
RELATÓRIO DE INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTO (RIIM-2023)

Período da revisão - 2023



ELABORAÇÃO

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200 CEP: 71.205-050 Brasília/DF

0800-642-9782

Antônio Barra Torres

Diretor-Presidente

Marcus Aurelio Mirando da Araujo

Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Gláucia Ribeiro Lima

Gerente de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed)

Mateus Rodrigues Cerqueira

Coordenador de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (Coime)

REDAÇÃO/REVISÃO

Alana Silva da Purificação Galeno

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária (Coime)

Roberto dos Reis

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária (Coime)

Mateus Rodrigues Cerqueira

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária (Coime)

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
1. APRESENTAÇÃO.....	4
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FABRICANTES DE MEDICAMENTOS	5
a. Histórico	5
b. Inspeções realizadas.....	10
c. Características das empresas inspecionadas.....	13
d. Cumprimento das boas práticas de fabricação	15
e. Criticidade das não conformidades	17
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
7. REFERÊNCIAS	19

Índice de Figuras

<i>Figura 1 - Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2012 a 2023 (Fonte: Painel de acompanhamento – GGFIS).</i>	5
<i>Figura 2 - Número de petições de alteração, concessão e de renovação de certificação recebidas por ano (Fonte: Painel de acompanhamento – GGFIS).</i>	6
<i>Figura 3 - Número de fabricantes nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2020 a 2023 (Fonte: Controle de Cadastro de Códigos Únicos).</i>	7
<i>Figura 4 - Porcentagem do número de fabricantes cadastradas até o ano de 2023 (Fonte: Controle de Cadastro de Códigos Únicos).</i>	8
<i>Figura 5 - Número de inspeções presenciais X remotas.....</i>	13
<i>Figura 6 - Número de colaboradores das empresas</i>	14
<i>Figura 7 - Característica da empresa</i>	14
<i>Figura 8 - Característica da empresa</i>	15
<i>Figura 9 - Resultado das inspeções.....</i>	16
<i>Figura 10 - Porcentagem de não conformidades com base nas normas infringidas</i>	16
<i>Figura 11 - Classificação das não conformidades.....</i>	18

1. APRESENTAÇÃO

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos - COIME apresenta o relatório referente às Inspeções Internacionais de Medicamentos (RIIM_2023), relativo ao ano de 2023.

O ano de 2021 foi marcado pela pandemia da COVID-19, levando à realização de algumas inspeções internacionais de forma remota e ao início de certificações utilizando-se o mecanismo de “Reliance”, possibilitadas pela publicação da RDC nº 346/2020, que definia os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de boas práticas de fabricação para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus, atualizada pela RDC nº 606/2022. No ano de 2022, com a vacinação, as inspeções presenciais foram restabelecidas com os países diminuindo assim as restrições, exigindo basicamente exames PCR e certificação de vacinação na entrada, com exceção da China, que ainda manteve a exigência de 3 a 4 semanas de quarentena, o que impossibilitou a realização de inspeções naquele país.

Dessa forma, este relatório, de modo geral, apresenta o número de inspeções internacionais efetuadas em 2023, incluindo as inspeções na China, que acabou com as restrições no ano anterior. O relatório apresenta, ainda, as certificações decorrentes das inspeções, novas legislações e procedimentos relacionados implementados, que marcaram de forma significativa a atuação da Agência.

2. INTRODUÇÃO

A relevância do processo de inspeção e certificação internacional se dá pela necessidade de avaliação das plantas estrangeiras mediante a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), seguindo os mesmos requisitos adotados para avaliação das empresas localizadas em território nacional.

Nessa ótica, a Anvisa está constantemente gerando iniciativas e ações visando assegurar a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população brasileira.

Os regulamentos utilizados para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos são a Resolução - RDC 658/2022 (Dispõe sobre as Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos) e as Instruções Normativas IN 35/2019 (Dispõe sobre as Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Estéreis); IN 127/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos); IN 128/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Radiofármacos); IN 129/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais); IN 130/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Fitoterápicos); IN 131/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares às Atividades de Amostragem de Matérias-Primas e Materiais de Embalagem utilizados na Fabricação de Medicamentos); IN 132/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Líquidos, Cremes ou Pomadas); IN 133/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação); IN 134/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Sistemas Computadorizados utilizados na Fabricação de Medicamentos); IN 135/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares à Radiação Ionizante na Fabricação de Medicamentos); IN 136/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos

Experimentais); IN 137/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Hemoderivados); IN 138/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares às Atividades de Qualificação e Validação); IN 139/2022 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares às Amostras de Referência e de Retenção).

3. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FABRICANTES DE MEDICAMENTOS

a. Histórico

De 2012 a 2023, foram recebidos 10.214 pedidos de certificação (entre alterações, concessões iniciais e renovações). Quando se verifica o número de petições protocoladas por ano (Figura 1), considerando o histórico de petições de certificação, nota-se que os anos entre 2020 e 2022 foram os que tiveram maior número de peticionamento. Este período foi marcado pela publicação da RDC nº 346/2020 que permitia a utilização temporária e emergencial de informações provenientes de Autoridades Regulatórias Estrangeiras em substituição às inspeções sanitárias realizadas pela Anvisa para fins de Certificação de Boas Práticas de Fabricação em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

