

Pré-prova da revista

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

Adriano Olian Cassano, Camila Alves Areda



DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01710>

Recebido: 15 julho 2020

Aceito: 29 julho 2020

Por favor cite esse artigo como: Cassano AO, Areda CA. A flexibilização de requisitos brasileiros de Boas Práticas de Fabricação durante a pandemia da COVID-19 sob uma perspectiva comparada. Vigil Sanit Debate. 2020, <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01710>

Este é um manuscrito não editado que foi aceito para publicação. A Visa em Debate está fornecendo a versão inicial do manuscrito como um serviço para nossos autores e leitores. O manuscrito passará por revisão, normalização, paginação e edição antes de ser publicado em sua versão final. Ressaltamos que durante o processo de produção podem ser descobertos erros que afetem o conteúdo, porém todas as isenções legais se aplicam à revista.

ARTIGO

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

ADRIANO OLIAN CASSANO - ANVISA

CAMILA ALVES AREDA – Universidade de Brasília

RESUMO

2 **Introdução:** O risco de desabastecimento de medicamentos em
3 razão da pandemia da COVID-19 exigiu das autoridades sanitárias de alguns
4 países medidas rápidas para tentar evitá-lo e, ao mesmo tempo, preservar a
5 manutenção de um padrão mínimo de qualidade, segurança e eficácia dos
6 medicamentos, como fez a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ao
7 publicar a RDC nº 392/2020. **Objetivo:** Realizar análise comparativa entre as
8 excepcionalidades elencadas no artigo 7º da RDC nº 392/2020 com os requisitos
9 de boas práticas de fabricação (BPF) excepcionalmente flexibilizados por
10 autoridades sanitárias estrangeiras em razão da COVID-19, evidenciando,
11 sempre que necessário, o impacto desses requisitos para a qualidade dos
12 medicamentos disponibilizados à população. **Método:** Foi feita a busca seletiva
13 por documentos relacionados à flexibilização transitória de requisitos de BPF de
14 medicamentos e de insumos farmacêuticos durante a pandemia da COVID-19
15 nos endereços eletrônicos existentes na *internet* de algumas autoridades
16 sanitárias. Tais requisitos foram criticamente comparados com aqueles
17 elencados no artigo 7º da RDC nº 392/2020. **Resultados:** As excepcionalidades
18 foram discriminadas em tópicos e subtópicos encontrados nos documentos
19 analisados da MHRA, EMA e Anvisa. Foram verificadas mais semelhanças do
20 que diferenças entre os requisitos flexibilizados, talvez porque a RDC nº

21 392/2020 tenha sido elaborada considerando os documentos aqui referenciados
22 da MHRA e EMA. **Conclusões:** Em que pese os equívocos apontados e as
23 críticas realizadas à RDC nº 392/2020, o mérito da atuação da Anvisa em nada
24 pode ser diminuído, pois foi evidenciado que independentemente do território em
25 que estejam localizadas as agências reguladoras, há considerável convergência
26 das expectativas brasileiras com as das demais autoridades sanitárias
27 consultadas.

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

30

31 **ABSTRACT**

32 Introduction: The risk of drug shortages due to the COVID-19 pandemic required
33 from national health authorities to take quick actions in order to avoid it and, at
34 the same time, preserve the maintenance of a minimum standard of quality,
35 safety and efficacy of medicines, as National Health Regulatory Agency (Anvisa)
36 did by publishing RDC No. 392/2020. Objective: To carry out a comparative
37 analysis between the exceptionalities listed in article 7 of RDC nº 392/2020 with
38 the requirements of good manufacturing practices (GMP) exceptionally relaxed
39 by foreign health authorities due to COVID-19, showing, whenever necessary,
40 the impact of these requirements on the quality of medicines made available to
41 the population. Method: A selective search was made for documents related to
42 the temporary flexibility of GMP requirements for medicines and pharmaceutical
43 ingredients during the COVID-19 pandemic at the electronic addresses on the
44 internet of some health authorities. Such requirements were critically compared
45 with those listed in article 7 of RDC nº 392/2020. Results: Exceptionalities were
46 presented in a Table, detailing the topics and subtopics found in the analyzed
47 documents of MHRA, EMA and Anvisa. More similarities were verified than
48 differences between the flexible requirements, perhaps because RDC No.
49 392/2020 was prepared considering the documents referenced here from MHRA
50 and EMA. Conclusion: Despite the mistakes pointed out and the criticisms made
51 to RDC nº 392/2020, the merit of Anvisa cannot be diminished, as it was shown
52 that regardless of the territory in which the regulatory agencies are located, there
53 is considerable convergence among Brazilian expectations and those of the other
54 health authorities consulted.

