

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS VERSÃO RESUMIDA



Período de revisão: 2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

BRASÍLIA - 2020

**Coordenação de Inspeção e
Fiscalização de Insumos
Farmacêuticos - COINS**

**REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS
NACIONAIS - COINS – versão resumida**

Período de revisão: 2019

Sumário

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES.....	3
Gráficos	3
Figuras.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVO.....	4
3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS.....	4
4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES	8
5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	9
5.1. Não conformidades em áreas de armazenamento e produção.....	13
5.3. Não conformidades em utilidades - ar é água	13
5.4. Não conformidades em Produção.....	14
5.6. Não conformidades em Qualificação/Manutenção/Calibração de equipamentos da produção e do controle de qualidade	17
5.7. Não conformidades relacionadas à validação (Itens 5.1 a 5.5 do relatório de inspeção).....	18
5.8. Não conformidades relacionadas à reprovação/recuperação de materiais	20
5.9. Não conformidades relacionadas à estabilidade	21
5.10. Não conformidades relacionadas à garantia da qualidade	21
5.10.1. Gerenciamento de documentação.....	22
5.10.2. RPP.....	22
5.10.3. Auto-inspeção.....	23
5.10.4. Controle de mudanças	24
5.10.5. Devolução/reclamação/recolhimento	24
5.10.6. Treinamento	25
5.10.7. Qualificação de fornecedores.....	25
5.10.8. Liberação de lotes	26
5.10.9. Gerenciamento de desvios.....	27
5.11. Criticidade das não conformidades.....	29
6. MUDANÇAS	30
7. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS	31
8. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS	32
9. CONCLUSÃO.....	32

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Gráficos

Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa.....	6
Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2019.	9
Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.....	9
Gráfico 4. Resultado das inspeções	11
Gráfico 5. Número de não conformidades registradas por ano.....	11
Gráfico 6. Porcentagem de não conformidades por classificação.....	12
Gráfico 7. Porcentagem de não conformidades por classificação.....	13
Gráfico 8. Tendência do número de NC de 2005-2018_ Produção	14
Gráfico 9. Classificação das não conformidades em Produção	15
Gráfico 10. Tendência do número de NC de 2005-2018_ CQ	15
Gráfico 11. Classificação das não conformidades em Controle de qualidade	16
Gráfico 12. Não conformidades relacionadas ao controle de qualidade_2005 a 2018.....	17
Gráfico 13. Tendência do número de NC de 2005-2018_ Qualificação/Manutenção/Calibração	17
Gráfico 14. Não conformidades CQ x Produção	18
Gráfico 15. Tendência das não conformidades relacionadas à produção_Equipamentos	18
Gráfico 16. Tendência do número de NC de 2005-2017_	18
Gráfico 17. Não conformidades_Validação.....	19
Gráfico 18. Não conformidades relacionadas à validação_2005 a 2018	20
Gráfico 19. Número de NC de 2005-2018 _Reprovação/Recuperação	20
Gráfico 20. Tendência do número de NC de 2005-2018_ Estabilidade	21
Gráfico 21. Tendência do número de NC de 2005-2018_ GQ.....	21
Gráfico 22. Não conformidades_ GQ.....	22
Gráfico 23. Número de NC de 2005-2018_ Gerenciamento de documentação	22
Gráfico 24. Número de NC de 2005-2018_ RPP	23
Gráfico 25. Número de NC de 2005-2018_ Auto-inspeção.....	23
Gráfico 26. Número de NC de 2005-2018_ Controle de mudanças	24
Gráfico 27. Número de NC de 2005-2018_ Reclamação e devolução	25
Gráfico 28. Número de NC de 2005-2018_ Treinamento	25
Gráfico 29. Número de NC de 2005-2018_ Qualificação de fornecedores.....	26
Gráfico 30. Número de NC de 2005-2018_ Liberação de lotes	27
Gráfico 31. Número de NC de 2005-2018_ Desvios	27
Gráfico 32. Classificação de NC_2015 a 2018.....	29
Gráfico 33. Tendência de NC_2015 a 2018	29

Figuras

Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos estados.	5
Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa).	9
Figura 3. Linha de tempo dos principais eventos relacionados às BPF de IFA.	10

1. INTRODUÇÃO

O Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos – IFAs da Anvisa foi criado a partir da publicação da Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Uma das diretrizes do programa era a necessidade da verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação.

Neste sentido, foram publicadas as Resoluções RDC 249, de 13 de setembro de 2005, revogada pela RDC 69, de 8 de dezembro. Esta última em conformidade com o guia internacional ICH Q7a e incluindo as boas práticas de fabricação de insumos biológicos e fitoterápicos.

Em 2014 foram implementados, em nível tripartite, procedimentos relacionados às boas práticas, destacando-se:

- Elaboração de relatório de inspeção em fabricante de insumos farmacêuticos
- Planejamento de inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos com base no risco sanitário e
- Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.

A implementação destas resoluções e procedimentos foram efetuadas objetivando-se a uniformidade das ações de vigilância sanitária e a harmonização com guias internacionais no que tange ao cumprimento das boas práticas e avaliações do risco sanitário.

Em 2019 os procedimentos foram revisados com o intuito de atualização aos procedimentos do PICs e de evolução do sistema de classificação das empresas, com semelhança ao sistema adotado pela USFDA.

Além da alteração das classificações das empresas, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, para emissão de autorização de funcionamento e de CBPF, conforme IN 32 de 12 de abril de 2019. Nos outros casos ainda permanece o acordo com a União Européia de participar de todas as inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de IFAs.

2. OBJETIVO

Este relatório tem o intuito de avaliar as inspeções realizadas e o cumprimento de boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, a partir de inspeções conjuntas realizadas pela Anvisa e os entes federados, de forma que possam ser verificadas tendências e possam ser identificadas oportunidades de melhoria na gestão do sistema.

Este relatório refere-se ao ano de 2019. As tendências serão avaliadas desde 2015, ano a partir do qual todas as inspeções em farmoquímicas foram realizadas com a participação da Anvisa. Referências quanto aos anos anteriores serão feitas quando pertinentes.

3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS

Atualmente, o parque industrial de farmoquímicas no Brasil é composto por 49 empresas ativas, localizadas nos seguintes estados, conforme a figura abaixo:

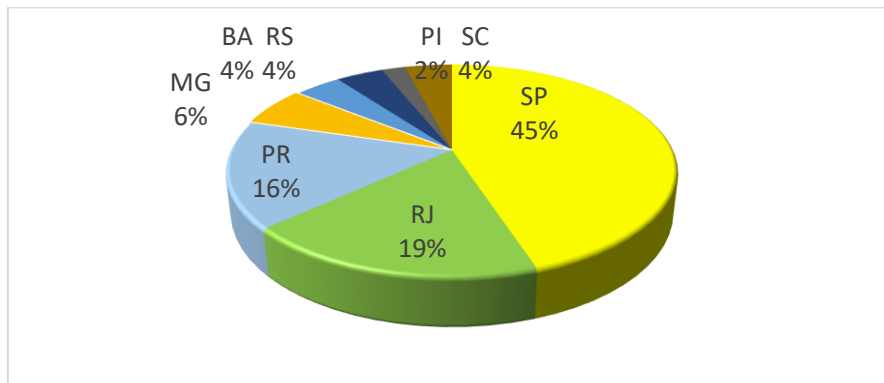
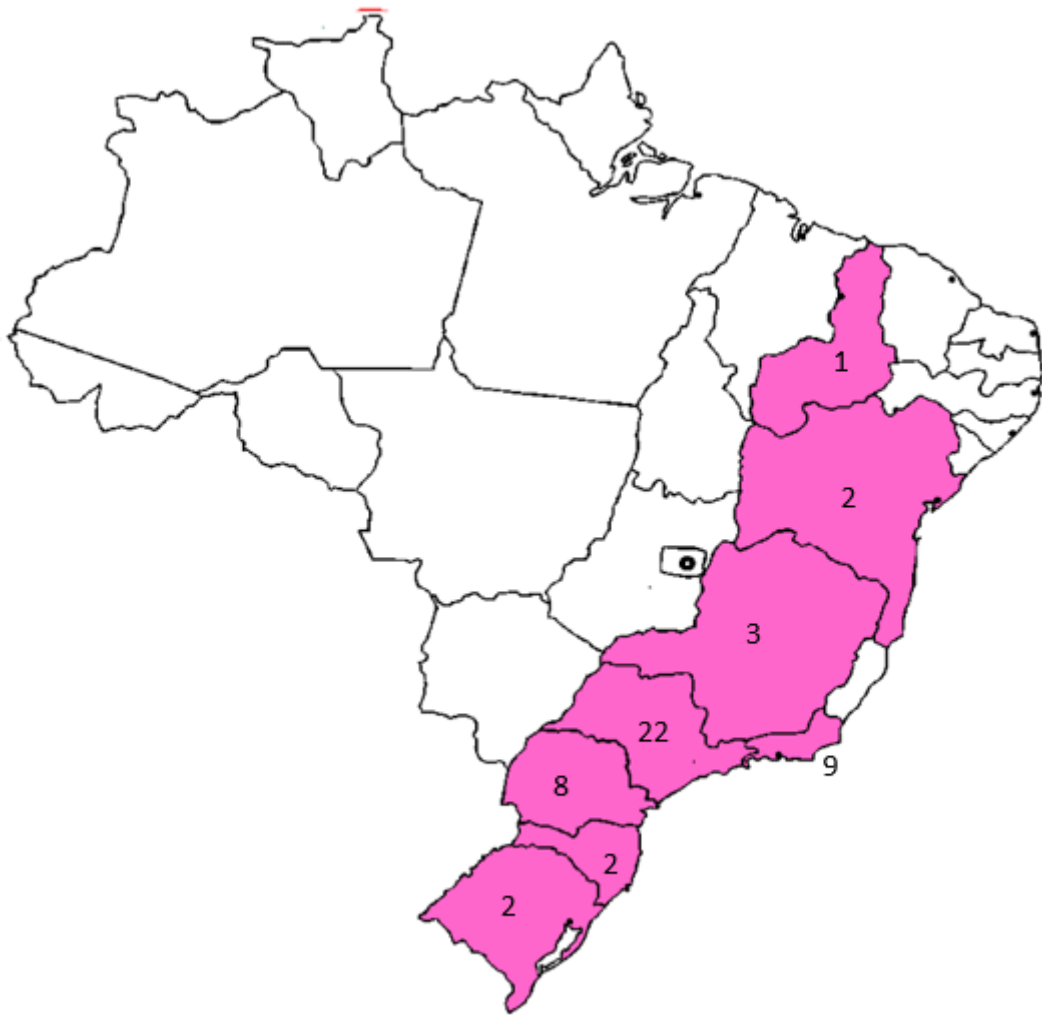


Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos estados.

Verifica-se que as empresas estão concentradas na parte sul-sudeste do país, sendo quase 50% dos fabricantes localizados em São Paulo.

Quanto ao tipo de insumo produzido, as empresas estão distribuídas da seguinte forma:

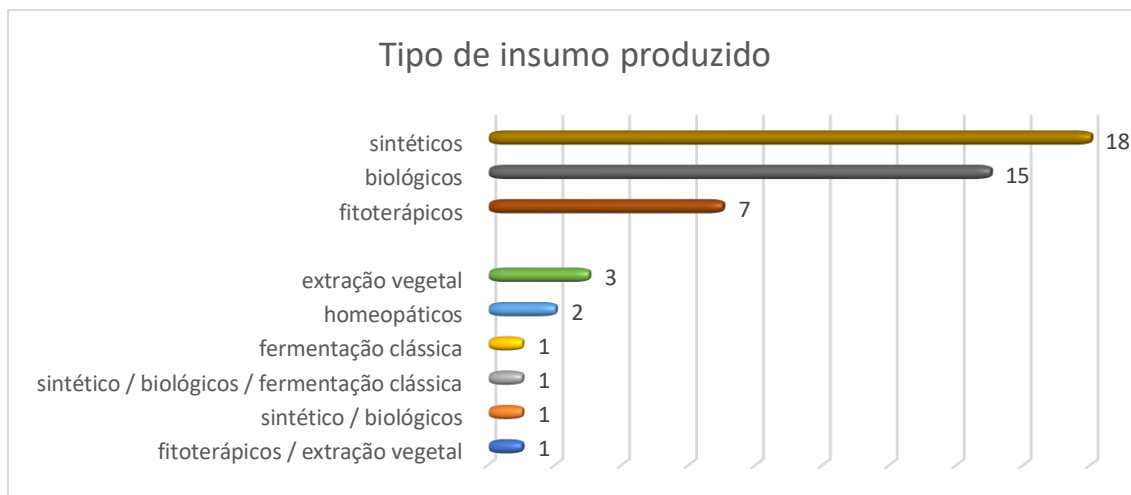


Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa

A Tabela 1 relaciona as empresas por estado incluindo o tipo de insumo produzido e classificação de risco.