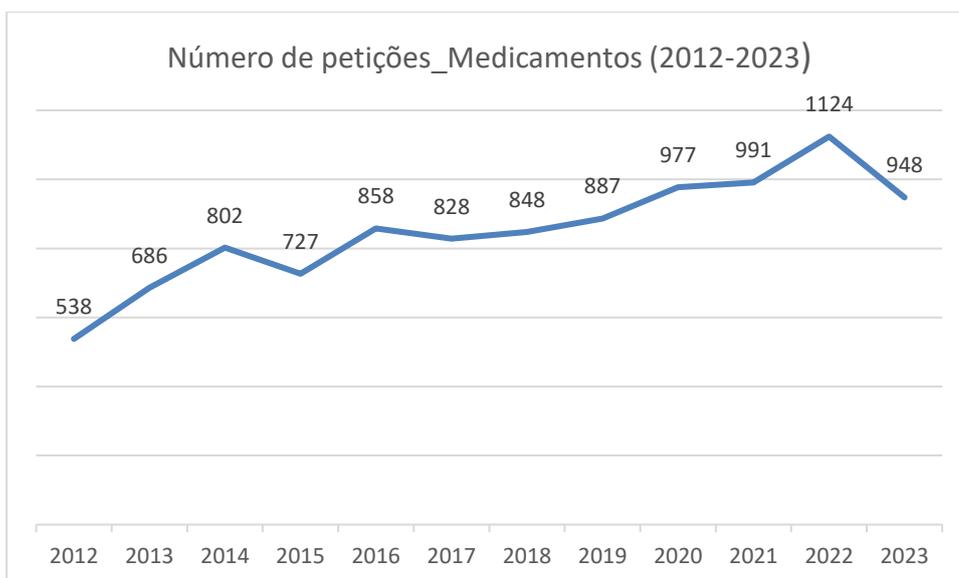


Figura 1 - Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2012 a 2023 (Fonte: Painel de acompanhamento – GGFIS).

Quando comparado com o ano de 2012, podemos verificar que o número de petições é crescente e que quase dobrou nesses 12 anos, embora tenha sido observado uma constância entre os anos de 2016 e 2019.

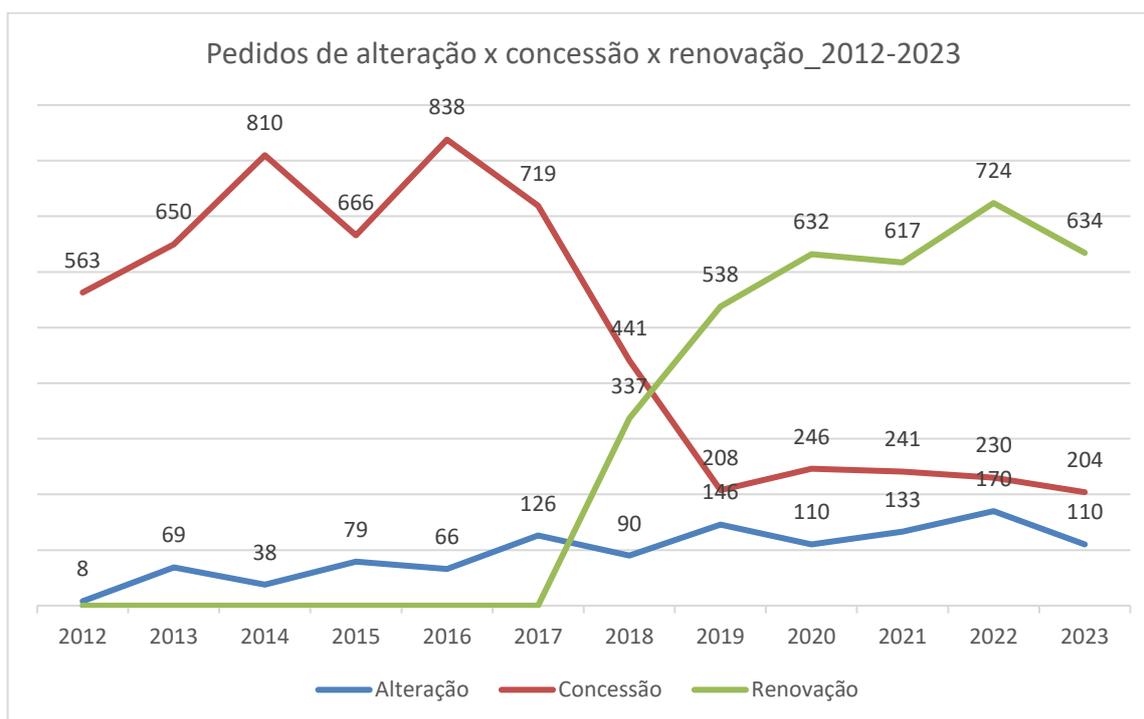


Figura 2 - Número de petições de alteração, concessão e de renovação de certificação recebidas por ano (Fonte: Painel de acompanhamento – GGFIS).

A Figura 2 apresenta separadamente o número de petições de alteração, concessão e renovação recebidas por ano. O certificado de Boas Práticas de Fabricação foi instituído pela Resolução nº 460, de 14 de setembro de 1999, e complementada pela Resolução nº 66/2007. Por seu turno, de forma a refinar o processo de certificação, a RDC nº 66/2007 foi revogada pela Resolução nº 39/2013, que dispunha sobre os Procedimentos Administrativos para Concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação das Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem), a qual instituiu a possibilidade de renovação do certificado. Contudo, somente em 2018 foram criados os códigos de assunto específico para tal requerimento, por este motivo entre 2012 e 2017 não há menção a petições de renovação.