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

57 **INTRODUÇÃO**

58 Depois de atingir 118.000 casos em 114 diferentes países, a COVID-
59 19, identificada em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e provocada pelo
60 novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi caracterizada pela Organização Mundial da
61 Saúde (OMS) como pandemia¹, o que significava reconhecer que a
62 disseminação da doença atingia vários continentes e de maneira sustentada. A
63 maneira ágil com que a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre obrigou a maioria dos
64 governantes de praticamente todos os países a adotarem medidas que
65 impedissem ou, em última instância, reduzissem a disseminação, a fim de evitar
66 o colapso dos sistemas de saúde.

67 Em solo pátrio, o Ministro da Saúde, autorizado pelo Decreto nº 7.616,
68 de 17 de novembro de 2011², editou a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020,
69 por meio da qual foi declarado estado de Emergência em Saúde Pública de
70 Importância Nacional (ESPIN)³. Dias depois, em 7 de fevereiro, foi publicada a
71 Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para dispor “sobre as medidas para
72 enfrentamento da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
73 decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019”⁴. Esta Lei, depois de
74 ter alterados alguns de seus dispositivos pela Lei nº 14.006, de 28 de maio de
75 2020⁵, permitiu à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) conceder a
76 “autorização excepcional e temporária para a importação e distribuição de
77 quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da área de saúde
78 sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa considerados essenciais
79 para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus” (artigo 3º, § 7º, IV).

80 Utilizando a lógica *ad maius, ad minori* (quem pode o mais, pode o
81 menos), somado ao fato da pandemia trazer consigo o risco de
82 desabastecimento de medicamentos ou insumos farmacêuticos, a Anvisa
83 publicou, em 28 de maio de 2020, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº
84 392, de 26 de maio de 2020⁶, a qual define os critérios e os procedimentos
85 extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos
86 específicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e de Importação de

87 Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, em virtude da emergência de saúde
88 pública internacional decorrente do novo Coronavírus”.

89 A possibilidade da falta de medicamentos durante a pandemia pode
90 ocorrer por diversos motivos, como fechamento temporário de empresas
91 fabricantes; restrições de viagens, impactando as exportações; proibição de
92 exportações; aumento da demanda de certos medicamentos usados no
93 tratamento de pacientes com COVID-19; e manutenção de estoque próprio por
94 hospitais, cidadãos ou órgãos estatais. O risco de desabastecimento de
95 medicamentos tem conduzido alguns governos a impor restrições à quantidade
96 que pode ser prescrita ou adquirida pelos cidadãos em drogarias⁷.