	Risco	UF	Empresa	Tipo de insumo produzido
1	B	BA	ITF Chemical Ltda	Sintético
2	A	BA	Carbonor (empresa nova)	sintético
3	B	MG	Atina Ativos Naturais	extração vegetal
4	A	MG	Indústria Farmacêutica Catedral Ltda	fitoterápicos
5	C	MG	FUNED	biológicos
6	A	PI	Anidro do Brasil Extrações S/A	extração vegetal
7	Ainda não inspecionada	PR	Cartibrás Beneficiadora de Produtos Animais Ltda	biológicos
8	C	PR	Extrasul Extratos Animais e Vegetais Ltda.	biológicos
9	Ainda não inspecionada	PR	Floraervas Comercial Ltda	fitoterápicos
10	A	PR	Laboratório Laecco Cosmiatria Biocelular Ltda.	sintético
11	A	PR	Phytoplenus Bioativus S. A.	fitoterápicos
12	CTO	PR	Prati Donnaduzzi	sintético

13	C	PR	Solabia Biotecnológica Ltda	biológicos
14	A	PR	Sustentec Produtores Associados para Desenvolvimento de Tecnologias Sustentáveis	fitoterápicos
15	C	RJ	Ingredion Brasil Ingredientes Industriais Ltda	sintético
16	C	RJ	Instituto Vital Brasil	biológicos
17	A	RJ	Microbiológica Química e Fctá Ltda.	sintético
18	C	RJ	Fundação Atauilpho de Paiva	biológicos
19	C	RJ	Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos	biológicos
20	B	RJ	Laboratório Extratos Alergênicos	biológicos
21	B	RJ	Nortec Química S/A	sintético
22	A	RJ	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	biológicos
23	B	RJ	<u>FDA Allergenic Laboratórios de Formulações Especiais Ltda</u>	biológicos
24	A	RS	Geyer Medicamentos S.A.	biológicos
25	A	RS	Kin Master produtos Químicos Ltda (duas plantas) O risco delas é diferente.	biológicos
26	B	SC	Buschle & Lepper S/A	sintético
27	B	SC	Laboratório Catarinense Ltda.	fitoterápicos
28	A	SP	Ajinomoto do Brasil Indústria e Comércio de Alimentos Ltda.	fermentação clássica
29	B	SP	Alpha BR Produtos Químicos Ltda	sintético
30	A	SP	Antibióticos do Brasil Ltda	sintético
31	A	SP	Apsen Farmacêutica	biológicos
32	B	SP	CAQ Casa da Química Indústria e Comércio Ltda.	sintético
33	B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	sintético / biológicos

34	A	SP	CYG Biotech Química e Farmacêutica Ltda	sintético
35	B	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	biológicos
36	B	SP	Farmácia e Laboratório Homeopático Almeida Prado Ltda	homeopáticos
37	C	SP	Formil Química Ltda	sintético
38	A	SP	G Nutra Indústria e Comércio de Produtos Alimentícios e Nutricionais Ltda	fitoterápicos
39	B	SP	Globe Química S/A	sintético
40	A	SP	H & N Homeopatia e Produtos Naturais	homeopáticos
41	C	SP	Instituto Butantan	biológicos
42	B	SP	IQT - Indústrias Químicas Taubaté	sintético
43	C	SP	Libbs Farmacêutica Ltda	sintético / biológicos / fermentação clássica
44	B	SP	PDT Pharma Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda	sintético
45	B	SP	Queluz Química Ltda	sintético
46	C	SP	Sanrisil S/A Indústria e Comércio	fitoterápicos / extração vegetal
47	insatisfatória	SP	Soluções Químicas Brasil Pigmentos e Sais Orgânicos Ltda	síntese
48	A	SP	Sourcotech Química Ltda	extração vegetal
49	A	SP	Weleda do Brasil Laboratórios e Farmácia Ltda	fitoterápicos

Tabela 1 - Empresas farmaquímicas brasileiras ativas no momento da elaboração deste relatório.

4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES

As inspeções em empresas nacionais eram de responsabilidade dos estados e municípios, com a Anvisa podendo compor a equipe de inspeção. No ano de 2015 a Anvisa passou a acompanhar todas as inspeções em fabricantes de IFA, visando a harmonização das inspeções no país, uma vez que foi identificado que não havia procedimentos vigentes uniformes quanto ao processo de inspeção sanitária adotado nos estados. Esta ação foi derivada da auditoria da União Europeia, realizada em 2013.

Em 2019, as inspeções passaram a ser responsabilidade da Anvisa, conforme IN 32 de 12 de abril de 2019.

O Gráfico 2 apresenta o número de inspeções realizadas desde 2015, em farmoquímicas nacionais.

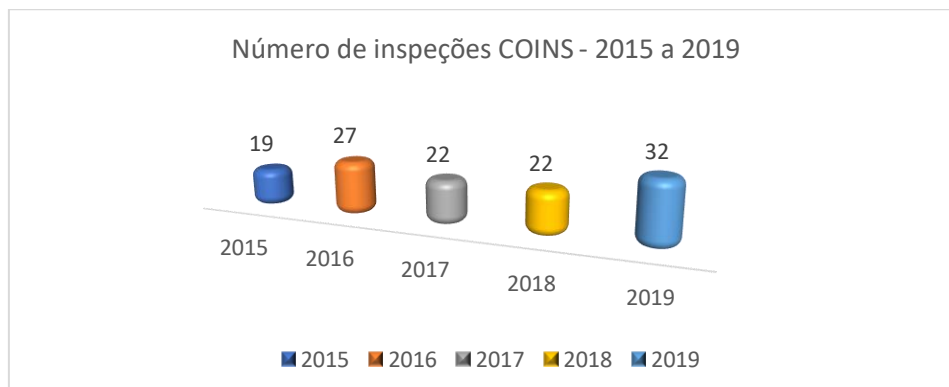


Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2019.

Em 2014 foi adotado, em nível tripartite, o procedimento POP-O-SNVS-015. Este procedimento estabelece a estratégia de programação de inspeções, baseada no risco sanitário atribuído aos fabricantes. De acordo com este procedimento as empresas são classificadas com índice de risco A, B ou C, determinando a frequência de inspeções conforme figura abaixo:

PARTE E – FREQUENCIA DE INSPEÇÃO RECOMENDADA PARA O ESTABELECIMENTO	
Índice de Risco	Frequência Recomendada
A	Frequência Reduzida (de 24 a 36 meses)
B	Frequência Moderada (de 12 a 24 meses)
C	Frequência Intensiva (\geq 12 meses)

Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa).

Considerando as empresas atualmente ativas, tem-se a seguinte disposição geral de índice de risco, conforme classificação atual (2019):

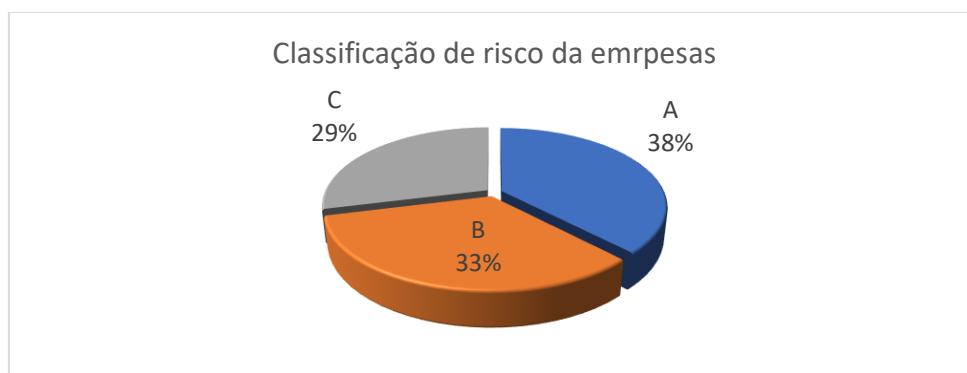


Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas

Com esta classificação, pode-se inferir a realização de uma média de 24 inspeções por ano (duas inspeções nacionais por mês), considerando o tempo máximo de periodicidade, em farmoquímicas localizadas no Brasil.

5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Desde a publicação da RDC 249/05, atualizada pela RDC 69/14, as empresas têm evoluído na aplicação das boas práticas de fabricação. A linha de tempo abaixo apresenta os principais eventos relacionados às boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos desde 2005.

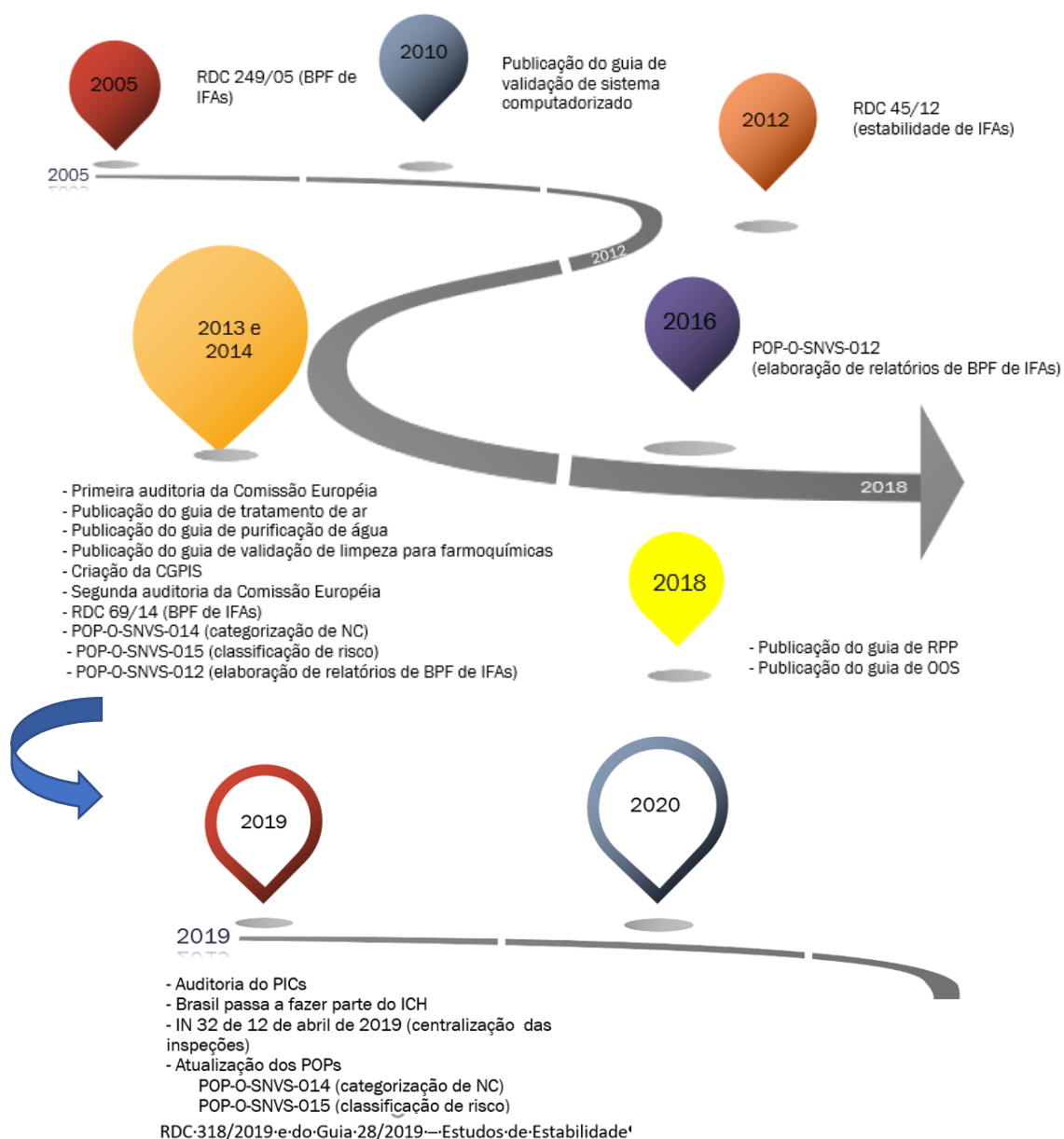


Figura 3. Linha de tempo dos principais eventos relacionados às BPF de IFA.

Os eventos estão concentrados nos anos de 2013 e 2014 com a publicação de 3 guias, 3 procedimentos operacionais, o recebimento de 2 auditorias e a criação da Coordenação da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária – CGPIS.

Referente ao ano de 2018 houve a publicação de dois guias, de revisão periódica de produto e de investigação de resultados fora de especificação, ambos estão disponíveis no sítio da Anvisa.

Em 2019 houve alteração na forma de classificação das inspeções, deixando de ser “satisfatória, em exigência e insatisfatória”, para “SAI - sem ação indicada, AVI - ação voluntária indicada e AOD - ação oficial determinada (atualização do procedimentos SNVS 14 e 15).

O Gráfico 3 apresenta os resultados das inspeções realizadas (satisfatória, em exigência e insatisfatória) desde o ano de 2005.

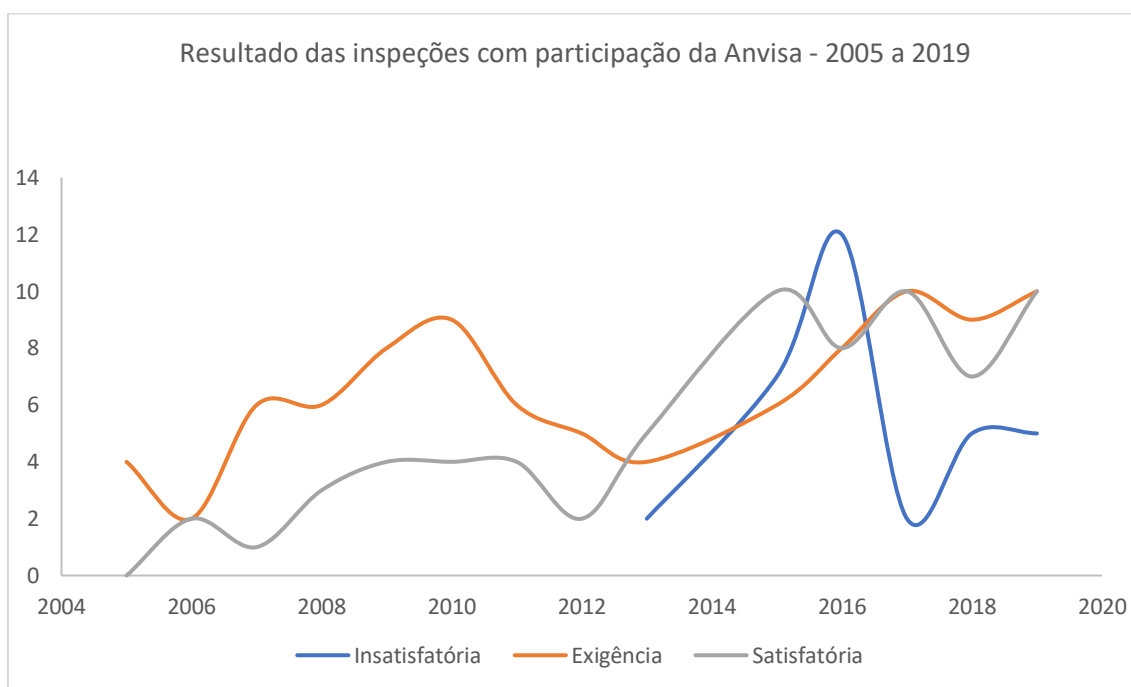


Gráfico 4. Resultado das inspeções

Importante observar que somente com a sistematização da categorização de não conformidades, imposta pelo POP-O-014, publicado em 2014, iniciaram-se os resultados insatisfatórios.

Após a alteração da classificação do POP-O-14, em 2019, apenas 3 (três) inspeções foram realizadas, tendo sido 2 com resultado SAI e uma com resultado AVI.

Quanto às não conformidades, desde o início das inspeções, em 2005, o número foi aumentando linearmente com o passar dos anos, em proporção ao aumento do número de inspeções, possuindo um pico elevado em 2016 quando foram realizadas 27 inspeções. Quando é avaliado o número de não conformidades em relação ao número de inspeções verifica-se uma leve tendência também ao aumento de não conformidades. Entretanto, em 2018, apesar de ter o mesmo número de inspeções de 2017, foram registradas quase 50% de não conformidades a mais, refletindo o gráfico anterior de resultados (satisfatória, insatisfatória e exigência).

