

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2021)

Período de revisão: 2021
Referência: POP-GGFIS-040

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos - COINS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2021)

Período de revisão: 2021

Referência: POP-GGFIS-040

APROVAÇÃO**Compilador:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Rosimeire Pereira Alves da Cruz	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Revisor:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Thaila Coradassi de Almeida	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Michelle Werneck de Oliveira	Coordenadora	COINS	
Fabício Carneiro Carvalho	Gerente	GIMED	
Ana Carolina Moreira Marino Araujo	Gerente Geral	GGFIS	

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVO	4
3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS.....	4
4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES.....	13
5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	15
5.1. Linha do tempo	15
5.2. Inspeções.....	18
5.2.1. Criticidade das não conformidades.....	21
7. INSPETORES	21
8. MUDANÇAS.....	22
8.1. Avaliação das mudanças do ano anterior.....	22
9. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS	22
10. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS	22
11. CONCLUSÃO	22

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 2021.....	13
Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.	14
Gráfico 4. Porcentagem de índice de risco_2020 a 2021.....	15
Gráfico 5. Resultado das inspeções.....	18
Gráfico 6. Porcentagem de não conformidades_2021.....	19
Gráfico 7. Não conformidades mais registradas nas inspeções_2021.....	19
Gráfico 8. Classificação de NC_2021.	21

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).....	13
Figura 3. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2021.....	14
Figura 4. Linha de tempo dos principais eventos relacionados às BPF de IFA.....	16

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 nº 249, de 13 de setembro de 2005, revogada pela RDC nº 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 PIC/S 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, com finalidade de emissão de autorização de funcionamento e de CBPF, conforme IN 32, de 12 de abril de 2019, nos termos do acordo com a União Europeia de que a Agência participe 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 com os entes federados realizadas pela Anvisa, 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 2021. 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 53 empresas ativas, localizadas nos seguintes Estados, conforme a figura abaixo:

Área de Plotagem

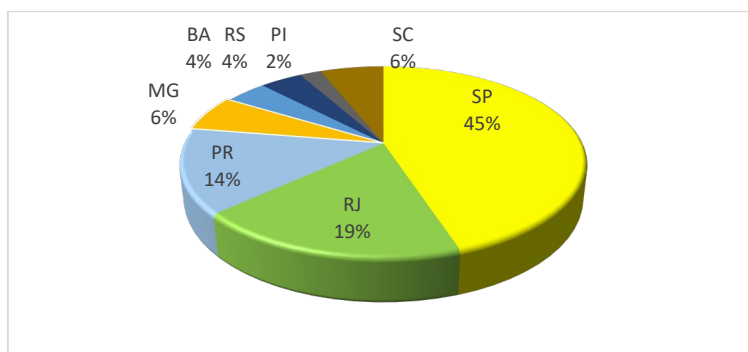
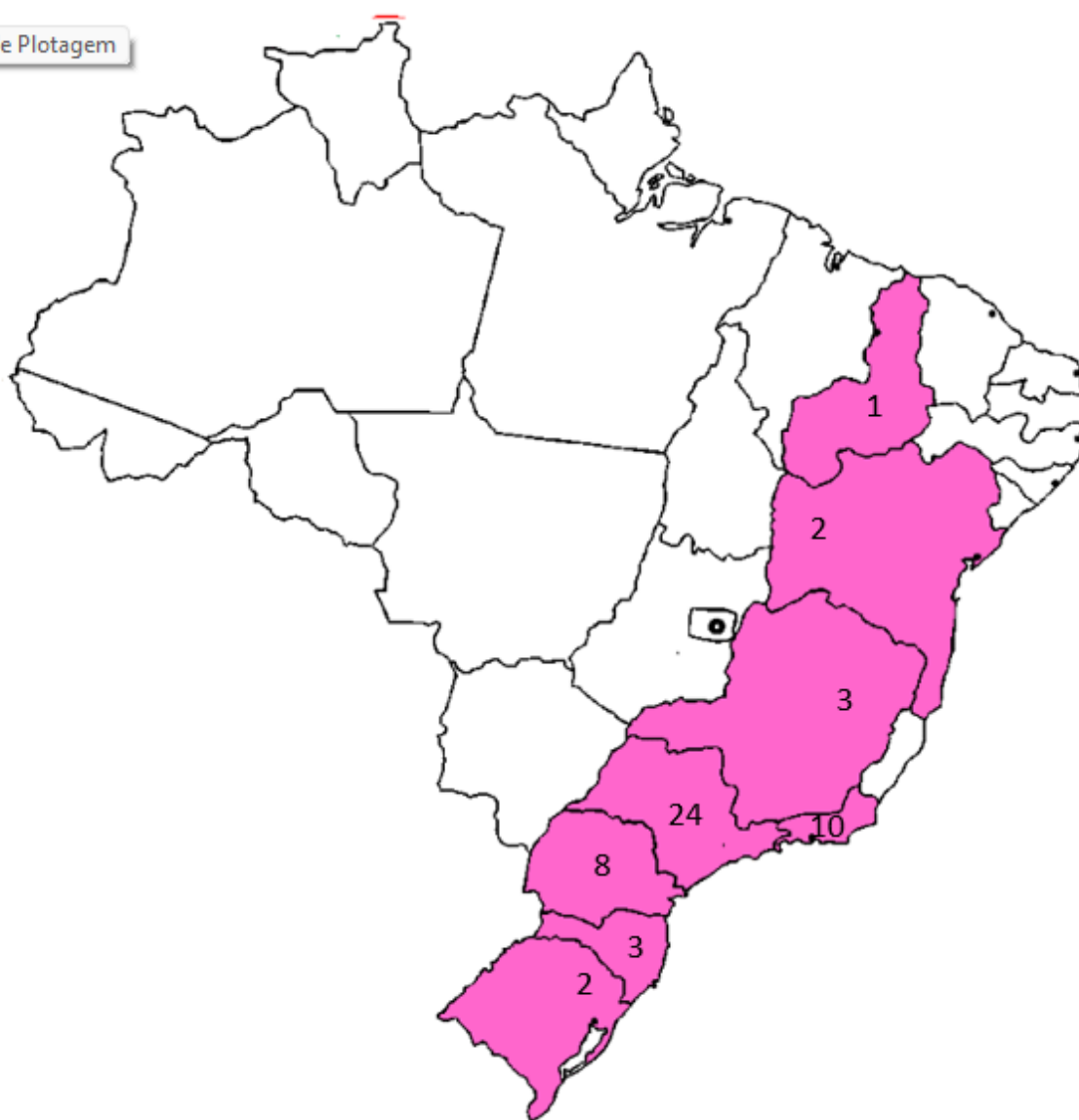


Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos Estados.

Verifica-se que as empresas estão concentradas na região sul-sudeste do país, sendo a grande maioria dos fabricantes localizados em São Paulo.

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

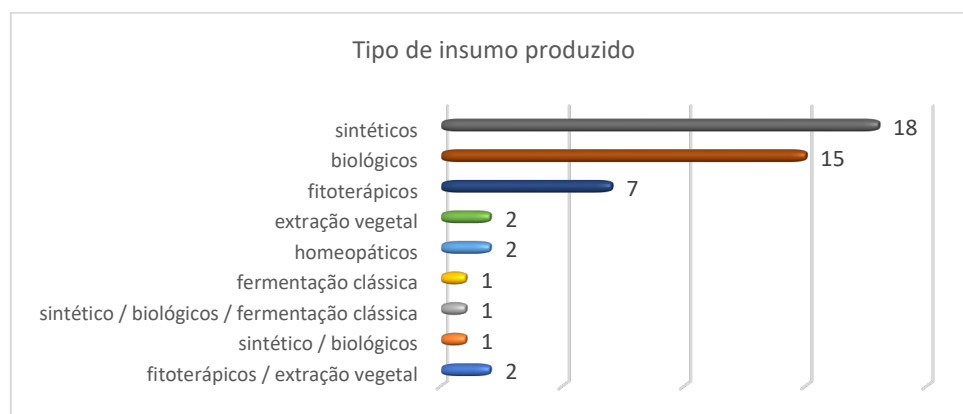


Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa

A Tabela 1 relaciona as empresas brasileiras por classificação de risco (vide item 4), Estado e tipo de insumo produzido.

Tabela 1 - Empresas farmoquímicas brasileiras ativas no momento da elaboração deste relatório. CTO = Condições técnico-operacionais.