Por último, e não menos importante, de forma a alinhar os procedimentos e diretrizes de certificação com os procedimentos do SNVS (especificamente, POP-O-SNVS-014 e POP-O-SNVS-015), no ano de 2021, a RDC 497/2021 revogou a RDC 39/2013.

Observa-se que entre os anos de 2019 e 2023 há uma certa constância entre o número de renovações e concessões na ordem aproximada de 3 para 1, demonstrando estabilização no quadro de fornecedores das empresas brasileiras nesse período.

Um movimento interessante é o incremento no número de alterações que abordam não só a inclusão de formas farmacêuticas ou etapa de produção em linha certificada, como também as alterações de razão social em certificado vigente de sítio certificado. Isto demonstra que as empresas têm solicitado com maior frequência a inclusão de formas farmacêuticas ou etapas de produção em certificados já vigentes, tornando o processo mais célere, uma vez que a empresa já foi inspecionada.

Outro indicador a ser monitorado, para melhor gerenciamento do planejamento de inspeções, é o número de pedidos de certificação contendo empresas novas, ou seja, nunca inspecionadas pela Anvisa, uma vez que nestes casos a probabilidade da necessidade de recursos (pessoal e tempo) é premente.

A Figura 3 a seguir apresenta o número de fabricantes novos, por ano, constantes nos pedidos de certificação entre os anos de 2020 e 2023.

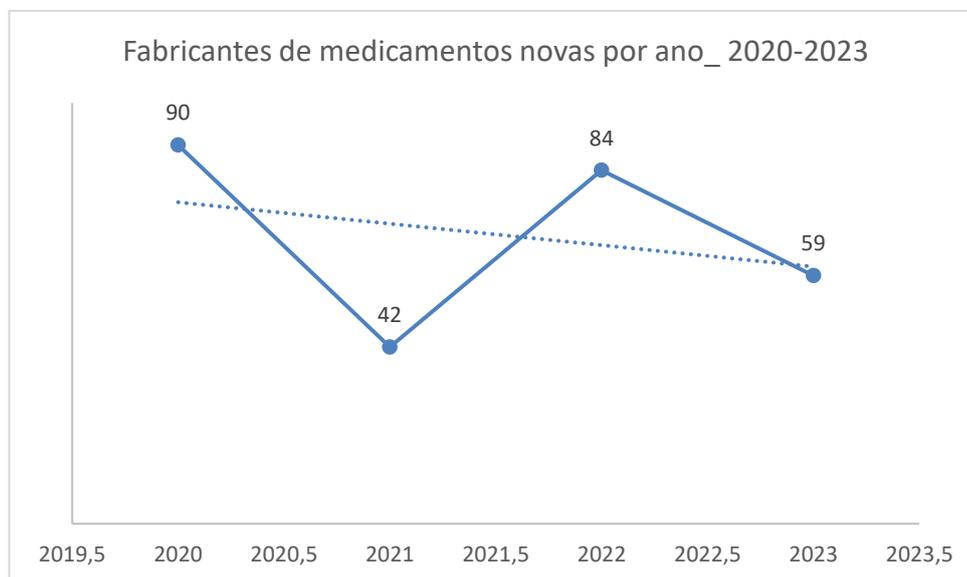


Figura 3 - Número de fabricantes nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2020 a 2023 (Fonte: Controle de Cadastro de Códigos Únicos).

Com base nos dados apresentados, torna-se evidente que os picos dos números de empresas coincidem com o período da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus logo após a publicação das Resoluções RDC nº 346, de 12 de março de 2020 e RDC nº 606, de 23 de fevereiro de 2022.

Considerando que a planilha de extração de códigos únicos foi gerada em 2019, não foi possível filtrar as novas fabricantes dos códigos únicos criados nos anos anteriores, porém, espera-se que haja uma tendência de redução no número de novas fabricantes e esse dado deverá ser observado com os números dos próximos anos.

Quanto à origem dos fabricantes dos medicamentos constantes nos pedidos de certificação, pode ser verificado que a grande maioria das petições é para empresas localizadas no Estados Unidos da América (EUA), Índia e Alemanha (figura 4). Das 1.695 empresas para as quais foram solicitados certificados, quase 48% da totalidade das solicitações está concentrada nestes três países, sendo 19% no EUA, 18% na Índia e 11% na Alemanha.