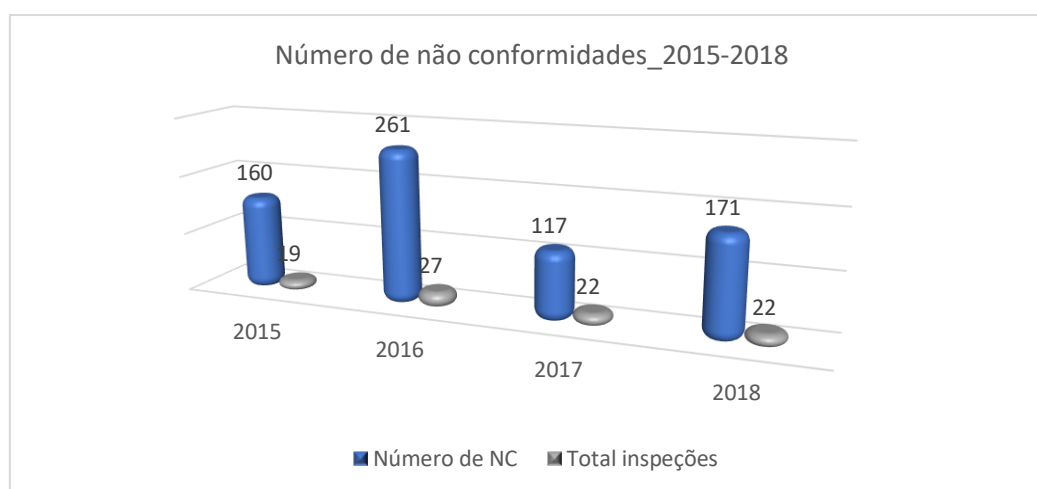


Gráfico 5. Número de não conformidades registradas por ano.

Não foram pontuadas neste gráfico as não conformidades relacionadas a 2019, uma vez que, com a nova classificação, são divididas pelos capítulos da RDC 69 de 2014, diferentemente do que foi registrado nos relatórios anteriores, não possuindo mais correlações. Nos próximos relatórios terão nova divisão.

Para a verificação das não conformidades mais registradas, até o momento, vide o documento 2018_Relatório de Revisão Farmoquímicas. Abaixo um resumo:

Em suma elas foram divididas em grupos, sendo:

1. Áreas de armazenamento/produção
2. Utilidades (sistemas de ar e água)
3. Produção
4. Controle de qualidade
5. Qualificação/Manutenção/Calibração de equipamentos da produção e controle de qualidade
6. Validação
7. Reprovação/recuperação de matérias
8. Estabilidade
9. Garantia de qualidade

Conforme o gráfico 7, pode-se verificar que a maioria das não conformidades concentram-se nas áreas de garantia da qualidade, seguido de validação e controle da qualidade.

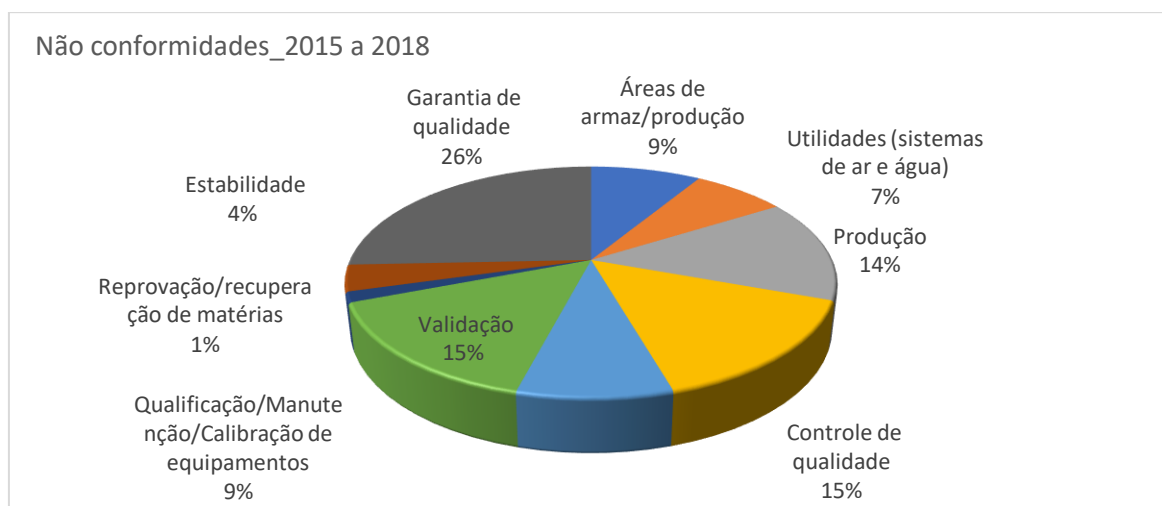


Gráfico 6. Porcentagem de não conformidades por classificação.

Para a verificação qualitativa das não conformidades mais registradas, elas foram divididas em grupos, sendo:

10. Áreas de armazenamento/produção
11. Utilidades (sistemas de ar e água)
12. Produção
13. Controle de qualidade
14. Qualificação/Manutenção/Calibração de equipamentos da produção e controle de qualidade
15. Validação
16. Reprovação/recuperação de matérias
17. Estabilidade
18. Garantia de qualidade

Conforme o gráfico 7, pode-se verificar que a maioria das não conformidades concentram-se nas áreas de garantia da qualidade, seguido de validação e controle da qualidade.

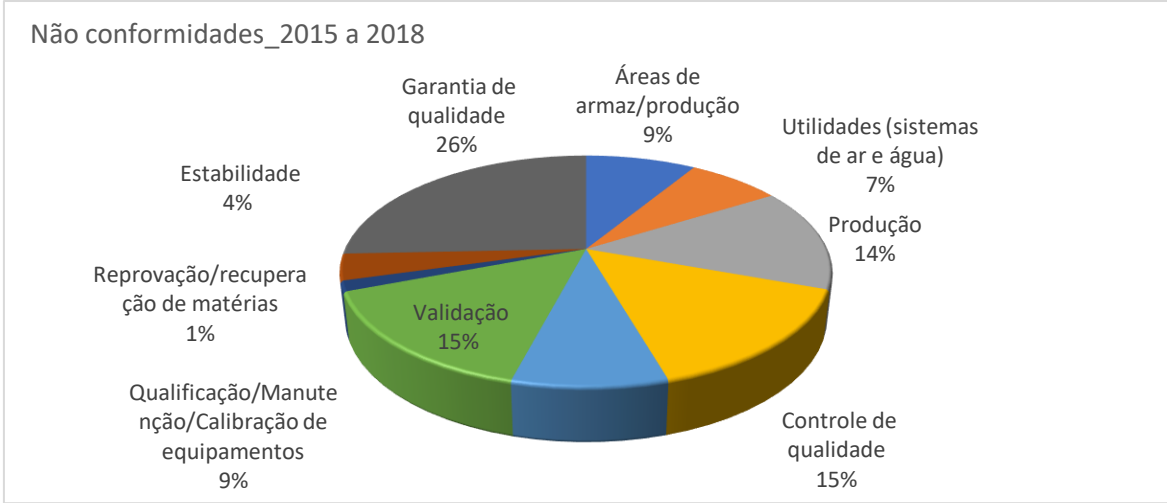
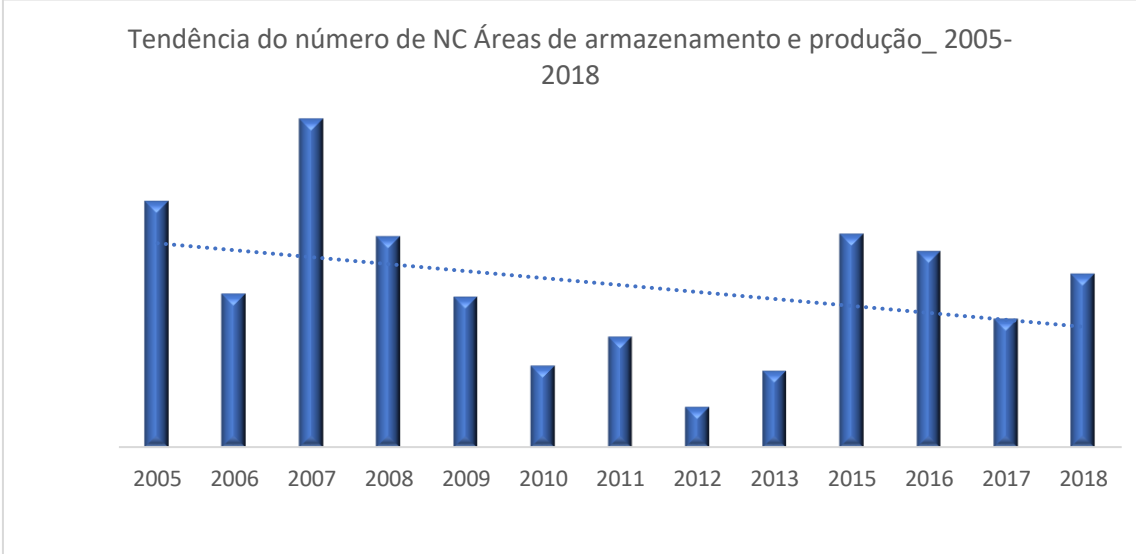


Gráfico 7. Porcentagem de não conformidades por classificação.

Considerando que a garantia da qualidade permeia todas as áreas, esta distribuição é esperada. Dessa forma as não conformidades foram estratificadas e dispostas em gráficos separadamente para serem visualizadas ano a ano.

Os tópicos a seguir apresentam a tendência de não conformidades específicas.

5.1. Não conformidades em áreas de armazenamento e produção



5.2.

Gráfico 8. Tendência do número de NC de 2005-2017_Áreas de armazenamento e produção

O gráfico apresenta tendência de baixa no número de não conformidades registradas até o ano de 2012. Infere-se neste caso que as empresas tenham se adequado no concernente à estrutura física da planta. Normalmente essas não conformidade não são reincidentes, uma vez que implicam em reestruturação de área. Entretanto, neste caso houve um aumento no registro de não conformidades a partir de 2014, acompanhando a publicação do procedimento - POP-O-SNVS-014. Importante esclarecer que este procedimento auxilia na identificação das não conformidades que podem ser encontradas. No caso deste tópico estão discriminadas no capítulo do procedimento INSTALAÇÕES e ALMOXARIFADOS, fato que pode justificar o aumento das não conformidades pontuadas.

5.3. Não conformidades em utilidades - ar é água

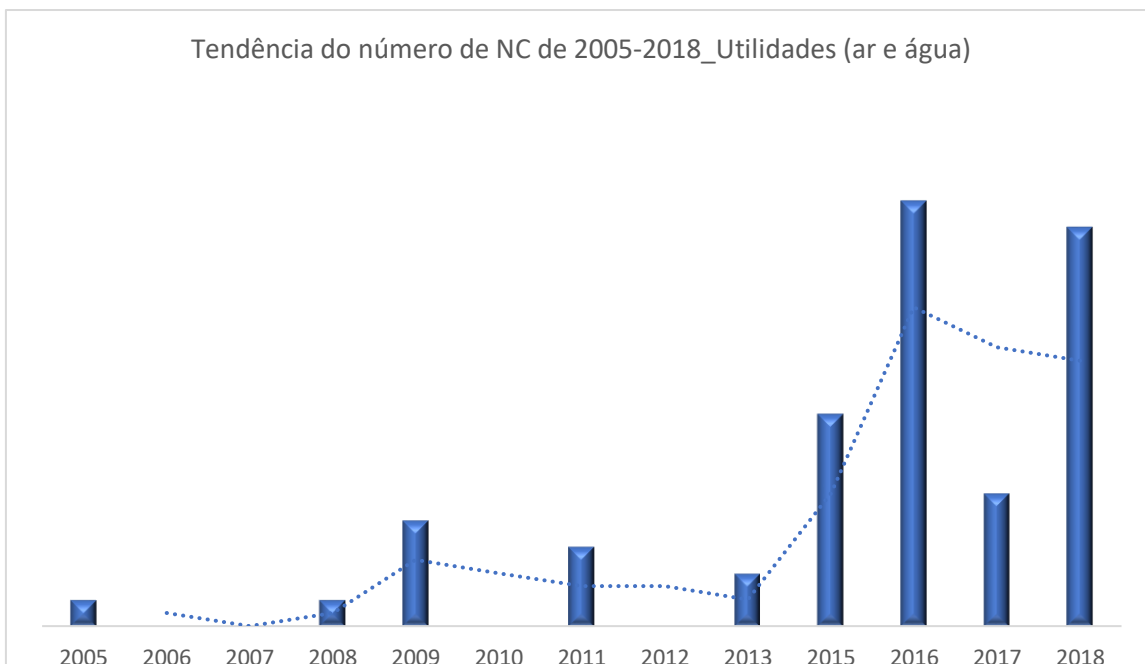


Gráfico 9. Tendência do número de NC de 2005-2018_Utilidades (ar e água)

Neste caso, além do efeito da publicação do procedimento de categorização - POP-O-SNVS-014 aumentando a identificação das não conformidades registradas a partir de 2014, observa-se um fato anômalo quando comparado às outras não conformidades. Este item praticamente não foi pontuado nos anos anteriores. Este evento justifica-se com a publicação dos guias: Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico e Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, ambos em 2013. Além da publicação dos guias houve inúmeros treinamentos do inspetorado e esclarecimentos junto ao setor regulado.