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

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

120

121 **MÉTODO**

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

128 Em seguida, utilizando-se de um método exploratório, foi feita a busca
129 seletiva por documentos relacionados à flexibilização transitória de requisitos de
130 BPF de medicamentos e de insumos farmacêuticos durante a pandemia da
131 COVID-19 nos endereços eletrônicos existentes na rede mundial de
132 computadores (*internet*) das seguintes autoridades sanitárias: Anvisa
133 (<http://portal.anvisa.gov.br>), MHRA
134 ([https://www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-](https://www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19)
135 [covid-19](https://www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19)), EMA (<https://www.ema.europa.eu/>), FDA (<https://fda.gov>) e TGA
136 (<https://tga.gov.au>). A escolha dessas autoridades foi feita em razão da projeção
137 que elas possuem no cenário mundial e pelo fato de que todas elas estão
138 alinhadas com as diretrizes definidas pelo *Pharmaceutical Inspection Co-*
139 *Operation Scheme* (PIC/S), no qual a Anvisa vem pleiteando ingressar. Todas
140 elas são membros do PIC/S e, no caso da EMA, a maioria das autoridades
141 sanitárias dos países que compõem o bloco europeu também o são.

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

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

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

171 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

172 **Contextualização sobre a RDC nº 392/2020**

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

178 Em relação ao objetivo da RDC nº 392/2020⁶ (artigo 1º), consideramos
179 equivocada a referência à “emergência de saúde pública internacional
180 decorrente do novo Coronavírus”, a qual foi reconhecida pela OMS em 30 de
181 janeiro deste ano⁸. Tal crítica se faz em razão da coerência textual dessa
182 Resolução, pois ora ela considera a situação de emergência declarada pela
183 OMS, ora faz referência àquela reconhecida pelo Ministério da Saúde, de
184 importância nacional, como o fez em seu artigo 14 ao estabelecer que “a vigência
185 dessa Resolução e as excepcionalidades autorizadas com base na mesma
186 cessarão automaticamente a partir do reconhecimento pelo Ministério da Saúde

187 de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de
188 Importância Nacional declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, em 4 de fevereiro
189 de 2020”.

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

216 Ao definir no parágrafo único do artigo 1º a compreensão do que vêm
217 a ser as excepcionalidades, a RDC nº 392/2020⁶ as dividiu em duas categorias
218 quanto à sua forma de aplicação, sendo as de implementação imediata após a
219 notificação à Anvisa (art. 6º, I) e as de implementação condicionada à avaliação

220 e manifestação favorável da Agência (art. 6º, II). Aquelas estão elencadas nos
221 incisos do artigo 7º dessa Resolução, ao passo que estas compreendem todas
222 as excepcionalidades não relacionadas neste artigo, segundo se apreende da
223 leitura do artigo 9º da mencionada RDC. Em relação às excepcionalidades de
224 implementação imediata, a redação do *caput* do artigo 7º poderia conduzir à
225 compreensão de que bastaria o atendimento dos condicionantes do artigo 3º
226 (implementação via gerenciamento de risco formalmente documentado; ter o
227 devido controle dos efeitos de seu não cumprimento e, claro, desde que sejam
228 decorrentes de razões comprovadamente relacionadas com a pandemia de
229 COVID-19) para que a imediata implementação seja feita tão logo seja realizada
230 a notificação. Ousamos discordar desse entendimento porque, a nosso juízo,
231 carece de avaliação sistemática dos dispositivos da RDC ora em comento. Tão
232 necessário quanto cumprir com o que estabelece o artigo 3º da RDC nº
233 392/2020⁶ é respeitar o que impõe o seu artigo 5º, o qual dispõe que o
234 peticionamento dessas excepcionalidades de implementação imediata (assim
235 como o daquelas de implementação condicionada à aprovação e manifestação
236 favorável da Anvisa) somente é admitido “nos casos em que as empresas
237 envolvidas no fluxo de fabricação do medicamento ou insumo farmacêutico
238 detenham Certificação de Boas Práticas válido emitido pela Anvisa”. A
239 notificação em inobservância aos mencionados artigos e a imediata
240 implementação de alguns dos requisitos previstos no artigo 7º dessa RDC
241 caracteriza a atuação da empresa contrária aos deveres de lealdade e boa-fé
242 perante a Administração (art. 4º, II, Lei Federal nº 9.784, de 29 de janeiro de
243 1999⁹), sujeitando-as às penalidades previstas no artigo 10, XXXIV e XXXV da
244 Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977¹⁰.