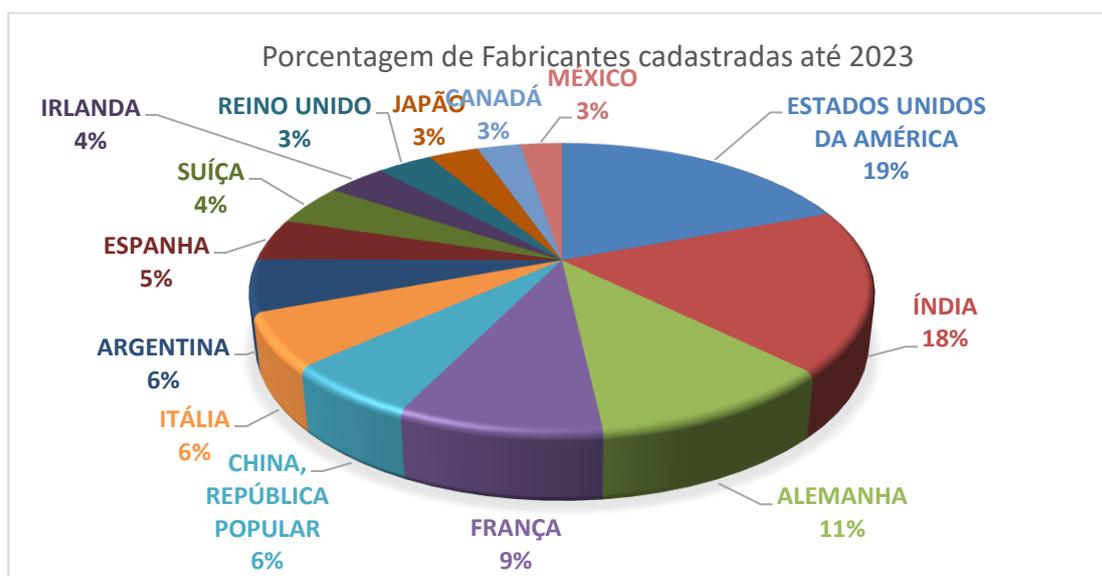


Figura 4 - Porcentagem do número de fabricantes cadastradas até o ano de 2023 (Fonte: Controle de Cadastro de Códigos Únicos).

A Figura 4 apresenta a porcentagem do número de empresas localizadas por país. A Figura não apresenta os países com menos de 2% da representatividade.

Considerando todos os países, o número de empresas fabricantes de medicamentos presentes nos pedidos de certificação na Anvisa até o ano de 2023, por país, é apresentado no quadro 1:

Quadro 1 - Localização das empresas nos pedidos de certificação.

País	Número de empresas
ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA	250
ÍNDIA	237
ALEMANHA	141
FRANÇA	117
CHINA, REPÚBLICA POPULAR	79
ITÁLIA	78
ARGENTINA	76
ESPAÑA	61
SUIÇA	60
IRLANDA	48
REINO UNIDO	45
JAPÃO	41
CANADÁ	35
MÉXICO	34
CORÉIA DO SUL	33
HOLANDA (PAÍSES BAIXOS)	25
PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS)	24
BÉLGICA	24

ÁUSTRIA	24
SUÉCIA	18
DINAMARCA	17
AUSTRÁLIA	15
URUGUAI	13
COLÔMBIA	13
CINGAPURA, REPÚBLICA DA	13
TURQUIA	10
PORTUGAL	10
POLÔNIA	9
HUNGRIA	9
GRÉCIA	8
BANGLADESH	8
ÁFRICA DO SUL, REPÚBLICA	8
RÚSSIA (FEDERAÇÃO RUSSA)	7
REPÚBLICA TCHECA	7
ISRAEL	7
TAIWAN	6
FINLÂNDIA	6
NORUEGA	5
MALTA	5
ESLOVÊNIA	5
CHILE	5
VENEZUELA	4
TAILÂNDIA, REINO DA	4
PARAGUAI	4
CUBA	4
UCRÂNIA	3
ROMÊNIA	3
EQUADOR	3
EGITO	3
BULGÁRIA	3
SÉRVIA	2
MALÁSIA	2
ISLÂNDIA	2
IRÃ	2
SAN MARINO, REPÚBLICA	1
PERU	1
PANAMÁ	1
PALESTINA, ESTADO DA	1
OMÃ, SULTANATO DO	1
MÔNACO	1
MARROCOS	1

MACEDÔNIA DO NORTE	1
LITUÂNIA	1
LETÔNIA	1
INDONÉSIA	1
FILIPINAS	1
ESTÔNIA	1
ESLOVÁQUIA	1
EMIRADOS ÁRABES UNIDOS	1
EL SALVADOR	1
CURAÇAO, ANTILHAS HOLANDESAS	1
CROÁCIA	1
COSTA RICA	1
CHIPRE	1

b. Inspeções realizadas

O quadro a seguir apresenta a lista das 75 empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas em 2023:

Quadro 2 - Empresas inspecionadas com fins de certificação_2023

Cadastro Único	Nome do Fabricante	País
A1421	NATCO PHARMA LIMITED	ÍNDIA
A0384	LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG	ALEMANHA
A0495	PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	ALEMANHA
A001628	CONTRACT PHARMACEUTICALS LIMITED CANADA	CANADÁ
A001643	NOVOCOL PHARMACEUTICAL OF CANADA, INC	CANADÁ
A001618	DUCHESNAY INC	CANADÁ
A001582	MEDIPHARM LABS INC.	CANADÁ
A1082	SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD.	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A1181	SHANDONG ANXIN PHARMACEUTICAL CO. LTD	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A001576	WUXI STA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A1459	JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A001611	SICHUAN KELUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A1505	SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD	CHINA, REPÚBLICA POPULAR
A001596	CHENGDU BAIYU PHARMACEUTICALS CO., LTD.	CHINA, REPÚBLICA POPULAR DA
A001654	BEIJING BORAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA, REPÚBLICA POPULAR DA
A001538	ECOMEDICS S.A.S	COLÔMBIA

