

Guia para condução da Revisão da Qualidade do Produto

Guia nº 9/2017 – versão 3



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2022

Guia para condução da Revisão da Qualidade do Produto

VIGENTE A PARTIR DE 16/03/2022

Início do período de contribuições: 17/03/2022

Fim do período de contribuições: 16/05/2022

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/411141?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. OBJETIVO DA REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO	7
5. ELABORAÇÃO DE RQP	7
5.1. Procedimento e metodologia para realização de RQP	7
5.2. Responsabilidades	9
5.2.1. Responsabilidades do detentor do registro	9
5.2.2. Responsabilidades do fabricante	10
5.2.3. Responsabilidades do responsável técnico	12
5.3. Frequência da RQP	12
5.4. Conteúdo da RQP	12
6. EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA RQP COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE	16
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
8. GLOSSÁRIO	17
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. ESCOPO

A finalidade desse guia é orientar os fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFA) na condução Revisão da Qualidade do Produto (RQP), uma ferramenta que pode ser utilizada pelo Sistema da Qualidade com o objetivo de:

- Verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidação;
- Determinar a necessidade de fazer mudanças no processo de produção, nos controles de processo (como, por exemplo, monitoramentos e faixas de controle) e nas especificações de produto;
- Identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências de qualidade negativas e determinando se as especificações de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados estão adequados;
- Fornecer uma revisão do desempenho de produtos e processos;
- Auxiliar na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra.

Além de ser uma ferramenta que permite verificar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado e com as especificações registradas, a revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade para demonstrar que produtos são consistentemente fabricados.

2. INTRODUÇÃO

A RQP é uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada pelas empresas fabricantes e principais autoridades regulatórias do mundo. A revisão auxilia na identificação de medidas corretivas e preventivas relacionadas à integridade do produto, processo e seus controles, favorecendo a melhoria contínua da qualidade dos produtos farmacêuticos e insumos farmacêuticos ativos.

A condução da RQP é um requisito regulatório no Brasil para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos. Além do mais, a RQP tem fundamental importância no planejamento de inspeções pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária com base no risco sanitário.

Este documento define princípios e práticas que, embora não devam ser vistos como requisitos legais, são considerados seguramente aplicáveis. Alternativamente, as empresas podem optar por adotar procedimentos diferentes, desde que assegurem que estes sejam tecnicamente justificáveis. Esta revisão do guia tem como objetivo atualizar os requerimentos para RQP de medicamentos com base na RDC 301/2019 e adotar a interpretação do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, em relação à condução da RQP para medicamentos. Recomenda-se também a consulta às Resoluções RDC 69/2014, RDC 301/2019 e Instruções Normativas associadas (INs 35 a 48/2019) que regulamentam as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e Medicamentos, respectivamente, ou outras normas que vierem substituir essas Resoluções ou Instruções Normativas.

A interpretação do conteúdo deste documento e as possíveis ações decorrentes dessa interpretação são de inteira responsabilidade das empresas que o utilizarem.

3. BASE LEGAL

- Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019: Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- Resolução RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Medicamentos (Resolução RDC nº 301/2019)

CAPÍTULO II - DO SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA [...]

Seção IV - Da revisão da qualidade do produto

Art. 15. Revisões periódicas da qualidade de todos os medicamentos autorizados, incluindo produtos exclusivos de exportação, devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo existente, a adequação das especificações aplicadas tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos.

Art. 16. As revisões da qualidade do produto devem, normalmente, ser conduzidas e documentadas anualmente, levando em consideração as revisões anteriores.

Art. 17. A Revisão da Qualidade do Produto deve incluir pelo menos:

I - Revisão das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas;

II - revisão dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados;

III - revisão de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;

IV - revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;

V - revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

VI - revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);

VII - revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;

VIII - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;

IX - revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto;

X - para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos pós-aprovação;

XI - revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc; e

XII - revisão de quaisquer disposições contratuais, definidas na seção desta norma referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

Art. 18. O fabricante e, eventualmente, o detentor do registro do medicamento, devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação precisam ser realizadas, no âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Devem existir procedimentos de gerenciamento para a revisão e gestão permanente dessas ações, e a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a auto inspeção.