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

251

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

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

265 A Tabela traz, de forma sintética, os tópicos e subtópicos encontrados
266 nos documentos analisados da MHRA, EMA e Anvisa, sendo as
267 excepcionalidades de implementação imediata discriminadas na RDC nº
268 392/2020⁶ consideradas como referencial na sua elaboração. Convém destacar
269 desde já que todas essas autoridades sanitárias estabelecem a necessidade de
270 as empresas justificarem formal e adequadamente suas decisões quanto às
271 flexibilizações a serem adotadas, avaliando seriamente os riscos dessa decisão
272 para o medicamento que será disponibilizado à população.

273 Enquanto a Anvisa e a EMA emitiram apenas um documento em
274 relação aos requisitos de BPF que poderiam ser gerenciados de forma distinta
275 durante a pandemia da COVID-19^{6,14}, a MRHA emitiu cinco documentos para
276 tratar separadamente sobre cada tema^{15,16,17,18,19}. Os requisitos flexibilizados
277 estão resumidos na Tabela.

278
279
280
281
282
283
284
285
286
287

288 Tabela. Comparação dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação
 289 flexibilizados pelas autoridades sanitárias, Agência Nacional de Vigilância
 290 Sanitária, *European Medicines Agency* e *Medicines and Healthcare Products*
 291 *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

Iisenção/postergação de análise de controle de qualidade em território nacional de medicamentos importados	Sim	Sim	Sim
Iisenção para realizar o teste de esterilidade em território nacional em medicamentos importados	Sim	Não	Sim

292 Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CAPA: *Corrective and*
293 *Preventive Action*; EMA: *European Medicines Agency*; MHRA: *Medicines and*
294 *Healthcare Products Regulation Agency*; BPF: Boas Práticas de Fabricação.
295 Fonte: Elaborada pelos autores, 2020.

296 (a): Iniciais em inglês utilizadas para indicar boas práticas em geral, como boas
297 práticas de fabricação e boas práticas de laboratório; (b): Não contempla
298 flexibilização relacionada a qualificações.
299

300 Embora os requisitos de BPF flexibilizados pela RDC nº 392/2020⁶
301 tenham sido referência para a elaboração da Tabela, percebe-se que há
302 requisitos outros flexibilizados pela EMA ou pela MHRA que não foram
303 expressamente contemplados por essa RDC, como a redução de reanálises de
304 matérias-primas, adiamento de testes de estudos de estabilidade, adiamento da
305 implementação de medidas corretivas e preventivas (CAPAs) relacionados a
306 desvios menores identificados antes da pandemia, dentre outros. A ausência da
307 previsão de tais requisitos na RDC nº 392/2020⁶ não significa que a Anvisa
308 proíba a sua implementação, mas para que isso ocorra a empresa deve realizar
309 o petiçãoamento junto à Agência e aguardar sua manifestação favorável, que
310 não ocorrendo dentro de oito dias úteis permite automaticamente a sua
311 implementação (arts. 9º e 10). Considerando o silêncio dessa RDC quanto à
312 forma de contagem de prazos, entendemos ser aplicável a regra prevista no
313 artigo 13 da RDC nº 204, de 6 de julho de 2005²⁰, a qual estabelece que “para
314 fins de contagem de prazos, exclui-se o dia do começo e inclui-se o do
315 vencimento”.