5.4. Não conformidades em Produção

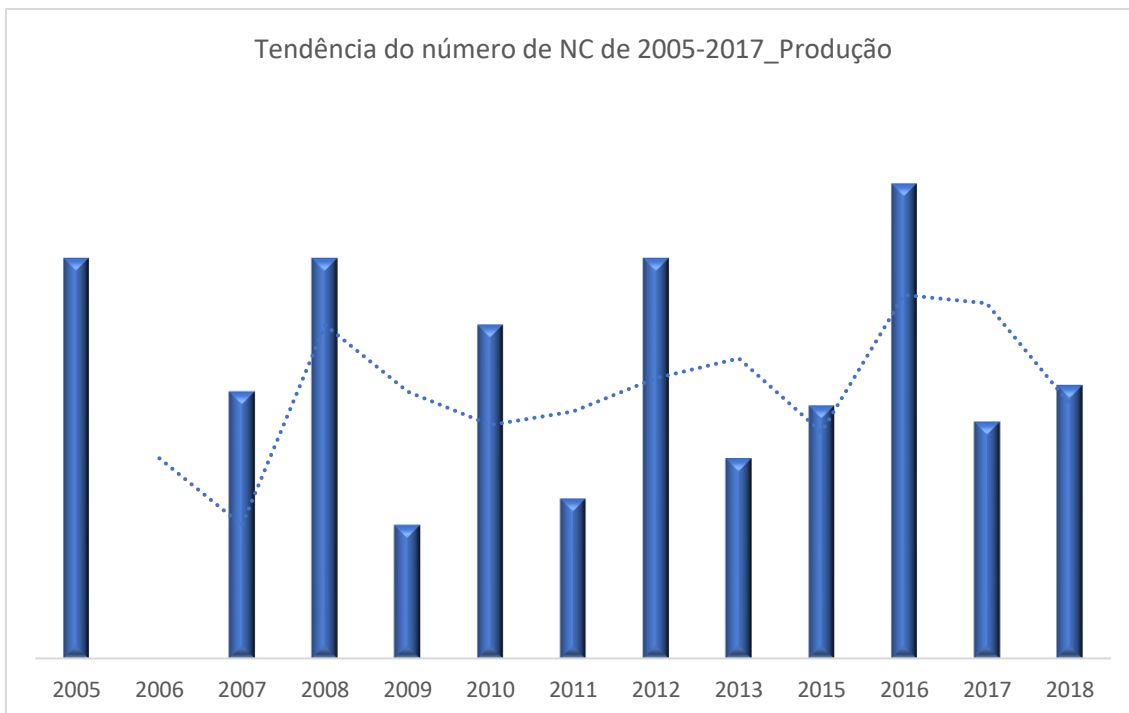


Gráfico 8. Tendência do número de NC de 2005-2018_Produção

Neste gráfico, com a utilização de médias móveis, não foi possível inferir nenhuma tendência quando se tem a avaliação do número de não conformidades relativo ao número de inspeções.

Detalhando os itens onde houve o maior número de não conformidades tem-se:

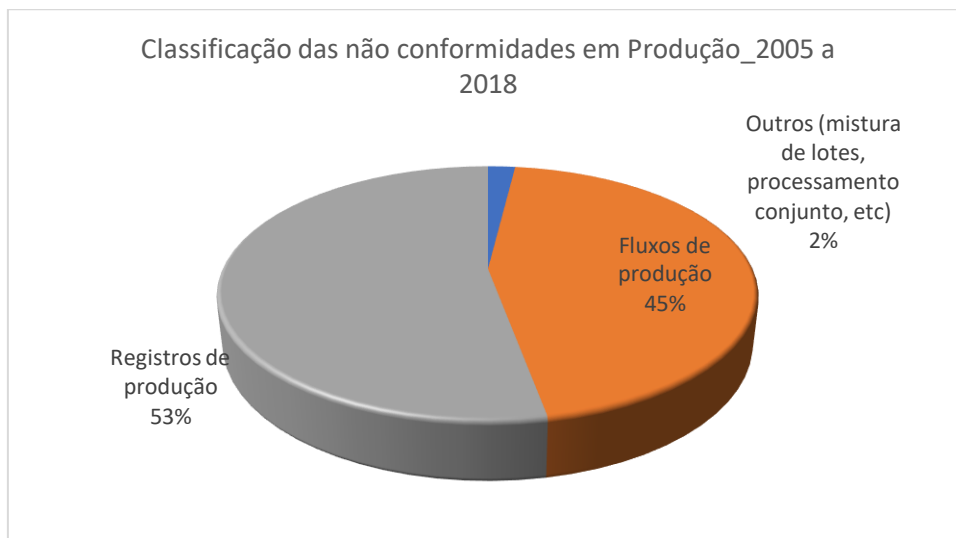


Gráfico 9. Classificação das não conformidades em Produção

Não conformidades relacionadas a - fluxos de produção e controles em processo e - registros de produção, foram comumente as mais pontuadas permeando todos os anos e praticamente todas as empresas.

Considerando estas não conformidades relativas à produção, é interessante observar a baixa pontuação relacionada a mistura de lotes, processamento em conjunto etc. Neste caso, esta ausência pode estar relacionada a necessidade de treinamento dos inspetores na avaliação destes pontos. Entretanto, cabe ressaltar que é um procedimento que não é realizado por todas empresas.

5.5. Não conformidades em Controle de qualidade

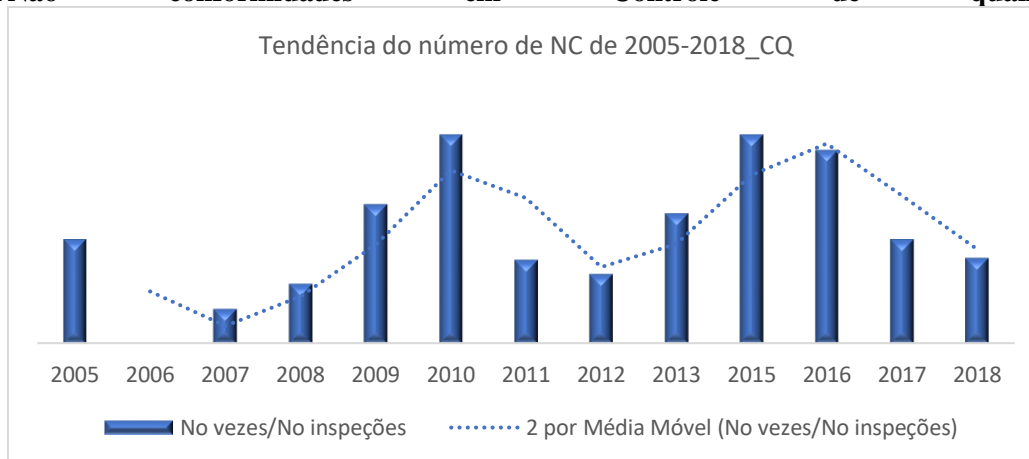


Gráfico 10. Tendência do número de NC de 2005-2018_CQ

Neste gráfico, podem ser verificados picos em 2010 e novamente o aumento do registro de não conformidades iniciando em 2013. Este último aumento justifica-se ao capítulo CONTROLE DE QUALIDADE do procedimento POP-O-SNVS-014, que sinaliza as não conformidades que devem ser pontuadas nesta área. Esta tendência torna a apresentar baixa após 2016.

Detalhando os itens onde houve o maior número de não conformidades tem-se:

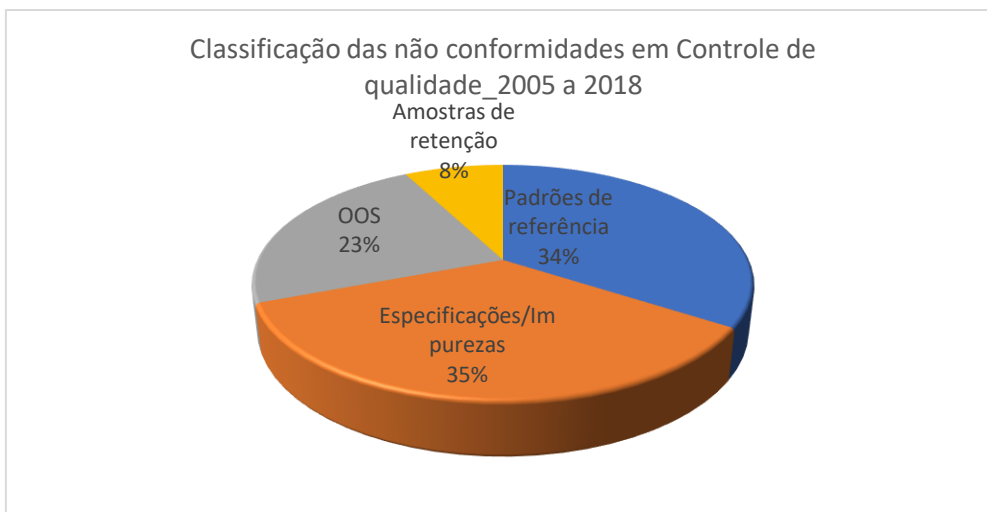


Gráfico 11. Classificação das não conformidades em Controle de qualidade

Nota-se claramente que as não conformidades estão direcionadas para os itens de Especificação/impurezas e Padrões de referência.

Interessante observar nesse caso que as não conformidades menos registradas OOS e Amostras de retenção praticamente só começaram a ser pontuados em 2015, apesar de serem itens da norma desde 2005. Isto pode ser explicado com a efetivação do procedimento de relatório nacional em nível tripartite contendo o conteúdo mínimo que devia constar no relatório, incluindo os itens OOS e amostras de retenção em tópicos específicos. Além disso o POP-O-SNVS-14 possui um item “Desvios e resultados fora de especificação ou limítrofes não devidamente investigados e documentados de acordo com procedimentos” classificando como não conformidade maior (OOS).

Em 2013, por ocasião da preparação para o recebimento da auditoria da Europa (Written confirmation), quando todos os relatórios de inspeção nacionais foram avaliados, verificou-se que as descrições dos procedimentos relativos às investigações de resultados fora de especificação estavam deficientes, desta forma, iniciou-se a confecção de um guia contemplando este tema. O documento “Guia sobre investigação de resultados fora de especificação – FDE, Guia nº 8/2018” foi finalizado em 2018 e encontra-se publicado no site da Anvisa (http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3422944/Guia8_versao2_out2018.pdf/34ebdc1f-802c-4be0-9d93-dcb6f635c19a).

No caso das amostras de retenção, somente houve início registro de não conformidades em 2016. Fato este que deve também ser associado à harmonização do procedimento de relatório e ao item AMOSTRAS no POP-O-SNVS-14. A seguir pode ser verificada a evolução dos registros das não conformidades relacionadas ao controle de qualidade desde 2005.

O único item onde houve diminuição de registros foi para especificações/impurezas com apenas um registro em 2018.

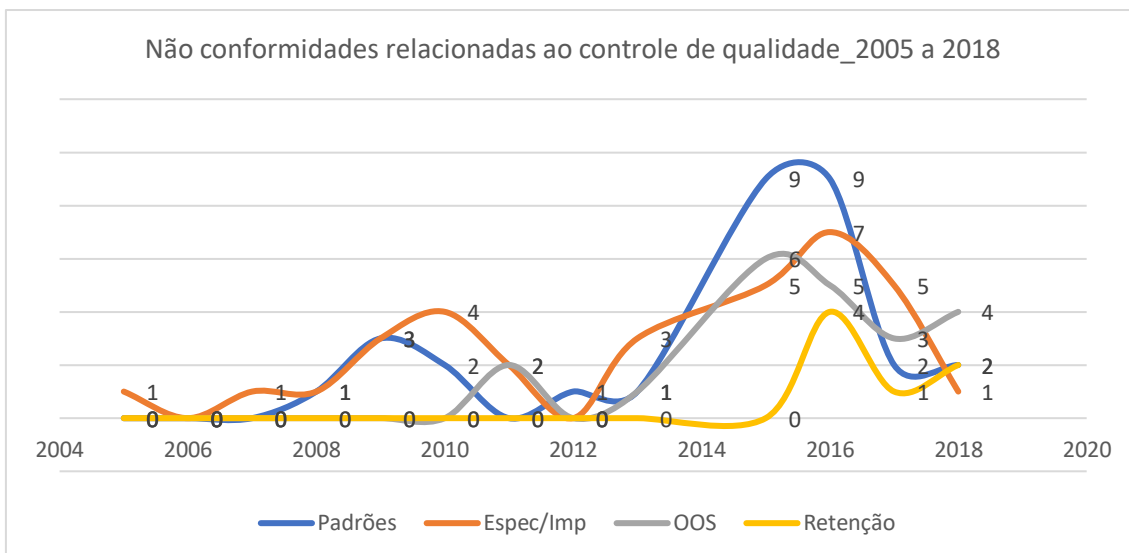


Gráfico 12. Não conformidades relacionadas ao controle de qualidade_2005 a 2018

No caso dos padrões, a maioria das não conformidades estão relacionadas à caracterização e qualificação inadequadas ou ausentes. Entretanto observa-se que em 2017 e 2018 houve apenas dois registros, neste caso deve-se monitorar nos próximos anos se há tendência de baixa de forma a tomar-se alguma ação.

5.6. Não conformidades em Qualificação/Manutenção/Calibração de equipamentos da produção e do controle de qualidade

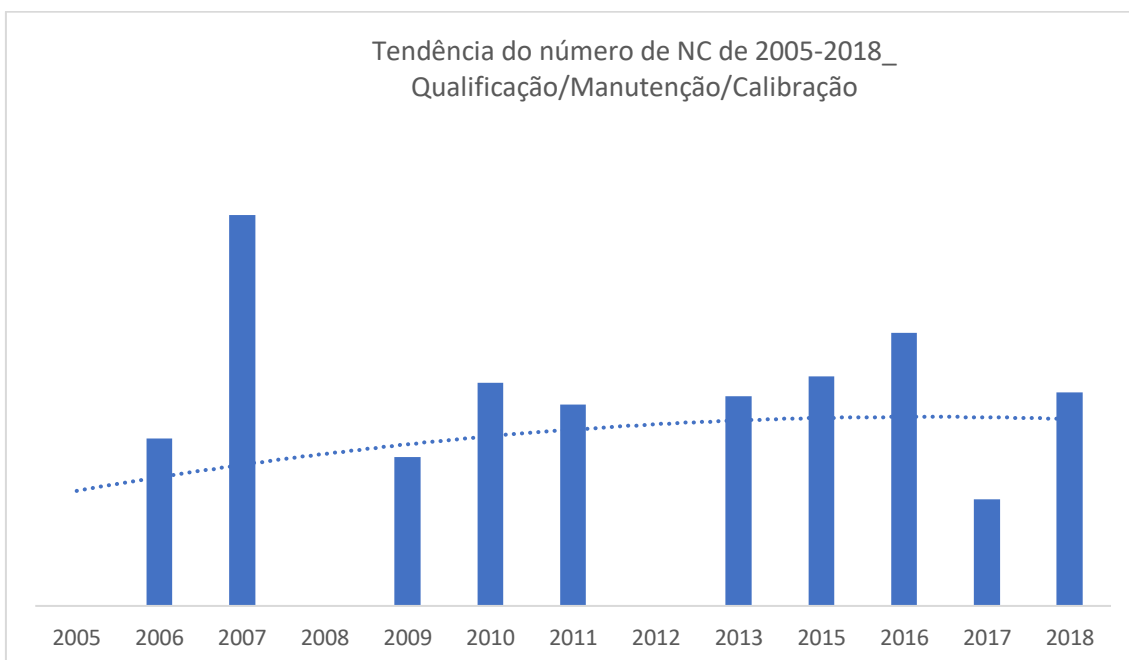


Gráfico 13. Tendência do número de NC de 2005-2018_ Qualificação/Manutenção/Calibração

Neste gráfico, com a utilização de linha de tendência polinomial, não foi possível inferir nenhuma tendência quando se tem a avaliação do número de não conformidades relativo ao número de inspeções. Entretanto quando é verificado o departamento alvo, tem-se uma superioridade na área de produção, chegando a 76% dos registros de não conformidades. Importante ressaltar que em 2018 todas as não conformidades (14) registradas foram relativas aos equipamentos da produção.