Art. 19. Revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, quando justificado cientificamente.

Art. 20. Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto.

Parágrafo único. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica responsável pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

Insumos Farmacêuticos Ativos (Resolução RDC nº 69/2014)

CAPÍTULO II - DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

[...]

Seção IV - Revisão da qualidade

Art. 22 Revisões regulares da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem ser conduzidas pelo menos anualmente, com o objetivo de verificar a consistência do processo.

Art. 23 As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem considerar todos os lotes fabricados e incluir no mínimo:

I - revisão dos controles em processos críticos realizados e dos resultados dos testes críticos do insumo farmacêutico;

II - revisão de todos os lotes que não se encontraram conforme a especificação;

III - revisão de todos os desvios críticos e não conformidades e as investigações relacionadas;

IV - revisão das mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

V - revisão dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade;

VI - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;

VII - efetividade das ações corretivas; e

VIII - análise das tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido.

Parágrafo único. As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos que não forem realizadas anualmente devem ser justificadas.

Art. 24 Os dados da revisão da qualidade do produto devem ser avaliados e, se necessário, ações pertinentes devem ser tomadas e documentadas.

4. OBJETIVO DA REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO

A Revisão da Qualidade do Produto (RQP) objetiva avaliar a consistência do processo existente, a adequação das especificações aplicadas tanto para matérias-primas quanto para produto acabado, evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos. A RQP pode ser utilizada como parte de um sistema de melhoria contínua para identificar onde os esforços podem ser alocados de forma mais efetiva, contribuindo para reduzir o risco de resultados fora de especificação; minimizar o risco de reprocesso; aumentar a produtividade; reduzir o número de reclamações; reduzir o risco de recolhimentos e melhorar a comunicação entre diferentes áreas envolvidas com as atividades de fabricação, como produção, qualidade e assuntos regulatórios.

Os problemas identificados na RQP devem ser tratados por meio de ações corretivas e preventivas (CAPAs), incluindo a avaliação da necessidade de revalidação. Os CAPAs e a eficácia das ações implementadas devem ser gerenciados de acordo com um procedimento escrito e avaliados durante as auditorias internas.

5. ELABORAÇÃO DE RQP

5.1. Procedimento e metodologia para realização de RQP

As atuais expectativas dos programas de RQP são:

- o procedimento que descreve a elaboração das RQP deve ser detalhado e específico;
- falhas em seguir o procedimento resultarão em questionamentos;
- todos os elementos requeridos e “esperados” na RQP devem ser incluídos, de acordo com o exposto anteriormente;
- identificar e implementar ações corretivas, preventivas e de melhoria de forma consistente, sinalizando que o processo está sendo conduzido de forma adequada;
- envolvimento da gerência no processo.

É recomendável que os procedimentos de elaboração da RQP contemplem os objetivos a serem alcançados, de forma a determinar e justificar os itens selecionados para revisão e a extensão da revisão.

Durante uma inspeção de BPF, não se espera que as empresas tenham somente os dados brutos, mas que sejam apresentados também os resultados das análises destes dados e a introdução de melhorias de processo adequadas.

É recomendável utilizar uma metodologia apropriada para se realizar uma RQP de forma eficiente, no prazo determinado e com efetividade, envolvendo os seguintes aspectos:

I. Responsável pela RQP

Nenhum sistema de RQP pode ser verdadeiramente eficiente se não houver um responsável por coordenar as atividades. Uma equipe de pessoas deve participar e dividir as responsabilidades da RQP. Entretanto, um responsável é necessário para assegurar que os membros da equipe participem, contribuam e completem suas tarefas no prazo determinado. Essa pessoa designada não precisa desempenhar esse papel o tempo todo, mas sim, quando necessário, de forma a garantir que o processo se conclua de forma satisfatória.

Quando há atividades desenvolvidas sob contrato de terceirização, a responsabilidade pela RQP é do detentor do registro. Entretanto, é recomendável que essa atividade seja realizada em conjunto por todas as partes envolvidas na fabricação do medicamento em revisão. O contrato deve estabelecer claramente, para cada aspecto da revisão, as responsabilidades de cada empresa envolvida e o procedimento para analisar os dados e elaborar o relatório final da RQP. O detentor do registro deve coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pelas empresas contratadas.