316 Um dos requisitos que foram flexibilizados diz respeito às auditorias
317 *in loco* de fornecedores, que no caso da RDC nº 392/2020⁶ foi considerado no
318 art. 7º, I. Nada mais natural essa previsão, haja vista as limitações impostas ao
319 trânsito e viagens de pessoas pelos governos dos países para tentar frear a
320 pandemia da COVID-19. Entendemos que o rol desse inciso não é exaustivo,
321 mas sim exemplificativo, de forma a orientar as empresas quanto ao que pode
322 ser feito. Por exemplo, poderia ser conduzida a auditoria remota em um

323 fornecedor de determinado insumo farmacêutico como alternativa à auditoria
324 presencial periódica de monitoramento (organizada segundo os critérios
325 justificáveis da empresa, que podem levar em consideração a criticidade do
326 insumo para a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento, o histórico
327 de relacionamento, o conhecimento da empresa a respeito do insumo, dentre
328 outros), contanto que já exista um histórico de parceria que demonstre resultados
329 positivos em auditorias presenciais anteriores e quanto ao cumprimento de BPF.
330 Por outro lado, entendemos ser delicada a questão quanto à realização de uma
331 auditoria remota em substituição a uma primeira auditoria realizada em um novo
332 fornecedor, já que pouco se conhece sobre o seu sistema da qualidade, suas
333 instalações, dentre outros. Além disso, iniciar o recebimento de determinado
334 insumo farmacêutico ativo de um novo fornecedor pode necessitar de
335 manifestação prévia da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), conforme
336 estabelece o Anexo I, item 1 da RDC nº 73, de 7 de abril de 2016²¹, o qual
337 entendemos não ter sido temporariamente afastado pela RDC nº 392/2020⁶.

338 Assim como no Brasil, a previsão da realização de auditoria remota
339 de fornecedores ou avaliação de resultados satisfatórios de inspeções
340 conduzidas por autoridades sanitárias europeias também foram feitas pela
341 EMA¹⁴ e MHRA¹⁵. Uma distinção entre Anvisa e essas duas autoridades
342 sanitárias reside no fato de que, ao contrário da agência brasileira, estas não
343 consideram a possibilidade de utilização de relatórios de auditorias realizadas
344 por prestadores de serviço (art. 7º, I, “b”, RDC nº 392/2020⁶). Nesse ponto, a
345 postura conservadora da EMA e da MHRA parece ter sido mais acertada do que
346 a da Anvisa, pois a escolha de um bom prestador de serviços que saiba avaliar
347 questões relacionadas às boas práticas pode ser tão difícil quanto a escolha de
348 um fornecedor de insumos farmacêuticos. Afinal, a auditoria deve ser realizada
349 não para evidenciar o cumprimento regulatório apenas, mas sim para avaliar de
350 fato o fornecedor em sua integralidade de maneira que o impacto negativo para
351 o medicamento seja o menor possível.

352 A EMA¹⁴ considerou que algumas alterações temporárias em certos
353 aspectos do sistema da qualidade poderiam ser adotadas pelas empresas de
354 maneira a permitir o redirecionamento de sua força de trabalho para o
355 fornecimento de medicamentos considerados cruciais durante a pandemia,
356 sendo esse entendimento compartilhado pela MHRA¹⁷. Dentre as alterações

357 consideradas pela EMA estão o alargamento do período de revisão de
358 documentos por questão temporal, o adiamento de auditorias internas para
359 verificação da conformidade com as BPF e de treinamentos periódicos
360 presenciais para atualização em BPF, a investigação de desvios classificados
361 como menores e a postergação das atividades de manutenção, requalificação,
362 revalidação e recalibração¹⁴. Conduta semelhante foi adotada pela ANVISA,
363 embora esta não tenha restringido a flexibilização às qualificações, validações e
364 calibrações periódicas, como fez a EMA ao adicionar o prefixo “re” antes de cada
365 uma destas palavras. Mesmo que essa ligeira distinção possa parecer
366 irrelevante, ela tem considerável impacto na rotina industrial, vez que de acordo
367 com a EMA a postergação de tais atividades seria possível contanto que já exista
368 “experiência” adquirida com o uso de instrumentos, equipamentos ou sistemas,
369 ou seja, para aqueles que já estão em uso, ao passo que no Brasil não
370 necessariamente, suscitando preocupação. Sendo essa excepcionalidade de
371 implementação imediata e as ações previstas nas alíneas do artigo 7º, II, da RDC
372 nº 392/2020⁶ não taxativas ou cumulativas, mas, ao nosso juízo,
373 exemplificativas, poderiam as empresas, a seu critério “justificado”, adiarem
374 indevidamente a execução dessas atividades assim que notificada à Anvisa.