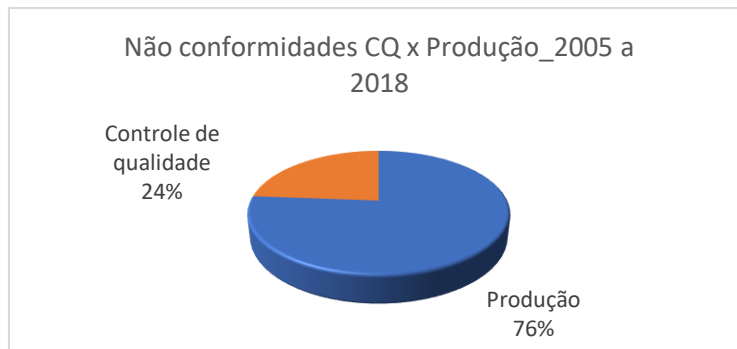


Gráfico 14. Não conformidades CQ x Produção

Isso pode ser explicado pelo aspecto básico das boas práticas de laboratório terem como requisito primário a calibração dos equipamentos e ao controle de qualidade estar diretamente ligado à unidade da qualidade, o que não acontece na produção. Isto pôde ser verificado no grande número de NC estar ligado à ausência de programa de qualificação e calibração para os equipamentos da produção. O gráfico mostra um decaimento dos registros no ano de 2017, entretanto com aumento em 2018. Com isso verifica-se uma necessidade de tomada de ação já que não há tendências de melhoria.



Gráfico 15. Tendência das não conformidades relacionadas à produção_Equipamentos

5.7. Não conformidades relacionadas à validação (Itens 5.1 a 5.5 do relatório de inspeção).

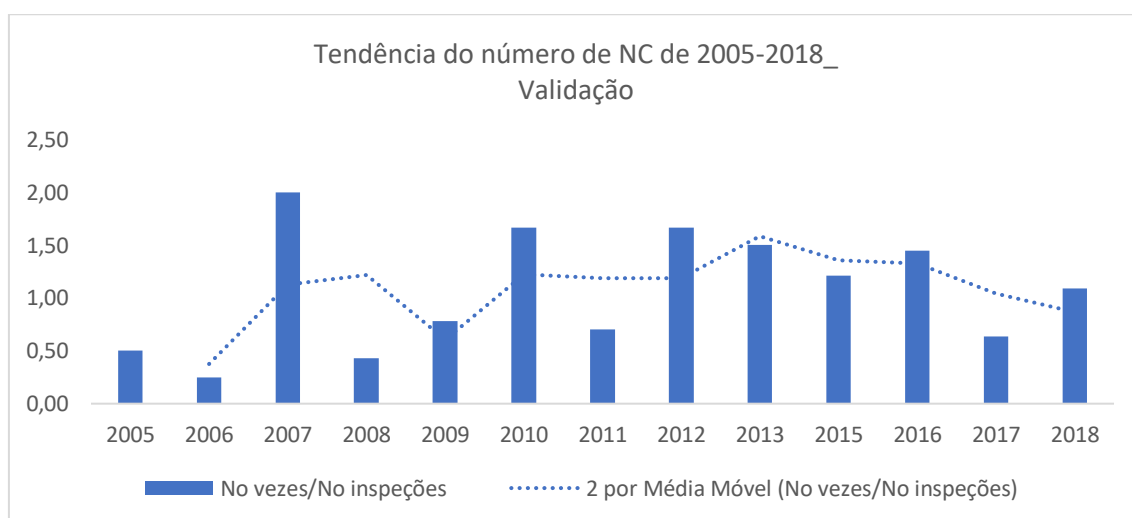


Gráfico 16. Tendência do número de NC de 2005-2017_

Inversamente a todos os outros itens já citados, o gráfico de médias móveis para o tópico “validação” não apresenta tendência de aumento a partir do ano de 2013.

Com a publicação da RDC 249/05, a Anvisa estabeleceu prazos para a aplicação das diretrizes relacionadas à validação. Dessa forma em 2005 foi publicada a RDC 296/05 que estabeleceu prazos até dois anos para as validações exceto sistema computadorizado, que possuía um tempo maior. Em 2007 verificou-se novo aumento das NCs, quando foi publicada a RDC 91/07, que prorrogava até 2008 a conclusão das validações. Em 2008 prorrogou-se até 2010 (RDC 65/10) e em 2010 nova (e última) prorrogação foi concedida por meio da RDC 53/2010. Neste último caso as validações deveriam ser concluídas até 2011 e a de sistema computadorizado até 2012. Observa-se claramente no gráfico que até 2012, há picos de NCs nos anos referentes ao fim dos prazos concedidos. Conforme o gráfico, não é possível inferir tendência que possa significar uma melhora das empresas.

Quanto ao tipo de validação, verifica-se uma predominância de registro de não conformidades aplicadas à validação de processo, seguida de limpeza e metodologia e por fim validação de sistemas computadorizados.

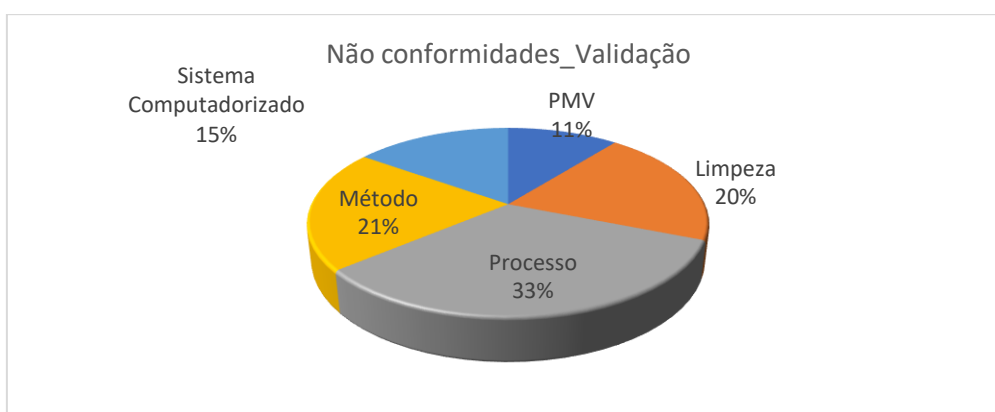


Gráfico 17. Não conformidades_Validação

Importante salientar que há um guia de validação de limpeza e de sistemas computadorizados, publicados em 2012 e 2010 respectivamente, e as diretrizes para a validação de metodologia analítica constam na RDC 166/17 (revoga a RDC 899/03). Entretanto não há guia para a validação de processo. Talvez este fato justifique a maior deficiência na aplicação.

É possível verificar no Gráfico 20 que as não conformidades somente começaram a ser pontuadas efetivamente após o término das prorrogações em 2012, principalmente sistemas computadorizados, com um pico em 2016..

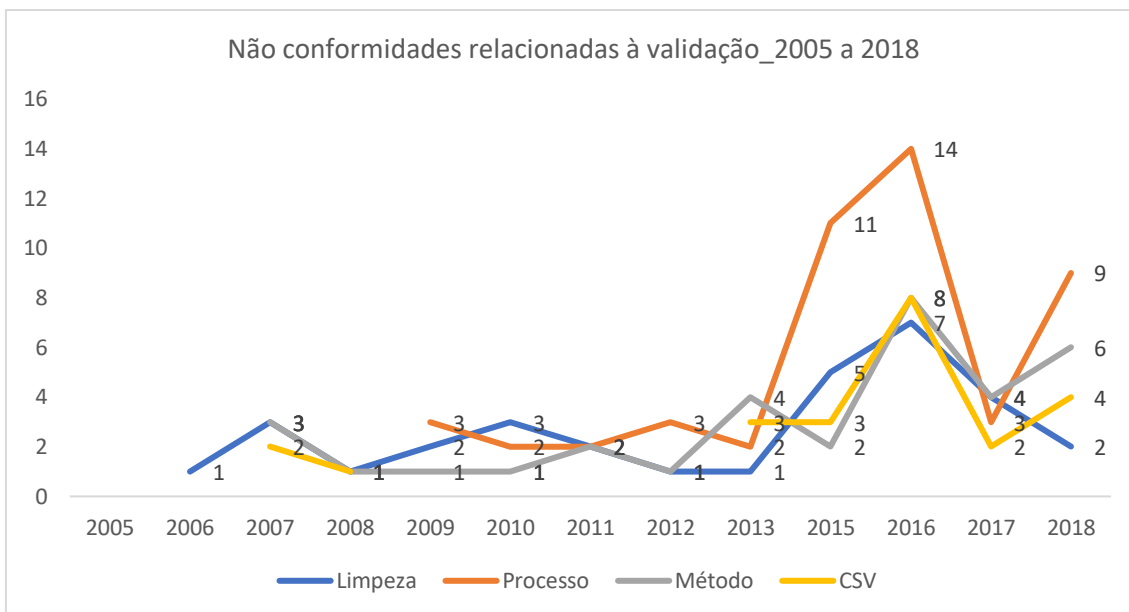


Gráfico 18. Não conformidades relacionadas à validação_2005 a 2018

No caso de sistemas informatizados, além do fim do prazo da prorrogação para a validação, os treinamentos foram intensificados aos inspetores a partir de 2014, com criação da área da garantia da qualidade da GGFIS (CGPIS). De maneira empírica pôde ser observado nas inspeções que o guia de VSC da Anvisa, diferentemente do guia de validação de limpeza, não foi adotado de forma efetiva pelas empresas, o que sugere uma atualização ou novo guia com uma abordagem diferenciada.

5.8. Não conformidades relacionadas à reprovação/recuperação de materiais

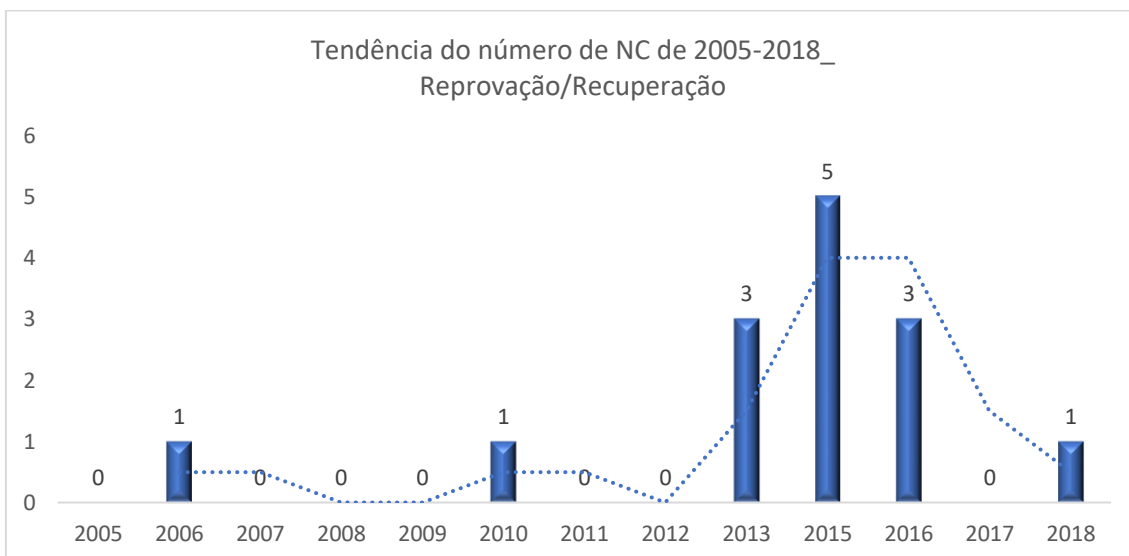


Gráfico 19. Número de NC de 2005-2018_ Reprovação/Recuperação

Observa-se neste gráfico que o registro de não conformidades associadas à reprovação/recuperação de materiais iniciou-se apenas em 2013. Neste caso, esta ausência pode estar relacionada a necessidade de treinamento dos inspetores na avaliação destes pontos, visto a avaliação envolver alguns conhecimentos técnicos específicos.

Além disso a recuperação de materiais e o reprocesso são largamente adotados por quase todas as empresas, sendo o controle destes procedimentos de extrema importância por influenciarem significativamente o perfil de impurezas do IFA.

Desta forma ressalta-se a grande importância da avaliação dos procedimentos da empresa de forma adequada.

5.9. Não conformidades relacionadas à estabilidade

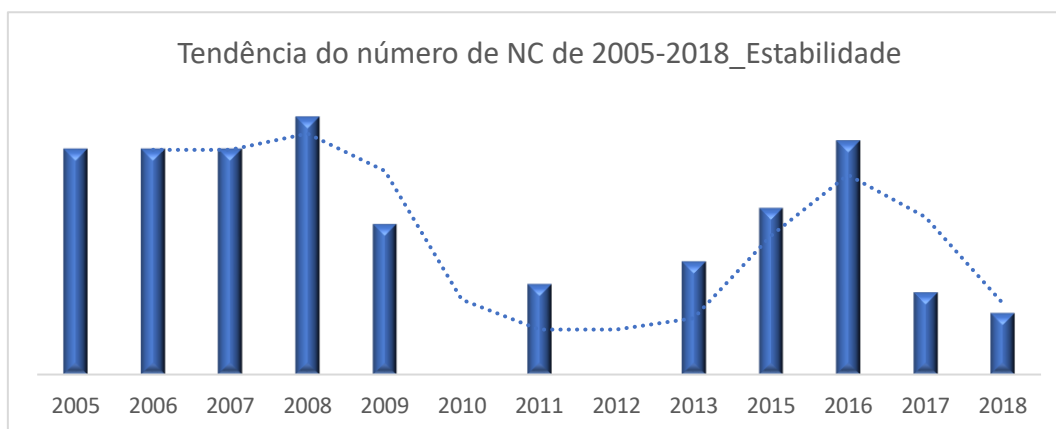


Gráfico 20. Tendência do número de NC de 2005-2018_Estabilidade

O marco regulatório para a estabilidade de insumos farmacêuticos foi a publicação da RDC 45/12, que dispunha sobre a realização dos estudos específicos para insumos. Até o ano de 2012 apenas havia a RDC 249/05, que apresentava as diretrizes, mas não como deviam ser conduzidos os estudos de estabilidade ou de degradação. Com a publicação da 249/05 não foi estabelecido prazo para a realização dos estudos, dessa forma a maioria das não conformidades estavam associadas a ausência dos estudos e/ou câmaras climáticas. Não é possível afirmar que a tendência de baixa no ano de 2011 seja à adequação das empresas, por não haver representatividade, mas a tendência de alta a partir de 2013 pode ser associada à publicação da RDC 45/12, além da publicação do POP-O-014, que contém o capítulo ESTABILIDADE, orientativo na categorização das NCs. Verifica-se aqui um início de tendência de baixa no ano de 2017 e 2018, que deverá ser avaliada nos próximos anos se é mantida.