O responsável técnico pelo produto deve revisar todos os relatórios.

II. Equipe do RQP

É recomendável que a Equipe do RQP tenha representantes de todos os departamentos que contribuam com dados ou revisões até o relatório de RQP final, geralmente, membros do Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade, Produção, Estabilidade, Distribuição, Engenharia e outros grupos. O Responsável pelo RQP poderá coordenar as atividades da equipe de modo a garantir que cada membro esteja ciente de suas tarefas e que os recursos necessários estejam disponíveis para o cumprimento da atividade.

III. Procedimento de RQP

Um Procedimento Operacional Padrão (POP) detalhado deve guiar todo o processo de RQP. Esse POP deve especificar: as responsabilidades durante o processo (coleta, análise de dados e aprovação); a periodicidade de avaliação; os objetivos; a lista de produtos; os documentos que serão avaliados (fórmulas mestras, instruções de fabricação/ordem de produção e embalagem, especificações etc.); a formatação do documento final e sua construção; o processo de revisão e aprovação; arquivamento; ações a serem tomadas quando dúvidas surgirem e fechamento da RQP. A eficácia desses procedimentos deve ser verificada durante as autoinspeções.

IV. Cronograma de realização da RQP

É importante estabelecer um cronograma ou plano de trabalho para a RQP. É recomendável que esse cronograma inclua quais RQP devem ser concluídas, suas linhas do tempo, e quando cada seção principal do RQP deve ser submetida para o coordenador da equipe de RQP. O cronograma pode ser disponibilizado a todos os membros da equipe de forma que possam priorizar a conclusão de suas tarefas em tempo real.

V. Reuniões de RQP

O processo de RQP pode ser mais bem sucedido se a equipe se reunir regularmente. Essas reuniões auxiliam na garantia do cumprimento dos objetivos e evitam que ocorram imprevistos.

VI. Comprometimento da Gerência

Talvez o elemento mais importante em um processo satisfatório de RQP seja o comprometimento gerencial. A Gerência tem a responsabilidade de garantir o completo entendimento dos benefícios das revisões e os recursos necessários ao processo.

VII. Responsáveis pelas Aprovações

As RQP devem ser revisadas e aprovadas pelos setores apropriados. O Responsável Técnico e o responsável pela garantia da qualidade devem revisar e aprovar o documento. Geralmente,

representantes da Produção, Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade também aprovam a RQP. Pode ser desejável que outros setores, como Validação ou Assuntos Regulatórios, tenham autoridade para aprovar a RQP, dependendo do seu conteúdo ou recomendações.

O procedimento de elaboração da RQP deve descrever o processo de aprovação e os seus responsáveis.

VIII. Abordagem para condução da RQP

Para medicamentos, a RQP pode ser elaborada por produto específico ou pelo agrupamento de produtos por uma característica/tipo particular. Todos os agrupamentos de produtos devem ser cientificamente justificados e documentados na RQP. Por exemplo, produtos selecionados para um grupo devem ser similares o suficiente para que os parâmetros revisados no RQP sejam representativos do todo. Os fabricantes devem revisar todos os lotes dentro do agrupamento. O agrupamento de produtos é aplicável a medicamentos, não está previsto nos itens sobre revisão da qualidade especificados na RDC 69/2014 de BPF de IFA.

Os produtos agrupados devem ser da mesma forma farmacêutica; devem conter os mesmos ingredientes ativos e excipientes ou serem muito similares; e devem ser fabricados usando o mesmo tipo de equipamento.

São considerados bons exemplos de agrupamentos:

- Apresentações iguais de um mesmo produto, mas com tamanhos diferentes;
- Ingredientes e embalagem primária iguais, mas os produtos são de diferentes dosagens;
- Os produtos são iguais, porém têm diferentes números de registro e são comercializados em diferentes países.