A001630	LABORATORIOS MEDICK S.A.S.	COLÔMBIA
A001540	DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD	CORÉIA DO SUL
A001508	ERCROS S.A.	ESPAÑA
A001574	INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.	ESPAÑA
A001595	PACIRA PHARMACEUTICALS, INC.	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A1415	SPECGX LLC	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A1395	AQUESTIVE THERAPEUTICS, INC	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A001615	CBD GLOBAL LLC	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A0613	TOLMAR INC.	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A1455	TOLMAR, INC	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
A0595	SOPHARTEX	FRANÇA
A001639	CHIESI SAS	FRANÇA
A0220	DELPHARM SAINT REMY	FRANÇA
A001592	MAIVA PHARMA PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
A1247	VHB MEDI SCIENCES LIMITED	ÍNDIA
A001568	ACME GENERICS PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
A1393	LAURUS LABS LIMITED, UNIT-2	ÍNDIA
A1412	GUFIC LIFESCIENCES PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
A001606	M/S BETA DRUGS LTD.	ÍNDIA
A001570	HETERO DRUGS LIMITED (UNIT-IX)	ÍNDIA
A1387	APOTHECON PHARMACEUTICALS PVT. LIMITED	ÍNDIA
A1136	M/S PSYCHOTROPICS INDIA LIMITED	ÍNDIA
A001613	PIL PHARMACEUTICALS LTD.,	ÍNDIA
A1089	TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.	ÍNDIA
A0163	BAXTER PHARMACEUTICALS INDIA PRIVATE LIMITED-UNIDADE 2	ÍNDIA
A001616	XL LABORATORIES PVT. LTD	ÍNDIA
A1229	ATHENA DRUG DELIVERY SOLUTIONS PVT. LTD.	ÍNDIA
A001638	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	ÍNDIA
A001601	CIPLA LTD UNIT. II	ÍNDIA
A0735	TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED	ÍNDIA
A0704	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	ÍNDIA
A0929	NATCO PHARMA LIMITED	ÍNDIA
A001650	GRANULES INDIA LIMITED	ÍNDIA
A001655	MYLAN LABORATORIES LIMITED	ÍNDIA
A1026	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
A1051	SHILPA MEDICARE LIMITED	ÍNDIA
A0648	ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
A1019	MEDICAMEN BIOTECH LTD.	ÍNDIA

A0707	TAKEDA IRELAND LIMITED	IRLANDA
A001623	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS (ITALY) S.R.L.	ITÁLIA
A0218	ACS DOBFAR S.P.A.	ITÁLIA
A1418	DOPPEL FARMACEUTICI S.R.L.	ITÁLIA
A001649	BRACCO IMAGING S.P.A	ITÁLIA
A001520	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS (ITALY) S.R.L.	ITÁLIA
A1030	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. SECOND TOKUSHIMA FACTORY	JAPÃO
A1385	SHIONOGI PHARMA CO., LTD.	JAPÃO
A001648	NYSK HOLDINGS LLCOP	MACEDÔNIA DO NORTE
A001602	COMBINO PHARM (MALTA) LTD	MALTA
A0514	PRODUCTOS CIENTÍFICOS S.A. DE C.V., LABORATORIOS CARNOT.	MÉXICO
A001647	LABORATÓRIOS SOPHIA S.A. DE C.V.	MÉXICO
A0235	FRESENIUS KABI NORGE AS	NORUEGA
A0078	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS)
A1003	S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.	ROMÊNIA
A1486	PHARMASYNTEZ-NORD	RÚSSIA (FEDERAÇÃO RUSSA)
A001612	GALENKA AD BEOGRAD	SÉRVIA
A001641	LINNEA S.A.	SUÍÇA
A0918	SOHO FLORDIS INTERNATIONAL SWITZERLAND SA	SUÍÇA
A001656	GLAROPHARM AG	SUÍÇA
A1048	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE MANUFACTURING	TAILÂNDIA, REINO DA

O código único da empresa internacional, especificado na primeira coluna, para cada empresa, pode ser consultado por meio do endereço <https://consultas.anvisa.gov.br/#/empresas/empresasInternacionais/>.

A Figura 5 a seguir apresenta o número de inspeções realizadas por ano no período da pandemia.

