicamentos importados como para medicamentos fabricados no Brasil. Essa redação busca suspender temporária e implicitamente o que dispõe o artigo 28, §2º, da RDC nº 234, de 20 de junho de 2018²², que dispõe que “nos casos

de terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade devem ser atendidas as disposições da legislação vigente de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos referentes à regularização de local de fabricação e local de controle de qualidade”. Quanto à necessidade de terceirização de testes físico-químicos em medicamentos fabricados no Brasil diante dos mesmos impedimentos considerados para os testes microbiológicos e biológicos, entendemos ser necessário que a empresa realize o peticionamento e aguarde manifestação da agência, sendo inadmitida a sua implementação imediata pela ausência de previsão no texto da RDC nº 392/2020⁶.

O entendimento anterior quanto aos testes físico-químicos não se aplica aos demais testes de controle de qualidade que devem ser realizados nos medicamentos importados em território nacional, incluindo o teste de esterilidade, no caso de medicamentos estéreis. Sobre isso a RDC nº 392/2020⁶ tentou dispor nos incisos IV e V do artigo 7º. A leitura diligente destes dispositivos permite concluir pela sua incompletude, pois sua redação não permite discernir se a agência pretendeu isentar o importador de realizar todos os testes nos medicamentos importados ou se sua intenção foi permitir a terceirização destes testes nos mesmos moldes do inciso III do mesmo artigo para os testes biológicos e microbiológicos. Atrevemo-nos a presumir, sem afirmar, que a agência pretendeu isentar o importador dos testes laboratoriais que devem ser realizados em território nacional, conforme determina o artigo 9º da RDC nº 10, de 21 de março de 2011²³. No entanto, o importador de medicamentos deve ser prudente se quiser obter a isenção desses testes obrigatórios, uma vez que as ações apontadas nas alíneas dos aludidos dispositivos já estavam contempladas pelos incisos I, IV e V do artigo 10 da RDC nº 10/2011²³. Considerando que as ações citadas nos incisos IV do artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶ não são exaustivas, entende-se que os demais incisos do artigo 10 da RDC nº 10/2011²³ devem ser igualmente considerados na avaliação de risco formal da empresa.

No que diz respeito à condução do teste de esterilização de medicamentos fabricados no Brasil, apreende-se da redação do inciso VI do artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶ que a Anvisa pretendeu postergar, e não isentar, a realização de tal teste. Esse adiamento não se aplica aos medicamentos envasados assepticamente, mas somente aos medicamentos esterilizados terminalmente, independentemente do tipo de esterilização aplicado (e.g. radiação, calor, dentre outros). Flexibilização semelhante teve a EMA¹⁴ e MHRA¹⁵ para os medicamentos importados, sem nada prever a respeito sobre aqueles fabricados em solo europeu ou britânico.

Igualmente digna de comparação é a previsão de postergar a investigação (e não o registro) de desvios classificados como menores (art. 7º, VIII, RDC nº 392/2020⁶). Essa classificação é feita de acordo com os procedimentos internos das empresas, considerando o impacto que podem ter para a qualidade final do medicamento. Essa flexibilização foi igualmente considerada pela EMA¹⁴ e pela MHRA¹⁵. Esta, por sua vez, admitiu a flexibilização quanto à investigação somente depois de que o impacto dos desvios fosse avaliado pela Garantia da Qualidade da empresa, o que não significa isentá-la de documentá-los de forma que qualquer tendência observada seja imediatamente investigada e tratada.



Como se observa, dos requisitos flexibilizados e acima discutidos, há mais semelhanças do que diferenças entre eles. Ousamos atribuir a isso o fato de a RDC nº 392/2020 ter sido elaborada considerando os documentos aqui referenciados da MHRA e EMA. Essa ilação se baseia tanto na questão temporal com que os documentos foram publicados quanto na semelhança dos dispositivos flexibilizados.