São considerados exemplos inadequados de agrupamentos:

- Produtos com o mesmo ativo, contudo com excipientes muito diferentes;
- Formas farmacêuticas diferentes do mesmo produto.

5.2. Responsabilidades

O detentor do registro e o fabricante do produto são responsáveis por:

- garantir que a RQP seja precisa e executada no tempo previsto
- avaliar a RQP

Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão da qualidade do produto. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica responsável pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão da qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

5.2.1. Responsabilidades do detentor do registro

O detentor do registro precisa garantir que os acordos estejam em vigor para permitir a produção de RQPs. Isto é particularmente importante quando há vários fabricantes contratados.

Detentor do registro:

- ter acesso a todos as RQPs
- contribuir para RQPs

A contribuição do detentor do registro deve garantir que o produto esteja em conformidade com o registro.

A tabela abaixo contém uma lista dos itens especificados na seção Revisão da Qualidade do Produto do CAPÍTULO II, Seção IV - Da revisão da qualidade do produto da Resolução-RDC 301/2019, DOU DE 24/04/2020, de BPF de Medicamentos que provavelmente serão de responsabilidade do detentor de registro.

Estas são apenas sugestões e a empresa pode alocar essas responsabilidades conforme entender adequado.

Responsabilidades sugeridas ao detentor do registro do medicamento

Item	Descrição
VI	Revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);
VII	Revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;
VIII	Revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;
X	Para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos pós-aprovação;
XII	Revisão de quaisquer disposições contratuais, definidas no CAPÍTULO VIII - ATIVIDADES TERCEIRIZADAS da RDC 301/2019, referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

5.2.2. Responsabilidades do fabricante

Fabricantes:

- preparar os dados para o RQP relacionado às suas etapas de fabricação
- listar não conformidades significativas, desvios e CAPAs para equipamentos, processos e produtos
- enviar dados e listas para o compilador da RQP
- manter uma cópia dos dados e listas, para apresentar aos inspetores
- manter evidências objetivas que demonstrem que as responsabilidades foram assumidas

Disponibilizar evidências objetivas relevantes para revisão pelos inspetores no momento de inspeção de instalações licenciadas ou certificadas. A evidência deve demonstrar que o fabricante assumiu suas responsabilidades em relação às RQPs, conforme definido nas documentações de BPF ou acordos técnicos.

Fabricante do produto a granel

A tabela abaixo contém uma lista de itens especificados na seção Revisão da Qualidade do Produto do CAPÍTULO II, Seção IV - Da revisão da qualidade do produto da Resolução-RDC 301/2019, DOU DE 24/04/2020, de BPF de Medicamentos que provavelmente serão de responsabilidade do fabricante do produto granel.

Estas são apenas sugestões e a empresa pode alocar essas responsabilidades conforme entender adequado.

Responsabilidades sugeridas ao fabricante do produto a granel

Item	Descrição
I	Revisão das matérias-primas utilizados na fabricação do granel, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas;
II	Revisão dos controles em processos críticos do produto granel e revisão dos resultados de controle de qualidade do granel
III	revisão de todos os lotes de granel que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;
IV (*)	Revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes relacionadas a fabricação do granel;
V	Revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos relacionadas a fabricação do granel;
VII	Revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento relacionadas ao granel e quaisquer tendências adversas;
IX	revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto granel;
XI	Revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido etc. relacionadas a fabricação do produto granel; <ul style="list-style-type: none">• O fabricante pode revisar a qualificação de equipamentos e utilidades como parte do Cronograma do Plano Mestre de Validação e não precisa fazer isso para cada RQP.
XII	Revisão de quaisquer disposições contratuais relacionadas a fabricação do produto granel, definidas no CAPÍTULO VIII - ATIVIDADES TERCEIRIZADAS da RDC 301/2019, referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

(*): Para o item IV, ao revisar a eficácia dos CAPAs, avalie também a necessidade de revalidação.

Fabricante - etapa de embalagem

A tabela abaixo contém uma lista de itens especificados na seção Revisão da Qualidade do Produto do CAPÍTULO II, Seção IV - Da revisão da qualidade do produto da Resolução-RDC 301/2019, DOU DE 24/04/2020, de BPF de Medicamentos que provavelmente serão de responsabilidade do fabricante responsável pelas etapas de embalagem ou de liberação para comercialização ou distribuição. Estas são apenas sugestões e a empresa pode alocar essas responsabilidades conforme entender adequado.