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

391 destes (e de outros) requisitos de BPF é evitar o desabastecimento de
392 medicamentos em razão da pandemia, uma avaliação que não considere todos
393 os dados relevantes para a sua postergação pode conduzir a uma conclusão
394 precipitada e, conseqüentemente, a uma falha ou quebra em equipamentos,
395 instrumentos ou sistemas que podem justamente resultar na falta do
396 medicamento gerada pela impossibilidade de fabricá-lo.

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

425 da empresa, juntamente com toda a documentação e racional que conduziram a
426 essa decisão. A EMA ainda salienta que os testes que precisaram ser adiados
427 devem ser realizados depois da liberação do lote e a autoridade sanitária local
428 do país membro deve ser imediatamente informada caso haja algum resultado
429 fora de especificação.

430 Contanto que os laboratórios responsáveis pelos testes
431 microbiológicos ou biológicos declarados no registro estejam impedidos de sua
432 função por força de *lockdown* imposto pela administração pública ou por força
433 de quarentena imposta à equipe após casos confirmados/suspeitos de COVID-
434 19, a Anvisa permitiu a sua terceirização sem que qualquer alteração seja
435 necessária junto à unidade organizacional responsável pelo registro de
436 medicamentos e insumos farmacêuticos (art. 7º, III, RDC nº 392/2020⁶). Da
437 leitura desse dispositivo se pode intuir que essa permissão é admitida tanto para
438 medicamentos importados como para medicamentos fabricados no Brasil. Essa
439 redação busca suspender temporária e implicitamente o que dispõe o artigo 28,
440 §2º, da RDC nº 234, de 20 de junho de 2018²², que dispõe que “nos casos de
441 terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade
442 devem ser atendidas as disposições da legislação vigente de registro e pós-
443 registro de medicamentos e produtos biológicos referentes à regularização de
444 local de fabricação e local de controle de qualidade”. Quanto à necessidade de
445 terceirização de testes físico-químicos em medicamentos fabricados no Brasil
446 diante dos mesmos impedimentos considerados para os testes microbiológicos
447 e biológicos, entendemos ser necessário que a empresa realize o
448 peticionamento e aguarde manifestação da agência, sendo inadmitida a sua
449 implementação imediata pela ausência de previsão no texto da RDC nº
450 392/2020⁶.

451 O entendimento anterior quanto aos testes físico-químicos não se
452 aplica aos demais testes de controle de qualidade que devem ser realizados nos
453 medicamentos importados em território nacional, incluindo o teste de
454 esterilidade, no caso de medicamentos estéreis. Sobre isso tentou dispor a RDC
455 nº 392/2020⁶ nos incisos IV e V do artigo 7º. A leitura diligente destes dispositivos
456 permite concluir pela sua incompletude, pois sua redação não permite discernir
457 se pretendeu a agência isentar o importador de realizar todos os testes nos
458 medicamentos importados ou se foi sua intenção permitir a terceirização destes

459 testes nos mesmos moldes do inciso III do mesmo artigo para os testes
460 biológicos e microbiológicos. Atrevemo-nos a presumir, sem afirmar, que
461 pretendeu a agência isentar o importador dos testes laboratoriais que devem ser
462 realizados em território nacional, conforme determina o artigo 9º da RDC nº 10,
463 de 21 de março de 2011²³. No entanto, deve o importador de medicamentos ser
464 prudente se quiser obter a isenção desses testes obrigatórios, uma vez que as
465 ações apontadas nas alíneas dos aludidos dispositivos já estavam contempladas
466 pelos incisos I, IV e V do artigo 10 da RDC nº 10/2011²³. Considerando que as
467 ações citadas nos incisos IV do artigo 7º da RDC nº 392/2020⁶ não são
468 exaustivas, entende-se que os demais incisos do artigo 10 da RDC nº 10/2011²³
469 devem ser igualmente considerados na avaliação de risco formal da empresa.