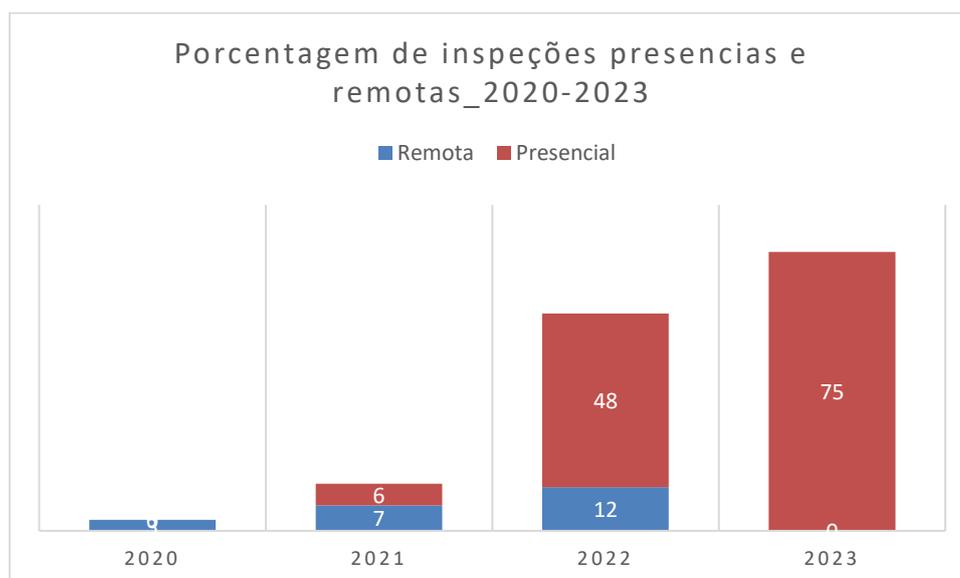


Figura 5 - Número de inspeções presenciais X remotas

Devido à pandemia, em 2020, foram realizadas apenas 3 inspeções remotas. No ano de 2021, com a aparente melhoria nas condições sanitárias no mundo, as inspeções presenciais voltaram a ser realizadas, entretanto, ainda havia muitas restrições que tornaram as inspeções remotas ainda necessárias. Em outros casos, nem as inspeções remotas puderam ser realizadas devido a problemas de segurança (filmagem em áreas de produção) ou instabilidades na filmagem ao vivo. Dessa forma, em 2021, foram realizadas apenas 13 inspeções, sendo 7 remotas. Em 2022, com a vacinação e a diminuição das restrições de quarentena, as inspeções voltaram a ser presenciais, com apenas 12 inspeções remotas e 48 presenciais.

Devido à impossibilidade da realização de inspeções durante este período, houve um acúmulo de inspeções represadas e a GGFIS se empenhou em diminuir o tempo para agendamento de inspeções de BPF para medicamentos, resultando na realização de 75 inspeções presenciais no ano de 2023.

c. Características das empresas inspecionadas

Quanto às características das empresas inspecionadas, nos anos de 2022 e 2023, tem-se que quase a totalidade foi de empresas de grande porte, sendo que aproximadamente 70% das empresas inspecionadas possuíam mais de 150 funcionários, indicando se tratar de empresas com alta complexidade.

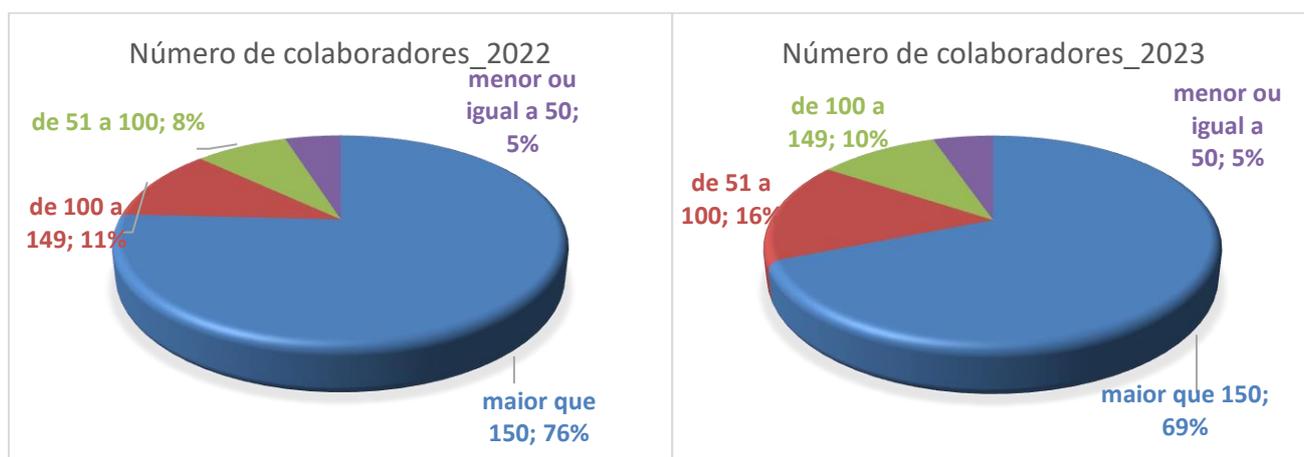


Figura 6 - Número de colaboradores das empresas

No que se refere à terceirização, verificou-se que a maioria das fabricantes de medicamentos inspecionada era constituída de empresas terceiristas, não havendo grandes disparidades em relação aos anos de 2022 e 2023, sendo 78% e 80%, respectivamente. Essa avaliação é importante, pois atividades de terceirização influenciam diretamente nas BPF, impactando no risco associado a um estabelecimento fabril.



Figura 7 - Característica da empresa

Quanto ao portfólio de medicamentos produzidos pela unidade fabril inspecionada, em 2022, aproximadamente metade das empresas inspecionadas possuía um portfólio de medicamentos maior que 50 produtos e, conseqüentemente, maior complexidade. No ano de 2023, houve uma mudança no cenário e aproximadamente 46% das empresas inspecionadas continuam um portfólio de até 20 produto. Este perfil permanecerá sendo monitorado para verificar se há algum tipo de tendência ou justificativa.