Responsabilidades sugeridas ao embalador

Item	Descrição
I	Revisão dos materiais de embalagem utilizados na atividade de embalagem do produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes;
II	Revisão dos controles em processos críticos da embalagem e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados (se aplicável);
III	Revisão de todos os lotes embalados que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;
IV	Revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes relacionados a atividade de embalagem;

V	Revisão de todas as mudanças realizadas nos processos envolvidos na atividade de embalagem
IX	Revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento relacionados a atividade de embalagem do produto de mercado;
XI	Revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc. relacionados a atividade de embalagem do produto de mercado; <ul style="list-style-type: none"> • O fabricante pode revisar a qualificação de equipamentos e utilidades como parte do Cronograma da Validação plano mestre e não precisa fazer isso para cada RQP.
XII	Revisão de quaisquer disposições contratuais relacionadas a fabricação do produto de mercado conforme definidas no CAPÍTULO VIII - ATIVIDADES TERCEIRIZADAS da RDC 301/2019, referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

O fabricante e, eventualmente, o detentor do registro do medicamento, devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação precisam ser realizadas, no âmbito do Sistema da qualidade Farmacêutica.

5.2.3. Responsabilidades do responsável técnico

O Responsável técnico é o profissional reconhecido pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país. Com relação à RQP o Responsável técnico ou Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica tem as seguintes responsabilidades:

- manter a documentação adequada
- ter uma cópia de todos os acordos técnicos e de BPF entre as partes envolvidas nos RQPs
- assegurar que a RQP seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido
- ter acesso a informações adequadas em relação aos RQPs e ao programa de estabilidade em andamento
- disponibilizar os RQPs para os inspetores

5.3. Frequência da RQP

As revisões da qualidade do produto devem, normalmente, ser conduzidas e documentadas anualmente. Quando um pequeno número (estatisticamente inválido) de lotes de um produto foi fabricado em um ano a empresa poderá optar por utilizar, para avaliação estatística, dados de lotes fabricados anteriormente ao período em análise, já considerados na revisão anterior; ou, mediante justificativa, diminuir a frequência de elaboração das revisões periódicas.

5.4. Conteúdo da RQP

Apresentamos abaixo uma descrição sucinta de alguns aspectos importantes dos itens normalmente contidos em uma RQP.

I. Período de Tempo Avaliado e abordagem

É importante especificar o período de tempo a ser avaliado na revisão. Tipicamente, a RQP incluirá todos os lotes fabricados ou dispostos (aprovados ou reprovados) durante um período específico, geralmente, um ano. Algumas empresas podem escalonar as análises dos diferentes produtos ao longo do ano, de forma a prevenir um excesso de trabalho durante algum período específico do ano. Também pode ser útil a determinação de períodos menores (seis meses, por exemplo) para a avaliação de produtos que possuam grande número de lotes fabricados por ano. Recomenda-se incluir a abordagem utilizada para condução da RQP (por produto específico ou agrupamento, acompanhado da justificativa científica).

II. Descrição do Produto e lotes

É importante incluir uma descrição detalhada do produto sob revisão. Por exemplo, deve-se apontar o produto, as apresentações e embalagens, códigos para identificação das fórmulas mestras em uso etc. Qualquer referência indicativa das linhas de produção ou equipamentos deve ser incluída, se necessário, para se diferenciar os produtos. Devem ser incluída lista de todos os lotes fabricados no período avaliado, incluindo os aprovados e rejeitados.

III. Resumo da Revisão

Um resumo inicial servirá para dar uma visão geral acerca das observações chave que tenham sido feitas. Por exemplo, esta seção pode ser usada para indicar quantos lotes foram fabricados, aprovados e rejeitados no período, com uma descrição sucinta das investigações realizadas, se alguma tendência ou um grande número de desvios foi observado e as mudanças de processo adotadas para prevenir recorrências. O resumo também pode ser usado para destacar um resultado inesperado.