5.10. Não conformidades relacionadas à garantia da qualidade

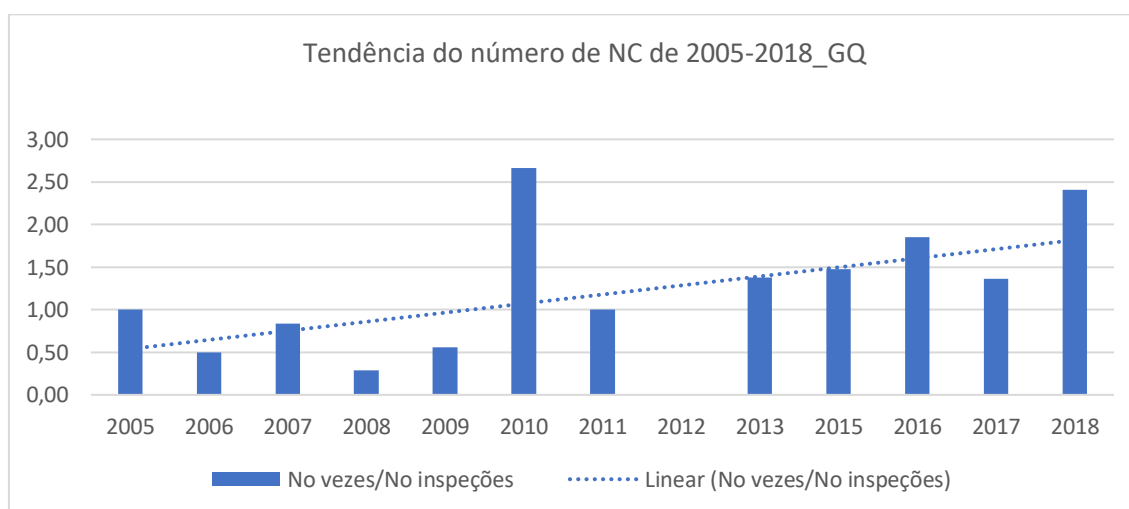


Gráfico 21. Tendência do número de NC de 2005-2018_GQ

Os dados no gráfico 24 apresentam uma clara tendências de alta utilizando-se a curva de médias móveis no número relativo de não conformidades relacionada à garantia da qualidade. Pode-se observar uma maior linearidade a partir do ano de 2013, que deverá ser monitorada nas próximas revisões.

Por permear todos os departamentos das empresas, não conformidades associadas à garantia da qualidade são esperadas ser as mais registradas.

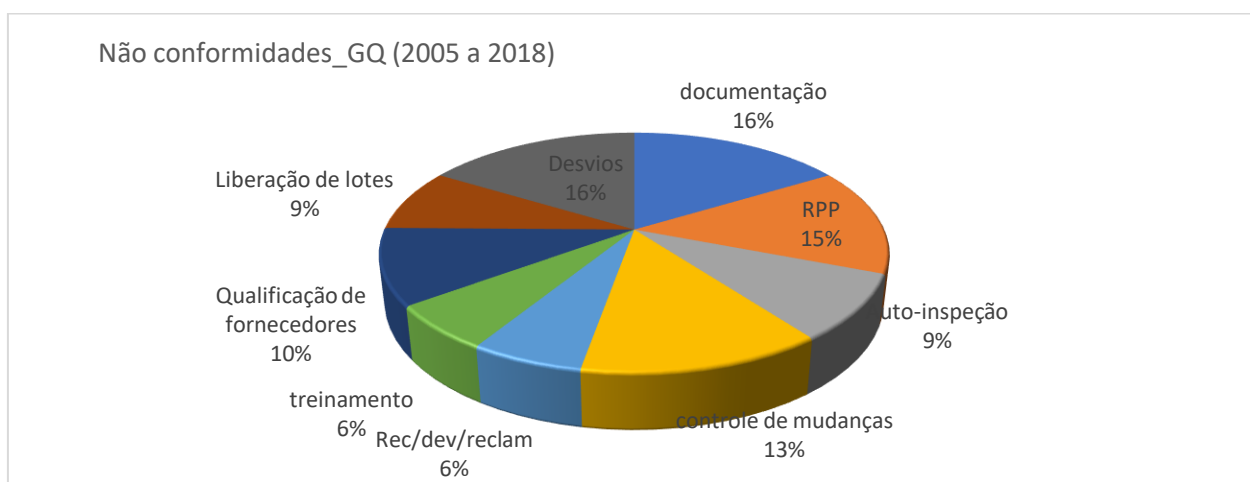


Gráfico 22. Não conformidades_GQ

O gráfico 25, que discrimina o tipo de NC em garantia da qualidade não revela nenhum item majoritário. Tem-se como os mais pontuados “Desvios”, “documentação” e “RPP”, com 16% e 15%. Após tem-se “Controle de mudanças” e “Qualificação de fornecedores”. Com referência a estes itens a Anvisa atualizou o guia de RPP, publicado no sítio da Anvisa em 2018. Os demais itens ainda não estão previstos para serem parte de guias.

Quando se observa a tendência individual de cada item tem-se a seguinte situação:

5.10.1. Gerenciamento de documentação

Passou a ser pontuada praticamente só a partir de 2015, com a publicação do POP-O-SNVS-014 e o procedimento de relatório nacional harmonizado POP-O-SNVS-012 que estabelece os pontos a serem observados. Após esse período, quando as inspeções passaram a ser mais homogêneas há um aumento expressivo nas observações registradas.

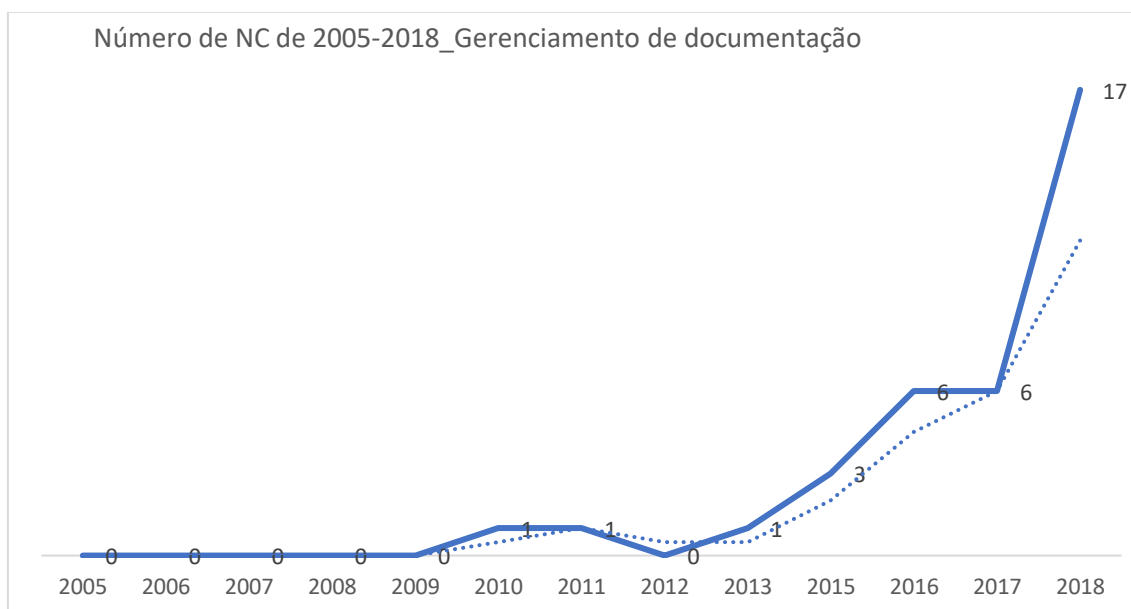


Gráfico 23. Número de NC de 2005-2018_Gerenciamento de documentação

5.10.2. RPP

A revisão periódica do produto é um dos itens mais pontuados no sistema de garantia da qualidade e passou a ser pontuada a partir de 2009. Essas primeiras não conformidades verificadas relacionavam-se basicamente à ausência de procedimento ou à não abordagem dos itens exigidos pela legislação (na época a RDC 249/05). A publicação do novo procedimento em 2012 deve também ter ensejado o aumento de não conformidades registradas em 2013 e a publicação do POP-O-SNVS-014 e o procedimento de relatório nacional harmonizado POP-O-SNVS, o aumento em 2015. No final de 2018 a Anvisa publicou novo procedimento em 8/10/2018 (http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3423013/Guia9-2017_v2.pdf/602ca22b-c136-49c0-9231-b31731799201). Ainda não foi possível obter resultados para verificação de sua efetividade.

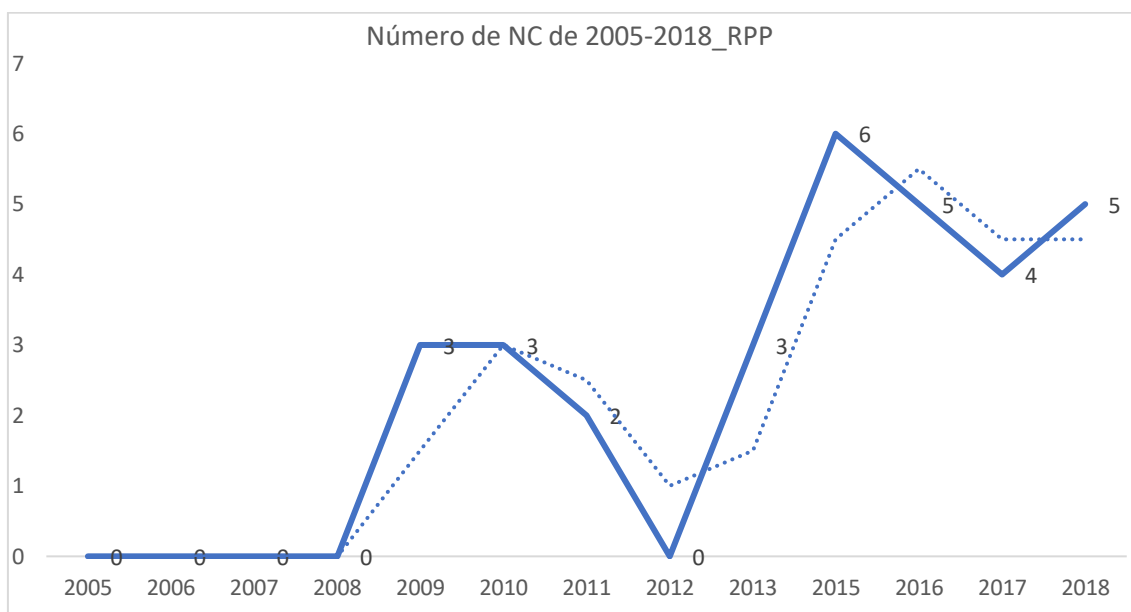


Gráfico 24. Número de NC de 2005-2018_RPP

5.10.3. Auto-inspeção

O gráfico não apresenta resultados que possam orientar uma avaliação do tema. Como a maioria dos itens há um aumento de registros com a publicação do POP-O-SNVS, em 2014, que se mantém relativamente estável até 2018.

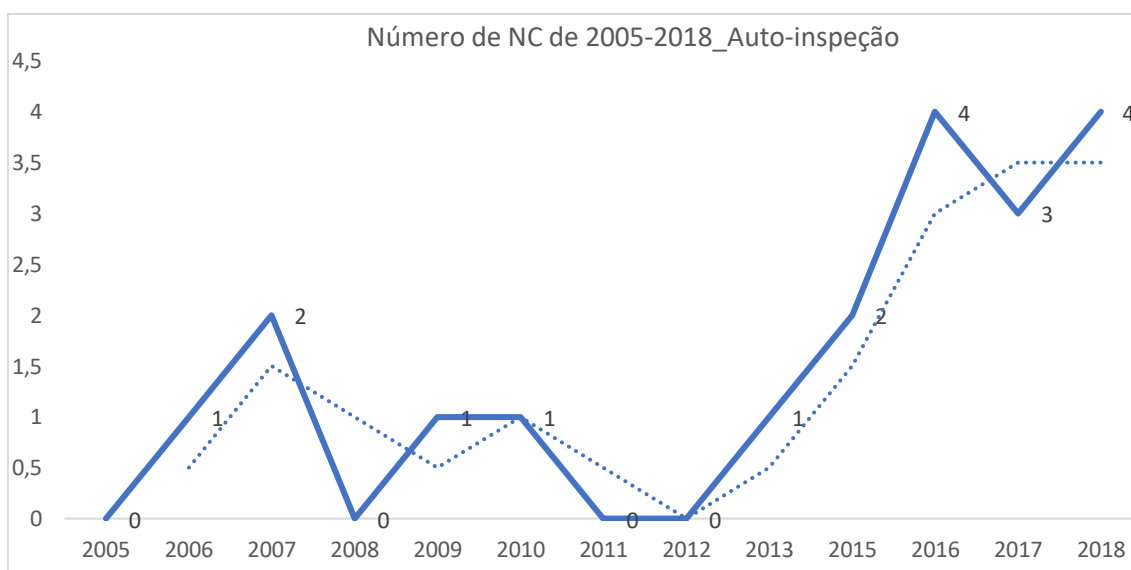


Gráfico 25. Número de NC de 2005-2018_Auto-inspeção

5.10.4. Controle de mudanças

O gráfico do número de não conformidades apresenta aumento a partir do ano de 2015. Considerando que em 2015 foi o início de inspeções 100% acompanhadas pela Anvisa e o início de inspeções harmonizadas com procedimentos de elaboração de relatório e categorização de não conformidades, este ponto pode indicar a necessidade de publicação de um guia específico para orientação das empresas, devido à complexidade e importância deste procedimento.