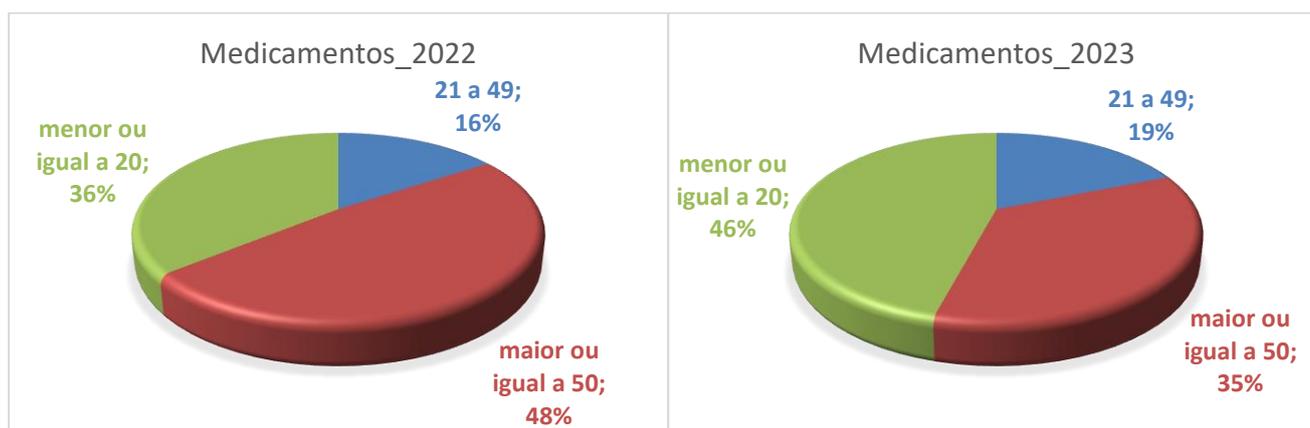


Figura 8 - Característica da empresa

d. Cumprimento das boas práticas de fabricação

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.

- Estabelecimento classificado em AVI (Ação Voluntária Indicada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes, durante a inspeção, que resultaram na adoção imediata e voluntária, por parte da empresa, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimento classificado em SAI (Sem Ação Indicada): estabelecimento onde não foram verificadas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos BPF vigentes, durante a inspeção, que indicassem a necessidade de adoção imediata de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimentos classificado em AOD (Ação Oficial Determinada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas, em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes durante a inspeção, que resultaram na adoção por parte da Autoridade Sanitária Competente, devido a manifestação precária, inadequada ou insuficiente, por parte do estabelecimento, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados.

A Figura 9 a seguir apresenta o resultado das inspeções do ano de 2023, em que 49% dos estabelecimentos foram classificados como ‘SAI’, ou seja, não houve a necessidade de adoção de ações sanitárias. Outros 43% foram classificados como ‘AVI’, em que as ações sanitárias padronizadas foram adotadas pela própria empresa. Por fim, apenas 8% das inspeções foram classificadas como ‘AOD’, resultando em ação sanitária parte da Anvisa.



Figura 9 - Resultado das inspeções.

Em relação às não conformidades mais observadas, destacamos os principais pontos registrados nos relatórios. Os dados foram derivados das inspeções internacionais centralizadas pela Anvisa referente ao ano de 2023 (Fonte: banco de dados de relatórios Anvisa – Sanitary Inspections).

As normas mais mencionadas nas não conformidades emitidas foram a Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as diretrizes gerais de BPF com 70% das menções, seguida da Instrução Normativa IN nº 138, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre BPF relacionadas às atividades de qualificação e validação, com 15% de citações, e logo após a Instrução Normativa IN nº 35, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre BPF de estéreis, com 10% de citação. O gráfico abaixo mostra todas as normas mencionadas nas inspeções internacionais centralizadas no ano de 2023 com mais de 1 menção nos relatórios (em porcentagem).

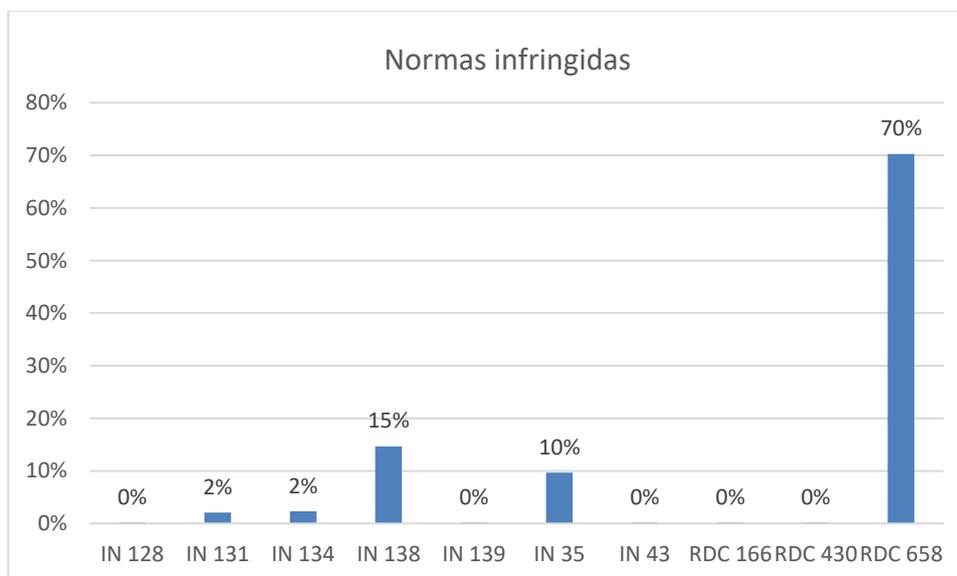


Figura 10 - Porcentagem de não conformidades com base nas normas infringidas

Considerando que a Resolução RDC nº 658, de 2022 é uma norma que dispõe de diretrizes gerais, verificou-se quais artigos foram mais mencionados, a saber: Art. 116, Capítulo IV Subseção III Art. 86 e Capítulo II Seção IV Art.15, em ordem de recorrência:

- INTEGRIDADE DE DADOS/DOCUMENTAÇÃO

As não conformidades com maior recorrência se relacionam ao registro inadequado de dados e problemas com a rastreabilidade como ausência de *logbook*, uso de folhas soltas, não contemporaneidade dos dados, ausência de datas associadas às assinaturas, falha na identificação da pessoa associada à atividade efetuada, ausência/falha na trilha de auditoria. Estas não conformidades foram relacionadas tanto a sistemas eletrônicos como manuais.