IV. Revisão das matérias-primas e materiais de embalagem usados na fabricação

Apresentar a revisão das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas. Listar as matérias-primas e materiais de embalagem e respectivos fornecedores. Avaliar se houve alguma alteração na fonte das matérias-primas e materiais utilizados, em suas especificações, se estas estão adequadas para garantir a qualidade do produto final, se os fornecedores estão qualificados, conforme o descrito no Programa de Qualificação de Fornecedores da empresa.

As informações para elaboração deste item podem ser coletadas nos registros dos sistemas da Garantia da Qualidade como Controle de Mudanças, Gerenciamento de Desvios, Gerenciamento de dados laboratoriais ou registros de recepção e inventário de materiais. É importante discutir quaisquer tendências ou questões, considerando a adoção de ações corretivas e/ou preventivas, com foco maior aos materiais críticos para a qualidade do produto e nos quais tenha havido alguma ocorrência.

V. Revisão dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados

Deve ser realizada uma avaliação estatística dos resultados de controle em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados, de forma a verificar a existência de tendências e a consistência do processo existente. Avaliar se os controles realizados são suficientes para garantir que o produto acabado atenda aos requisitos de qualidade adequados e se os métodos analíticos utilizados estão devidamente validados.

Para evitar redundância na compilação de dados, caso a análise estatística esteja documentada em outro documento que não a RQP, p.ex. a Verificação Continuada do Processo (VCP), este documento pode estar referenciado na RQP.

Cartas de controle podem ser utilizadas para avaliar se a variável sob estudo está ou não sob controle estatístico. Existem vários conjuntos de regras para interpretar as cartas de controle e avaliar tendências. Os dois conjuntos de regras mais conhecidos são o de Nelson e da Western Electric.

Ferramentas estatísticas objetivas, como Cpk e Ppk, devem ser utilizadas, sempre que possível. O índice de capacidade do processo Cpk é uma medida do potencial de um processo para atender a especificação. Ppk é um índice de desempenho do processo que informa quão bem um processo está atendendo às especificações. Este índice também considera quão bem o processo está centrado dentro dos limites de especificação.

VI – revisão de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;

Apresentar lista dos lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e incluir resumo das respectivas investigações e CAPAs (se aplicável).

VII – revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;

Fazer uma revisão de todos os desvios significativos ou não conformidades relacionadas aos produtos em revisão, das investigações conduzidas ou em andamento, das medidas adotadas como ações corretivas e preventivas e efetividade de tais ações. Incluir número, descrição, classificação de risco e situação quanto ao desfecho (exemplo: aberta, em andamento, encerrada) das investigações e CAPA.

VIII – revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

Fazer uma descrição sucinta de todas as mudanças realizadas nos processos e métodos analíticos, avaliando se todas foram devidamente aprovadas, documentadas e implementadas.

Avaliar também o efeito negativo cumulativo das mudanças realizadas. Durante o período de revisão, é possível que várias pequenas alterações ocorram, cada uma tendo sido considerada, isoladamente, como sem impacto para o produto ou processo. Porém, o efeito cumulativo dessas várias alterações podem ser equivalente a uma mudança maior.

IX – revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);

Deve ser incluída apresentação objetiva, com um breve resumo sobre o objeto de cada alteração pós-registro e sua situação de aprovação. Todas as alterações pós-registro devem estar contempladas na Revisão de Qualidade do Produto.

X – revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;

Um indicador chave do controle e consistência de qualquer processo são os dados de estabilidade coletados. É recomendável listar na RQP os dados dos estudos de estabilidade concluídos e em andamento no período em revisão e quaisquer desvios ou tendências nos resultados que não sejam condizentes com o estudo de longa duração.

Avaliar se os resultados dos estudos continuam demonstrando que o prazo de validade registrado é adequado para o produto em revisão e se os testes e métodos de análise utilizados no estudo são apropriados para demonstrar a estabilidade do produto.

Caso tenha ocorrido alguma alteração nas matérias-primas ou no processo, avaliar se foram realizados estudos para garantir que a estabilidade do produto não foi afetada.