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

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

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

493 com que os documentos foram publicados como na semelhança dos dispositivos
494 flexibilizados.

495

496 **CONCLUSÕES**

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

516 A comparação da RDC nº 392/2020⁶ com os documentos de
517 flexibilização de requisitos de BPF de medicamentos e insumos farmacêuticos
518 da EMA¹⁴ e da MHRA^{15,16,17,18,19} pode evidenciar que, independentemente do
519 território em que agências reguladoras estejam localizadas, há considerável
520 convergência das expectativas regulatórias. Após o exame dos documentos
521 referenciados no presente artigo, pode ser observada a preocupação por vezes
522 manifestada pela agência europeia em relação aos medicamentos considerados
523 cruciais para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19 ao contrário
524 das outras duas agências a ela comparadas (MHRA e Anvisa) que não
525 expressaram tal delimitação. Considerando que o conhecimento a respeito
526 dessa doença ainda é incipiente e está sendo construído durante a pandemia,

527 entendemos ser difícil limitar a flexibilização de alguns requisitos regulatórios de
528 BPF a alguns poucos medicamentos, pois o impacto que a pandemia pode trazer
529 para a cadeia de fabricação e logística de medicamentos necessários para tratar,
530 curar ou diagnosticar outras doenças também é imprevisível e, portanto, merece
531 ser igualmente considerado.

532 As considerações ou até mesmo as críticas feitas no presente artigo
533 a alguns dispositivos da RDC nº 392/2020⁶ em nada diminuem o mérito da
534 atuação da Anvisa, pois é necessária a compreensão de que em época de
535 pandemia, em que pouco se sabe sobre a doença, como é o caso da COVID-19,
536 a celeridade com que algumas decisões devem ser adotadas e atos normativos
537 devem ser elaborados podem resultar em alguns compreensíveis equívocos. O
538 que não pode ocorrer é a utilização indevida desses equívocos pelas empresas
539 para justificarem o não cumprimento de algum requisito de BPF, pois é delas a
540 responsabilidade pela avaliação do impacto que os requisitos podem trazer para
541 o medicamento que será ofertado, cuja qualidade, segurança e eficácia não
542 podem ser comprometidas em hipótese alguma.

543

544 REFERÊNCIAS

545

546 1. World Health Organization - WHO. WHO Director-General's opening
547 remarks at the media briefing on COVID-19; 2020.

548 2. Brasil. Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011. Dispõe sobre a
549 declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN
550 e institui a Força Nacional do Sistema Único de Saúde - FN-SUS. Brasília, Diário
551 Oficial da União. 18 nov 2011; Seção 1:14.

552 3. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 188, de 03 de fevereiro de 2020.
553 Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em
554 decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Diário
555 Oficial União. 04 fev 2020; Seção 1-Extra:1.

556 4. Brasil. Lei nº 13.979, de 06 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas
557 para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância
558 internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Diário
559 Oficial da União. 07 fev 2020; Seção 1:1.