CONCLUSÕES

O desenvolvimento e a comercialização de um medicamento trazem consigo uma série de riscos intrínsecos que devem ser mitigados, quando identificados. A identificação destes riscos requer profundo conhecimento da tecnologia envolvida na fabricação e no comportamento que o medicamento manifesta quando utilizado pelas pessoas. As BPF exigem que inúmeros estudos sejam realizados e documentados de forma a evidenciar que as atividades envolvidas em cada etapa percorrida para a obtenção do medicamento estejam sob controle, de maneira que os riscos para a população sejam evitados ou, no mínimo, reduzidos até critérios cientificamente aceitáveis. Entretanto, é preciso admitir que o conhecimento é limitado. Embora exista a pretensão de que danos sejam evitados, nem sempre isso é possível, como evidenciam as várias tragédias registradas ao longo da história²⁴. Foram essas tragédias que motivaram o aprimoramento do arcabouço regulatório hoje existente, o que leva à conclusão de que, por detrás de qualquer requisito de boas práticas, há sempre uma boa razão que justifica a sua existência. Por isso, flexibilizar qualquer que seja o requisito regulatório requer muita responsabilidade tanto das empresas quanto das autoridades sanitárias que, juntas, devem buscar assegurar a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Brasil. Decreto Nº 7.616, de 17 de novembro de 2011. Dispõe sobre a declaração de emergência em saúde pública de importância nacional ESPIN e institui a força nacional do sistema único de saúde FN-SUS. Diário Oficial União. 18 nov 2011.
3. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara emergência em saúde pública de importância nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). Diário Oficial União. 4 fev 2020.
4. Brasil. Lei Nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Diário Oficial União. 7 fev 2020.
5. Brasil. Lei Nº 14.006, de 28 de maio de 2020. Altera a lei Nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para estabelecer o prazo de 72 (setenta e duas) horas para que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorize a importação e distribuição de quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da área de saúde registrados por autoridade sanitária estrangeira e autorizados à distribuição comercial em seus respectivos países; e dá outras providências. Diário Oficial União. 29 maio 2020.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 392, de 26 de maio de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos das boas práticas de fabricação e de importação de medicamentos e insumos farmacêuticos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo coronavírus. Diário Oficial União. 29 mai 2020.
7. European Medicines Agency - EMA. Availability of medicines during COVID-19 pandemic. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.
8. World Health Organization - WHO. Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: World Health Organization; 2020.



9. Brasil. Lei Nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999. Regula o processo administrativo no âmbito da administração pública federal. Diário Oficial União. 1 fev 1999.
10. Brasil. Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 ago 1977.
11. Therapeutic Goods Administration - TGA. Domestic good manufacturing practice (GMP) inspections during the COVID-19 pandemic. Woden: Therapeutic Goods Administration; 2020.
12. Therapeutic Goods Administration - TGA. TGA expectations for overseas manufacturing sites hosting remote inspections during the COVID-19 pandemic. Woden: Therapeutic Goods Administration; 2020.
13. US Food and Drug Administration - FDA. Good manufacturing practice considerations for responding to COVID-19 infection in employes in drug and biological products manufacturing. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2020.
14. European Medicines Agency - EMA. Notice to stakeholders: questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.
15. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency - MHRA. Exceptional GMP flexibilities for medicines manufacturers during the coronavirus (COVID-19) outbreak. Coronavirus (COVID-19) Guidance and Support. 22 abr 2020.
16. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency - MHRA. Approval of GxP documents when working from home during te coronavirus (COVID-19) outbreak. Coronavirus (COVID-19) Guidance and Support. 9 abr 2020.
17. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency - MHRA. Guidance for manufacturers and good practice (GxP) laboratories on exceptional flexibilities for maintenance and calibration during the coronavirus COVID-19 outbreak. Coronavirus (COVID-19) Guidance and Support. 7 abr 2020.
18. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency - MHRA. Exceptional good distribution practice (GDP) flexibilities for medicines during the coronavirus (COVID-19) outbreak. Coronavirus (COVID-19) Guidance and Support. 1 abr 2020.
19. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency - MHRA. Exceptional GMP flexibilities for medicines imported from third countries during the coronavirus (COVID-19) outbreak. Coronavirus (COVID-19) Guidance and Support. 31 mar 2020.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 204, de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa e revoga a RDC Nº 349, de 3 de dezembro de 2003. Diário Oficial União. 7 jul 2005.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 7 abr 2016.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 234, de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 25 jun 2018.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 10, de 21 de março de 2011. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 mar 2011.
24. Immel BK. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. Pharm Tech. 2001:44-52.

Contribuição dos Autores

Cassano AO - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise e interpretação dos dados e redação do trabalho.
Areda CA - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.