Apresentar resumo das investigações de resultados fora de especificação e fora de tendência e respectivo(s) CAPA.

XI – revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;

Fazer uma avaliação do volume de produtos devolvidos no período avaliado e a causa destas devoluções. Incluir na RQP um resumo dos produtos devolvidos por problemas de qualidade, a investigação das causas dos desvios e das ações tomadas.

Descrever sucintamente todas as reclamações referentes ao produto em avaliação recebidas, as investigações realizadas e as ações corretivas e preventivas realizadas, avaliando se estas foram suficientes e efetivas. É importante analisar a existência de tendências de acordo com o tipo e frequência de reclamações recebidas, comparando-as com o período anterior.

Qualquer recolhimento de produto deve ser listado na RQP, sendo as razões para o recolhimento e as investigações e ações tomadas resumidas nesta seção.

XII – revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto;

Espera-se a demonstração da eficácia das ações corretivas identificadas na RQP anterior relacionadas ao processo ou equipamentos.

XIII – para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos pós-aprovação;

“Revisão dos compromissos pós-aprovação” refere-se à atividade, por parte da empresa, em visitar os compromissos firmados com a autoridade sanitária responsável pela avaliação e concessão de registro(s) e/ou deferimentos de alterações pós-registro. A atividade de revisão de tais compromissos, por parte das empresas, se faz necessária, pois, a manutenção de tais concessões e deferimentos está atrelada ao cumprimento dos prazos de adequações dos produtos junto à autoridade responsável.

XIV – revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc; e

Deve ser apresentado resumo com a lista e respectivas situações de qualificação de equipamentos e utilidades relevantes. Alternativamente, a empresa poderá referenciar os documentos específicos caso tais informações já estejam descritas em Revisões da Qualidade específicas do(s) Equipamento(s)/ Sistema(s), por exemplo. Neste segundo caso, o documento referenciado deve ser anexado ao RQP.

XV – revisão de quaisquer disposições contratuais, definidas na seção desta norma referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

Descrever os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados entre as partes envolvidas na fabricação do produto em revisão (incluir minimamente nome, endereço e atividades terceirizadas). Avaliar se estes estão atualizados, se refletem as atividades realizadas, as responsabilidades de cada parte e se cumprem os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

XVI. Interpretação dos Resultados da RQP

Os dados podem ser essencialmente apresentados em tabelas ou gráficos, sendo uma combinação de ambos recomendável. Nos gráficos, qualquer tendência ou resultados com desvios pode ser facilmente apontado. Entretanto, estes não permitem comparar resultados individuais específicos e fazer comparações matemáticas posteriores. Alguns dados, por exemplo, resultados do tipo passa/não passa, não podem ser visualizados graficamente.

Além de gráficos e tabelas, também é de grande importância o resumo dos dados. Por exemplo, cálculos de média, desvio padrão e desvio padrão relativo são úteis para a maioria dos dados analíticos. Esses resultados geralmente ilustram problemas evidentes com o processo. O uso de análises estatísticas mais refinadas também pode ser útil para comparar várias populações de resultados ou lotes de um período de produção com outro. O uso de programas estatísticos pode ajudar na preparação dos dados.

De acordo com o artigo 82 da IN nº 47/2019, a verificação continuada do processo deve ser usada durante todo o ciclo de vida do produto para suportar o estado de validade do produto, que será documentado na Revisão de Qualidade do Produto. Além disso, o artigo 81 da mesma IN dispõe que ferramentas estatísticas devem ser usadas, quando apropriado, para apoiar quaisquer conclusões com respeito à variabilidade e capacidade de um processo e assegurar o estado de controle.

XVII. Conclusões e Recomendações

A RQP deve incluir uma conclusão se o processo ainda é considerado em estado de controle e quaisquer recomendações para melhorar o processo e a estratégia de controle de rotina.

A revisão de dados para uma RQP permite concluir que:

- não há anormalidades no conjunto de dados e confirmar que o processo permanece conforme validado;
- algumas ações devem ser consideradas, mas o processo está funcionando essencialmente como desenhado e validado;
- o processo não opera em um estado controlado e que a necessidade de suspender a produção deve ser considerada, e avaliar o impacto do problema no produto comercializado.