- 560 5. Brasil. Lei nº 14.006, de 28 de maio de 2020. Altera a Lei nº 13.979, de 6
561 de fevereiro de 2020, para estabelecer o prazo de 72 (setenta e duas) horas para
562 que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorize a importação e
563 distribuição de quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da
564 área de saúde registrados por autoridade sanitária estrangeira e autorizados à
565 distribuição comercial em seus respectivos países; e dá outras providências.
566 Diário Oficial da União. 29 mai 2020; Seção 1:1.
- 567 6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução de
568 Diretoria Colegiada – RDC nº 392, de 26 de maio de 2020. Define os critérios e
569 os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de
570 excepcionalidades a requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação e
571 de Importação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, em virtude da
572 emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.
573 Diário Oficial da União. 29 mai 2020; Seção 1:64.
- 574 7. European Medicines Agency - EMA. Availability of medicines during
575 COVID-19 pademic. Amsterdam: European Medicines Agency, 2020.
- 576 8. World Health Organization – OMS. Statement on the second meeting of
577 the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the
578 outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Genebra: World Health
579 Organization, 2020.
- 580 9. Brasil. Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999. Regula o processo
581 administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. Diário Oficial da
582 União. 01 fev 1999; Seção 1:1. Retificada em 11 mar 1999, Seção 1:1.
- 583 10. Brasil. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à
584 legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras
585 providências. Diário Oficial da União. 24 ago 1977, Seção 1: 11145.
- 586 11. Therapeutic Goods Administration – TGA. Domestic Good Manufacturing
587 Practice (GMP) inspections during the COVID-19 pandemic. Woden: Therapeutic
588 Goods Administration, 2020.
- 589 12. Therapeutic Goods Administration – TGA. TGA expectations for overseas
590 manufacturing sites hosting remote inspections during the COVID-19 pandemic.
591 Woden: Therapeutic Goods Administration, 2020.
- 592 13. U.S. Food and Drug Administration – FDA. Good Manufacturing Practice
593 Considerations for Responding to COVID-19 Infection in Employes in Drug and

594 Biological Products Manufacturing. Silver Spring: Food and Drug Administration,
595 2020.

596 14. European Medicines Agency - EMA. Notice to stakeholders: Questions
597 and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use
598 during the COVID-19 pandemic. Amsterdam: European Medicines Agency, 2020.

599 15. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency – MHRA.
600 Exceptional GMP flexibilities for medicines manufacturers during the coronavirus
601 (COVID-19) outbreak. London: Medicines and Healthcare Products Regulation
602 Agency, 2020.

603 16. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency – MHRA. Approval
604 of GxP documents when working from home during te coronavirus (COVID-19)
605 outbreak. London: Medicines and Healthcare Products Regulation Agency, 2020.

606 17. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency – MHRA.
607 Guidance for manufacturers and Good Practice (GxP) laboratories on
608 exceptional flexibilities for maintenance and calibration during the coronavirus
609 COVID-19 outbreak. London: Medicines and Healthcare Products Regulation
610 Agency, 2020.

611 18. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency – MHRA.
612 Exceptional good distribution practice (GDP) flexibilities for medicines during the
613 coronavirus (COVID-19) outbreak. London: Medicines and Healthcare Products
614 Regulation Agency, 2020.

615 19. Medicines and Healthcare Products Regulation Agency – MHRA.
616 Exceptional GMP flexibilities for medicines imported from third countries during
617 the coronavirus (COVID-19) outbreak. London: Medicines and Healthcare
618 Products Regulation Agency, 2020.

619 20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução de
620 Diretoria Colegiada – RDC nº 204, de 06 de julho de 2005. Regulamenta o
621 procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da
622 ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003. Diário Oficial da
623 União. 07 jul 2005; Seção 1:52.

624 21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de
625 Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças
626 pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos

627 sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 07
628 abr 2016; Seção 1:32.

629 22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de
630 Diretoria Colegiada – RDC nº 234, de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre a
631 terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de
632 transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá
633 outras providências. Diário Oficial da União. 25 jun 2018; Seção 1:34.

634 23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução de
635 Diretoria Colegiada – RDC nº 10, de 21 de março de 2011. Dispõe sobre a
636 terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de
637 transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá
638 outras providências. Diário Oficial da União. 24 mar 2011; Seção 1:79.

639 24. IMMEL BK. A brief history of the GMPs for Pharmaceuticals.
640 Pharmaceutical Technology. 2001;25(7): 44-52.