- ARMAZENAMENTO

A segunda não conformidade mais recorrente se refere às áreas de armazenamento, em que são relatados ausência de controle adequado de temperatura, mapeamento térmico, instalações inadequadas, controle inadequado das variações de temperatura.

- REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO

Empresas utilizam essa ferramenta com o objetivo de assegurar que o processo está sob controle, entretanto, algumas não fornecem dados suficientes (ou não interpretam os dados adequadamente) para tal. Como exemplo, cita-se a utilização de ferramentas estatísticas não apropriadas ou insuficientes, levando a interpretações e conclusões não confiáveis.

e. Criticidade das não conformidades

Com a publicação do POP-O-SNVS-014, a categorização das não conformidades passou a ser mandatária, devendo ser classificadas em menores, maiores ou críticas.

- Não Conformidade Crítica: uma deficiência que gerou ou leva a um risco significativo de se fabricar um produto que é perigoso aos pacientes, ou quando da execução de fraudes e deturpação, ou falsificações de dados e/ou produtos, ou quando da combinação de diferentes NC não críticas que em conjunto podem ser explicadas no relatório como uma situação crítica para o produto;

- Não Conformidade Maior: uma deficiência que denota que um produto não cumpre com suas especificações de registro, ou que não representa a efetiva implementação das medidas de controle requeridas nas BPF, ou que indica um descumprimento grave das demais condições declaradas no registro, ou que representa uma falha na execução dos procedimentos de liberação de lotes;

- Não Conformidade Menor: uma deficiência que não é classificada como maior ou crítica, mas que representa um descumprimento das BPF.

Foram emitidas um total de 477 não conformidades para os 75 relatórios de inspeção emitidos no ano de 2023, gerando uma média de 6,36 NC por inspeção. Dessas, 52% foram classificadas como “menor”, 44% como “maior” e 4% como crítica.



Figura 11 - Classificação das não conformidades.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo desse relatório é avaliar a evolução das empresas fabricantes internacionais quanto à aplicação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Esta evolução foi influenciada pela publicação de guias da qualidade, padronização de procedimentos do SNVS e auditorias internacionais efetuadas para avaliação do arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos medicamentos.

Quanto à entrada da Anvisa no Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - PIC/S) e a racionalização da força de trabalho em busca de respostas ágeis à sociedade, observa-se que a admissão neste esquema de cooperação internacional contribuiu também para o fortalecimento e o reconhecimento internacional da Agência na área de inspeções sanitárias.

O relatório permite conhecer dados interessantes sobre o processo de trabalho da certificação de BPF de medicamentos realizada pela Anvisa, tais como volume de petições protocoladas ao longo dos anos, códigos de assunto relacionados com concessão inicial, renovação e alteração destes certificados, demonstrando como as empresas nacionais solicitantes se comportam com relação aos seus fornecedores e parceiros internacionais. Outro dado interessante apresentado está relacionado com o número de pedidos de certificação para novos fabricantes, o que requer esforço inicial da Agência para atendimento da demanda e realização de inspeções internacionais nestas empresas, em decorrência de risco potencial.

O relatório apresenta ainda dados sobre a origem dos fabricantes dos medicamentos constantes nos pedidos de certificação, demonstrando forte concentração destes fabricantes em apenas 3 países (quase 50% estão localizados nos EUA, Índia e Alemanha). Em 2023, a Anvisa realizou 75 inspeções internacionais a fabricantes de medicamentos. O Relatório permite conhecer a totalidade destas empresas inspecionadas, segundo código único, nome e país.

A pandemia da COVID-19 certamente impactou os processos de trabalho da área de inspeção, de modo que resoluções específicas foram editadas como forma de enfrentamento do problema, seja para flexibilização do marco regulatório, seja para manutenção das atividades essenciais relacionadas com as inspeções de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Neste período, as inspeções *in loco* foram fortemente inviabilizadas, e formas alternativas foram propostas para manutenção da

atividade, como a realização de inspeções remotas, quando possível, e adoção de mecanismos de confiança regulatória para reconhecimento de inspeções sanitárias realizadas por países de referência.

O relatório permite ainda conhecer o perfil das empresas inspecionadas quanto ao porte e quanto à terceirização (se parte do mesmo grupo da empresa solicitante ou terceirista), o que tem impacto direto sobre o risco associado a um estabelecimento fabril. As normativas sanitárias mais citadas durante as inspeções internacionais, bem como os artigos mais infringidos, conforme citados nas não conformidades observadas, permitem conhecer as principais dificuldades no cumprimento do marco regulatório relativo às inspeções de BPF, o que pode direcionar esforços tanto por parte das empresas na escolha e treinamento de seus fornecedores internacionais, como da própria Anvisa, na busca de esclarecer cada vez mais seus requisitos regulatórios a serem cumpridos pelo setor regulado.

Por fim, espera-se que este relatório torne transparentes as atividades referentes às inspeções e certificações de empresas estrangeiras fabricantes de medicamentos e contribua, de algum modo, para o fortalecimento e tomadas de decisão por parte do parque farmacêutico nacional e internacional.

7. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.