É recomendável listar neste tópico todas as conclusões acerca do produto revisado. Descrever qualquer recomendação de revalidação ou mudança decorrente da revisão, bem como as responsabilidades e os prazos para as ações corretivas e/ou preventivas

6. EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA RQP COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

I. Determinação da necessidade de alterações nas especificações de produto:

Durante a revisão dos dados do produto por um período extenso de tempo, pode tornar-se evidente a necessidade de alteração de suas especificações.

Por exemplo, se a revisão demonstrar que muitos lotes de um determinado comprimido não atendem às especificações de umidade, isso poderia indicar que a alteração é plausível. Certamente,

qualquer alteração de especificação deve ser revisada em relação aos requerimentos de qualidade do produto e requerimentos regulatórios. Entretanto, se tal aumento de umidade não comprometer a qualidade do produto (cientificamente comprovado por meio de dados), a proposta de alteração pode ser justificada.

II. Determinação da necessidade de alterações nos processos de fabricação ou controle:

Similarmente, a revisão de dados de um lote por um período extenso de tempo pode indicar se há necessidade de alguma alteração no processo de fabricação ou controle. Por exemplo, se alguns desvios de processo ocorreram durante o ano porque o operador determinou incorretamente a temperatura de resfriamento da formulação, pode ser necessária uma alteração no procedimento, incluindo-se dupla verificação ou uma alteração nos instrumentos de controle. Idealmente, essas ações devem ser identificadas e implementadas durante a investigação dos desvios de temperatura. Entretanto, a revisão pode indicar uma tendência nos resultados, levando a uma ação preventiva, mesmo quando desvios ainda não tenham sido observados.

III. Determinação da necessidade de revalidação:

Um dos maiores benefícios das revisões é a indicação da necessidade de revalidação antes do prazo já estabelecido para essa ação. Se os dados indicarem que o processo ou produto não é mais capaz de atingir os resultados requeridos consistentemente, ou se tendências não esperadas estiverem evidentes nos dados, a necessidade de melhorias no processo e revalidação imediata deve ser apontada.

IV. Notificação do status dos processos e produtos à gerência da empresa:

A esfera gerencial de uma empresa possui a responsabilidade de assegurar que os produtos possuem qualidade, segurança e eficácia. A Revisão da Qualidade do Produtos funciona como ferramenta de comunicação, que resume o estado atual de cada produto e evidencia qualquer ponto que necessite correção ou ação preventiva, fornecendo para a gerência da empresa uma visão dos dados relevantes de forma condensada.

Os relatórios de Revisão da Qualidade do Produtos devem ser revisados e aprovados por membros da gerência, com o objetivo de fornecer uma oportunidade de se avaliar se o produto ou processo está sob controle.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As revisões da qualidade do produto são requisitos internacionais de BPF e fornecem informações úteis e controles adicionais sobre os processos de fabricação e requisitos de qualidade para produtos.

Quando utilizadas como complemento de outros componentes do Sistema de Qualidade, as RQP podem auxiliar no cumprimento dos requisitos de BPF e fornecer meios efetivos para a avaliação e a implementação de melhorias nos processos e produtos.

Este guia substitui o documento: Guia sobre Revisão Periódica de Produtos – Guia nº 9 versão: 2 de 05/06/2018.

8. GLOSSÁRIO

Produto: para fins desse Guia pode ser entendido como medicamento ou insumo farmacêutico ativo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brasil, Resolução RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- Brasil, Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019: Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- Brasil, Instrução Normativa - IN nº 47, de 21 de agosto de 2019: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.
- Product Quality Reviews (PQRs) for listed and complementary medicines – Technical guidance on the interpretation of the PIC/S Guide to GMP, Version 2.0, January 2019. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/product-quality-review-listed-and-complementary-medicines.pdf>, acessado em 13/12/2021.
- Lloyd S. Nelson, “Technical Aids,” Journal of Quality Technology 16, no. 4 (October 1984), 238-239.
- Western Electric Company (1956), Statistical Quality Control handbook. (1 ed.).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br