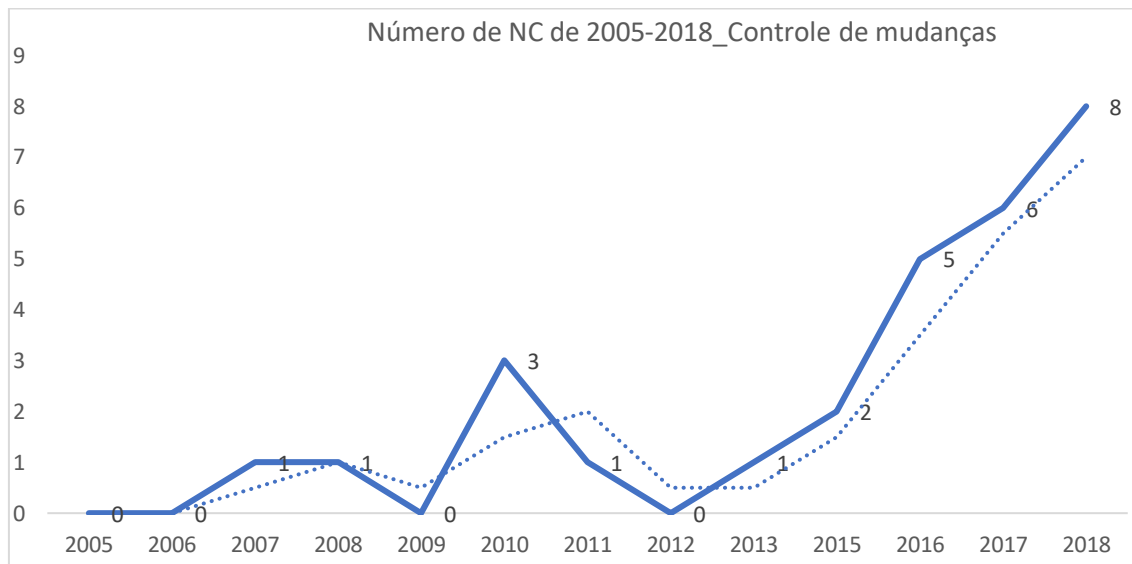


Gráfico 26. Número de NC de 2005-2018_Controle de mudanças

Considerando o aumento nítido do número de NC, ressalta-se a grande importância de orientação, por meio da publicação de guias, referente ao controle de mudanças.

5.10.5. Devolução/reclamação/recolhimento

Constitui o item menos pontuado dentro do sistema da qualidade (5%). Neste tópico, o recolhimento não foi considerado por ser mais aplicado ao medicamento. Verifica-se no gráfico uma distribuição aleatória não possibilitando determinação de tendência.

O baixo registro de não conformidades pode ser justificado por não haver, em empresas farmoquímicas, grande número de devoluções e reclamações. Isto devido ao tipo de produto, que não é direcionado ao consumo. Entretanto isto não implica que as empresas tenham seus procedimentos adequados. De qualquer forma este item está contemplado no POP-O-SNVS-014, no capítulo RECLAMAÇÕES/DEVOLUÇÕES/RECOLHIMENTO.

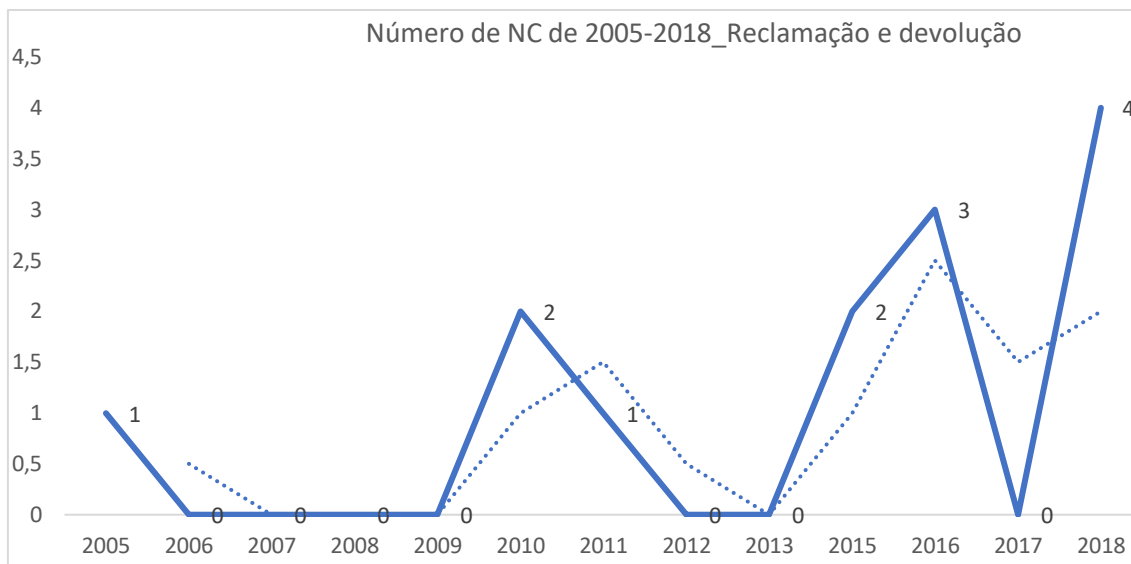


Gráfico 27. Número de NC de 2005-2018_Reclamação e devolução

5.10.6. Treinamento

Juntamente com reclamações/devoluções este item é o menos pontuado dentro do sistema da qualidade (6%). Porém o programa de treinamento envolve todos os departamentos e pessoas das empresas, o que torna um tema bastante amplo. A legislação aborda a necessidade de treinamento adequado em praticamente todos os capítulos, entretanto não há diretrizes específicas de como deve ser efetuado, deixando a empresa gerenciar livremente, da forma mais adequada de acordo com seu sistema de qualidade.

Em conversa informal com os inspetores, verifica-se uma prática comum das empresas associar causas raízes de desvios a erro humano e ações corretivas a retreinamento, sem avaliação da eficácia do próprio programa de treinamento. Além disso, há poucos relatórios onde se verifica a associação, ou mesmo avaliação, do alto número de não conformidades a programas inadequados de treinamentos.

Verifica-se ainda treinamentos anuais em boas práticas sem quaisquer planejamentos, apenas efetuados para adesão da norma.

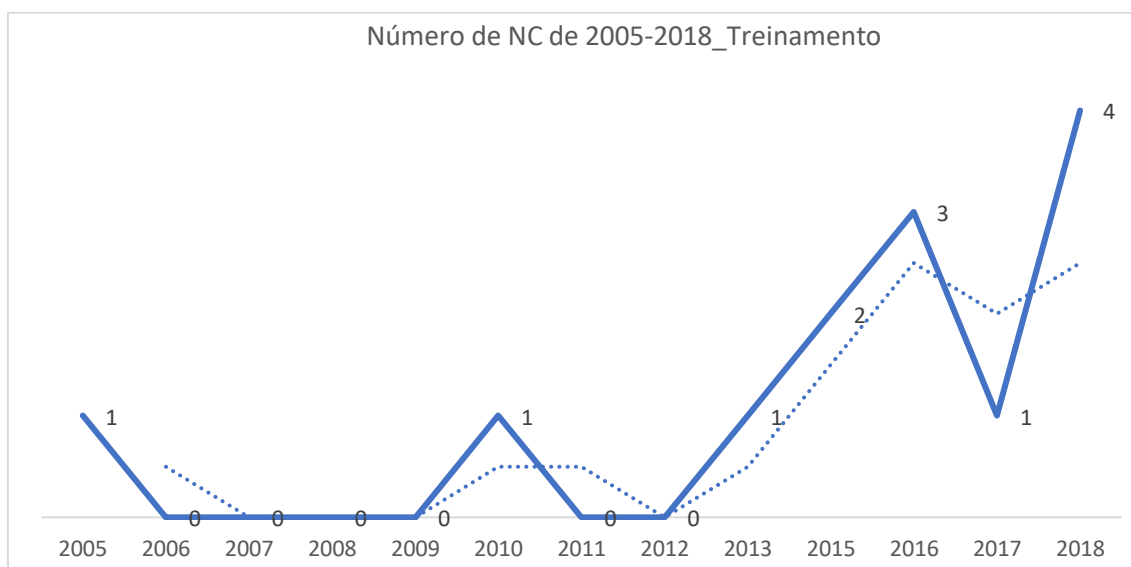


Gráfico 28. Número de NC de 2005-2018_Treinamento

5.10.7. Qualificação de fornecedores

Item bastante polêmico por não haver diretrizes específicas na legislação. Apesar de ter sido sempre um apelo do setor regulado, a Anvisa (assim como outras Agências) optou por deixar a empresa gerenciar livremente e não direcionar na legislação “o que fazer” para qualificar fornecedores. Diante disso, a avaliação por parte dos inspetores torna-se subjetiva. No entanto, é um dos itens da garantia da qualidade mais pontuados. O gráfico aponta que os apontamentos se iniciaram praticamente após o ano de 2014, seguindo como outros itens, após a publicação dos guias e procedimentos de normatização do relatório e categorização das não conformidades, apesar destes dois não possuírem orientações a este respeito.

No caso de insumos farmacêuticos a qualificação está intimamente associada a etapa de fabricação do material, sendo de extrema importância a avaliação da criticidade do material dentro do processo. Por exemplo a necessidade de seguir as boas práticas a partir da introdução do material de partida, materiais perigosos dispensados de análise, reagentes sem data de validade etc.

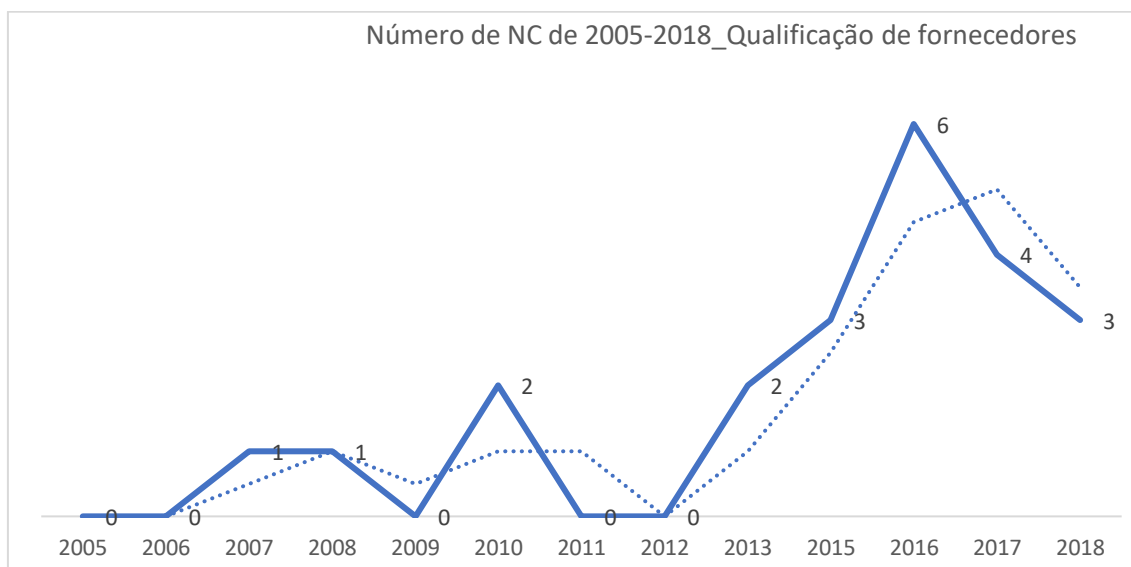


Gráfico 29. Número de NC de 2005-2018_Qualificação de fornecedores

5.10.8. Liberação de lotes

Item não muito pontuado, talvez devido à legislação ser específica em relação a como ser feito. A maioria das não conformidades referem-se a garantia da qualidade não ser responsável pela liberação do lote ou ausência de procedimento. Não se identifica necessidade de treinamento específico neste item, talvez atualização do guia da Anvisa publicado em 2006, para incluir insumos farmacêuticos.

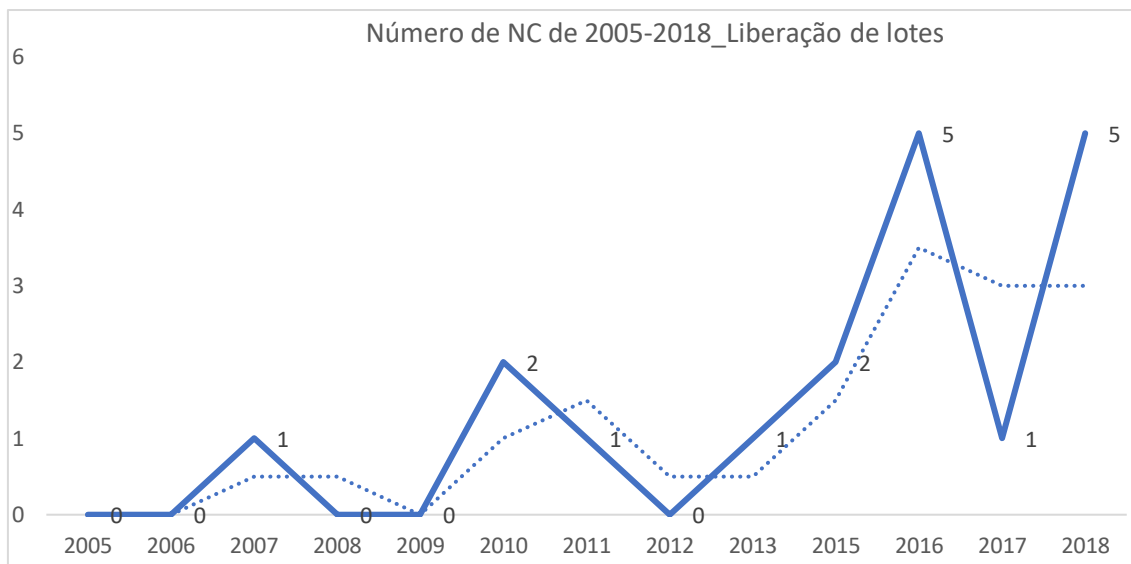


Gráfico 30. Número de NC de 2005-2018_Liberação de lotes

5.10.9. Gerenciamento de desvios

Por fim, outro item que possui a maioria das não conformidades iniciadas depois de 2014. Este foi o item mais pontuado dentro da garantia da qualidade (20%), sendo a maioria das observações relacionadas à deficiência nas abordagens quanto a determinação de causas-raízes e ações corretivas, configurando falha na forma que a empresa conduz as investigações.

Não foi possível identificar a causa do pico em 2016.

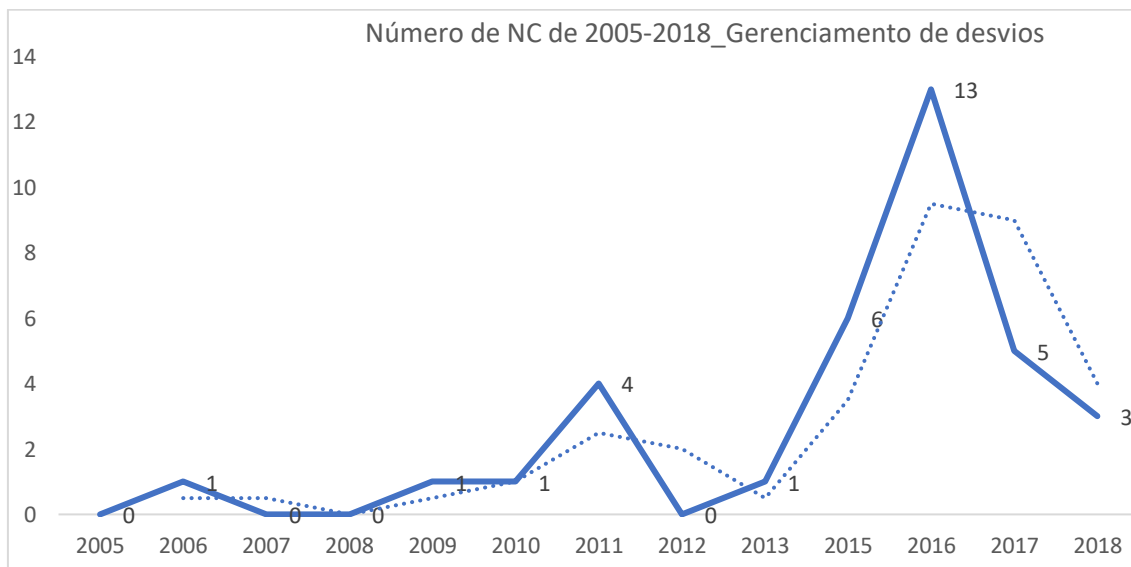


Gráfico 31. Número de NC de 2005-2018_Desvios

Isto pode implicar na necessidade da publicação de um guia. Este guia também tem sido considerado informalmente pelos inspetores do SNVS, para orientação nas inspeções (harmonização) e para o setor regulado. Entretanto devido à tendência atual de diminuição das não conformidades não será sugerido o guia.

Com a avaliação das principais não conformidades registradas em 2018 foram propostas as ações abaixo:

a. Manifestação da Anvisa com relação às deficiências das empresas nos itens de registros de produção e fluxos de produção na forma de perguntas e respostas

Foi aberta consulta pública em novembro de 2018 para que as empresas se manifestassem por meio do Edital de Chamamento Público no 7 de 24/10/2017, com prazo para contribuições até 24/01/2019, para colher subsídios para a elaboração de documento Perguntas e Respostas relacionado à Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 2014, que estabelece as diretrizes para boas práticas de fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs).

O documento não foi publicado no ano de 2019 devido a demandas oriundas da auditoria do PICS.

b. Inserir o tópico de mistura de lotes (Artigos 180 a 186) em treinamentos posteriores e/ou identificar as não conformidades no POP-SNVS-014.

Não houve treinamento relacionado às BPF de IFAs no ano de 2019, desta forma mantém-se a proposta de ação.

c. Treinamentos para o inspetorado relativos ao guia de OOS publicado e gerenciamento de amostras de retenção.

Não houve treinamento relacionado no ano de 2019, desta forma mantém-se a proposta de ação.

d. Manifestação da Anvisa com relação às deficiências das empresas nos itens de qualificação de equipamentos de produção na forma de perguntas e respostas

Foi aberta consulta pública em novembro de 2018 para que as empresas se manifestassem por meio do Edital de Chamamento Público no 7 de 24/10/2017, com prazo para contribuições até 24/01/2019, para colher subsídios para a elaboração de documento Perguntas e Respostas relacionado à Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 2014, que estabelece as diretrizes para boas práticas de fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs).

O documento não foi publicado no ano de 2019 devido a demandas oriundas da auditoria do PICS.

e. Elaboração de Guia validação de processo (proposta desde 2017)

No ano de 2019 não houve iniciativa com relação a esta proposta. Mantem-se como ação proposta.

f. Reformulação do guia de sistemas computadorizados (proposta desde 2017).

Em 2018 foi iniciada elaboração de um novo guia de sistemas computadorizados. A previsão era ser publicado em 2019, entretanto devido às demandas da auditoria do PICS foi adiada.

g. Inserção em treinamentos posteriores e/ou melhor detalhamento no procedimento de relatório de inspeção ou no POP-SNVS-014, onde consta apenas a orientação de pontuar como maior a NC: Reprocessamento ou retrabalho de Insumos Farmacêuticos sem a aprovação prévia do departamento de Departamento de Garantia.

Não houve treinamentos efetuados no ano de 2019 relacionados a BPF de IFAs. Mantem-se a proposta de ação.

h. Elaboração de guia de gerenciamento de controle de mudanças.

No ano de 2019 não houve iniciativa com relação a esta proposta. Mantem-se como ação proposta.

i. Treinamento do inspetorado em avaliar não apenas o programa de treinamento da empresa mas a implicação deste no sistema da qualidade como um todo.

Não houve treinamentos efetuados no ano de 2019 relacionados a treinamento. Mantem-se a proposta de ação.

j. Treinamento do inspetorado em avaliar programa de qualificação de fornecedores de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos.

Não houve treinamentos efetuados no ano de 2019 relacionados a este tema. Mantem-se a proposta de ação.

5.11. Criticidade das não conformidades.

Com a publicação do POP-O-SNVS-014, a categorização das não conformidades passaram a ser mandatórias, devendo ser classificadas em menores, maiores ou críticas. Dessa forma, os relatórios de inspeção emitidos a partir do ano de 2015 estão todos harmonizados neste ponto. O gráfico 34 mostra que nos anos de 2015 a 2018, a maioria das não conformidades aplicadas foram classificadas como menores (54%), seguida de perto pelas maiores (43%) e algumas críticas (3%). Nota-se um grande número de não conformidades maiores, o que implica em boas práticas deficientes.

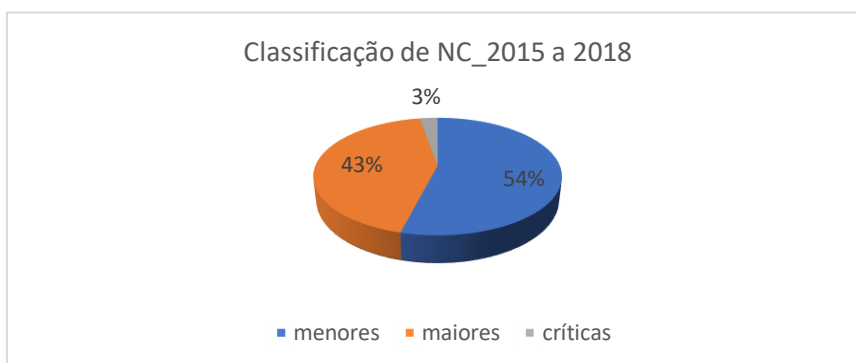


Gráfico 32. Classificação de NC_2015 a 2018

No ano de 2017 iniciou-se uma leve tendência de baixa no número de NCs maiores e críticas, o que podia implicar na adequação gradual das empresas. Entretanto em 2018 esta tendência se inverteu. Devido a alteração de classificação das empresas estes dados não foram coletados no ano de 2019. Nos próximos relatórios serão reiniciados visto não poderem ser correlacionados devido à nova forma de classificação.

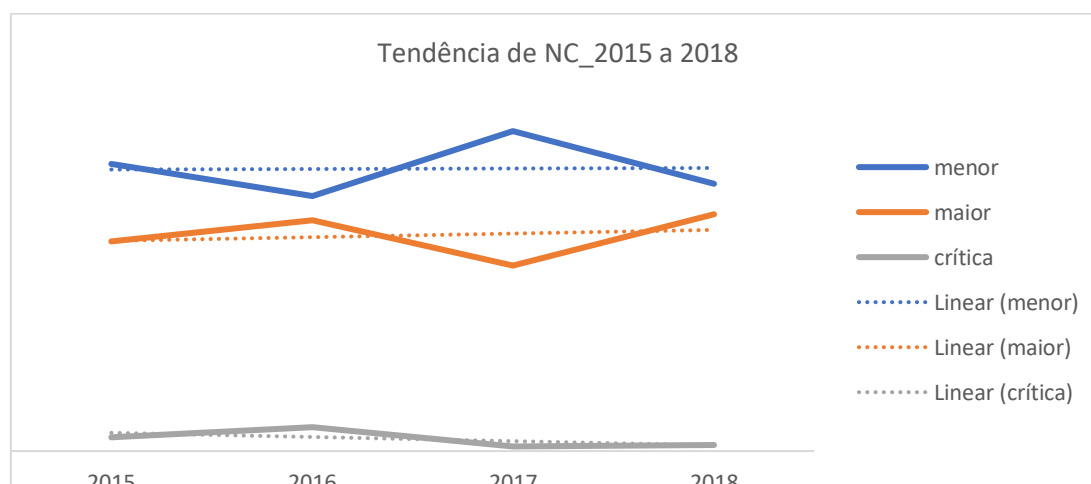


Gráfico 33. Tendência de NC_2015 a 2018

6. MUDANÇAS

➤ Avaliação das mudanças do ano anterior

No ano de 2018 houve mudanças com grande impacto na área:

- Alteração dos postos principais da gerência geral e coordenações.
- Nova coordenação da CGPIS

Essas alterações resultaram em importantes mudanças em 2019. Com a nova gestão, os procedimentos do SNVS foram revisados, e as mudanças mais relevantes relacionadas abaixo:

- a) Estabelecimento de um programa efetivo de treinamento de inspetores - Implementado de forma eficaz pelo procedimento:
 - PROG-SNVS-001 - Programa de Capacitação de Inspetores de BPF.
- b) Alteração da classificação das empresas inspecionadas passando a ser “SAI-sem ação indicada, AVI-ação voluntária indicada e AOD-ação oficial determinada – Essas alterações foram formalizadas pelos procedimentos:
 - POP-O-SNVS-001- Elaboração de Relatório de Inspeção em Fabricantes de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos
 - POP-O-SNVS-014 - Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório

- Implementação do POP-GGFIS-038, versão 00 – Sistemática para definição de cronograma de inspeção conjunta de entes do SNVS

Em reunião com os representantes das Visas houve o esclarecimento de que empresas fabricantes de IFAs para uso próprio também fazem parte do programa de inspeções conjuntas. Com isso esperava-se um aumento no número de empresas sob controle. Foram mapeadas até o momento 3 novas empresas no Paraná e uma em Santa Catarina (IFA fitoterápico). Uma já foi introduzida no monitoramento, com inspeção prevista para 2020. As outras estão sob avaliação.

➤ Mudanças em procedimentos SNVS

Descrito no item anterior.

➤ Mudanças em procedimentos COINS

Não houve alterações relevantes.

➤ Publicações

Em 2019 foi publicada a IN 32 que estabelece os procedimentos, fluxos, instrumentos e cronograma relativos ao atendimento pelos estados, Distrito Federal e municípios aos requisitos previstos no § 2º do art. 13 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 207, de 3 de janeiro de 2018, para delegação da inspeção para verificação das Boas Práticas de Fabricação de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, produtos para a saúde de classe de risco III e IV e medicamentos, exceto gases medicinais, para fins de emissão da Autorização de Funcionamento e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Não se espera impacto com a publicação desta norma uma vez que a Anvisa já efetua todas as inspeções em farmoquímicas no país.

Publicada também a RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019 que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

Esta norma possui impacto nas inspeções nacionais, pois altera algumas condições de armazenamento e orienta os estudos de degradação.

➤ Outros

NA

7. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS

Até o ano de 2019 verifica-se que as empresas estavam em leve tendência para não adequação às boas práticas). Com a alteração da forma de classificação das empresas espera-se algum impacto na forma de como as empresas irão tratar as não conformidades. Isso deverá ser monitorado nos próximos anos.

Quanto aos gráficos, as tendências estão discutidas no item específico. Neste sentido, as empresas foram classificadas em Grupo 1: “Adequadas ou em tendência de melhoria” e Grupo 2 “Não adequadas ou em tendência de retrocesso”. Estas últimas requerem maior atenção. Foram consideradas as empresas ativas (em funcionamento) e com no mínimo três inspeções realizadas. Não foram incluídas também as fabricantes de vacinas, por possuírem monitoramento constante.

No Grupo 1 – Empresas adequadas ou em tendência de melhoria:

Estado	Número de empresas
MG	2
PI	1
PR	2
RJ	3
RS	1
SP	11

No Grupo 2 - Não adequadas ou em tendência de retrocesso:

Estado	Número de empresas
BA	1
PR	2
SC	1
RJ	2
SP	7

8. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS

Conforme o POP-GGFIS-041 - Procedimento para Não Conformidades e Ações Corretivas identificadas em razão de auditorias externas ou internas e revisões gerenciais, foi aberto um desvio relacionado ao adiamento da inspeção, que extrapolou os 36 meses previstos. O adiamento foi considerado sem impacto e sem necessidade de ação corretiva.

As propostas de ações descritas no relatório anterior estão discutidas no item específico.

9. CONCLUSÃO

Houve no Brasil uma evolução significativa das empresas farmoquímicas quanto à aplicação das boas práticas de fabricação, desde a publicação da norma em 2005. Esta evolução, como foi evidenciado neste relatório, foi influenciada pela publicação de guias da qualidade, padronização de procedimentos do SNVS e pelas auditorias da Comissão Europeia efetuadas para avaliação do arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos insumos farmacêuticos ativos.

Com a harmonização dos procedimentos operacionais e o acompanhamento de 100% das inspeções pela Anvisa, somente a partir de 2015 conseguiu-se avaliar tendências. No que se refere à classificação das empresas não foi verificada evolução para o resultado de satisfatória, percebendo-se empresas que nunca saíram da condição de “em exigência”. Desta forma nova forma de classificação foi implementada, para SAI, AVI e AOD. Os resultados serão monitorados e discutidos nas próximas revisões.

Ainda é mister observar a extrema importância da publicação de guias e de procedimentos operacionais por parte do Órgão Regulador. Por meio destes instrumentos se pôde verificar a harmonização na condução de inspeções e categorização de não conformidades. Com isso foi possível observar oportunidades de melhorias, descritas como sugestões neste relatório. Essas sugestões serão avaliadas na próxima revisão.