Risco	Estado	Empresa	Endereço	Tipo de insumo	IFAs
A	BA	ITF Chemical Ltda	Rua Beta 574 Área Industrial Norte, COPEC, Pólo Petroquímico	sintéticos	cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, risedronato sódico, levofloxacino hemi-hidratado, cloridrato de moxifloxacino, temozolomida, mesilato de doxazosina, succinilato de proteína férrica, pemetrexede, cloridrato de bendamustina, cloridrato de sevelâmer e ácido risedrônico
A	BA	Carbonor	Rua João Ursulo Ribeiro, nº 640 Pólo Petroquímico Camaçari /BA, CEP 42.810-030	sintéticos	bicarbonato de sódio
A	MG	Atina Ativos Naturais	Rua dos Oitis, nº 81, Bairro: Distrito Industrial – Pouso Alegre - CEP: 37.556-836.	extração vegetal / fitoterápicos	Alfa bisobolol/aloë vera
A	MG	Indústria Farmacêutica Catedral Ltda	Rua Hum, 288 - Bairro Nova Pampulha - Cidade Vespasiano/MG	fitoterápicos	Extratos hidroalcoólicos de castanha da índia, catuaba, chá verde, espinheira santa, guaraná e extrato seco de espinheira santa
Paralisada	MG	FUNED	Rua Conde Pereira Carneiro 80, Gameleira, Belo Horizonte	biológicos	imunoglobulinas
B	PI	Anidro do Brasil Extrações S/A	Rua Pilocarpina, nº1000 – Bairro Igarapu – CEP: 64.216-815 Parnaíba	extração vegetal / fitoterápicos	Cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, fitoterápicos (extratos secos e hidroalcoólicos)
C	PR	Adeste Indústria De Produtos Animais Ltda	Estrada HT 005 S/N Galpão 1 – CEP 86.610.000 – Jaguapitã	biológicos	Heparina sódica, sulfato dissódico de condroitina A, heparinóides.
CTO	PR	As Ervas Curam	Rua Eunice Weaver nº 273, Campo Cumprido, Curitiba.	fitoterápicos	Passiflora incarnata, Aesculus hippocastanum e Solidago microglossa
Paralisada	PR	Floraervas Comercial Ltda	Rua Ozorio Strapasson nº 180, Centro Industrial Mauá – Colombo	fitoterápicos	Extratos secos e alcóolicos
B	PR	Laboratório Laecco Cosmiatria Biocelular Ltda..	Rua Pioneiro Miguel Jordão Martines nº 461, Parque Industrial Mário Bulhões da Fonseca, Maringá, Paraná, CEP: 87065-660	sintéticos	gliconato de lítio
A	PR	Phytoplenus Bioativos S. A.	Rua Wanda dos Santos Mullman, nº 1501 – Estância Pinhais	fitoterápicos	Extrato hidroglicólico de calêndula officinalis
A	PR	Prati Donnaduzzi	Rua Mitsugoro Tanaka 145, Centro Indl. Nilton Arruda, Toledo - PR - 85903630	sintéticos	canabidiol

A	PR	Solabia Biotecnológica Ltda	Rua 52001, nº 200, lote 237 C, Gleba Ribeirão Pinguim. Maringá	biológicos	Sulfato de condroitina
B	PR	Sustentec Produtores Associados para Desenvolvimento de Tecnologias Sustentáveis	Perímetro 22, Fazenda Britânia s/nº, Lote Rural 165 B/B, Zona Rural, Pato Bragado	fitoterápicos	tintura de guaco, extrato fluido de guaco, extrato seco de espinheira santa.
B	RJ	Ingredion Brasil Ingredientes Industriais Ltda	Rua Joaquim Lemos, nº 48, Bairro Trindade, São Gonçalo	sintéticos	Glicose e manitol
C	RJ	Instituto Vital Brasil	Rua Maestro José Botelho nº 64, Vital Brazil, Rio de Janeiro	biológicos	imunoglobulinas heterólogas
B	RJ	Lotusfarma Produtos Farmacêuticos	Estrada dos Bandeirantes, nº 3.438 - Jacarepaguá	Fitoterápicos/ homeopáticos	Dinamizados e extratos hidroalcoólicos
B	RJ	Microbiológica Química e Fctá Ltda.	Rua Doutor Nicanor 238, Inhaúma, Rio de Janeiro.	sintéticos	azatioprina, mercaptopurina, talidomida, tioguanina, entecavir e sofosbuvir
Paralisada	RJ	Fundação Ataulpho de Paiva	Avenida Pedro II nº 260/270, São Cristóvão	biológicos	Bacilo de calmette-Guérin – vacina BCG
C	RJ	Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos	Avenida Brasil, N° 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro	biológicos	alfaetopetina; polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo B; vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, para expressão da glicoproteína Spike (S) do vírus SARS-CoV-2; vírus 17DD da febre amarela; vírus atenuado da caxumba (cepa RIT 4385); vírus atenuado do sarampo (cepa Schwarz); e vírus atenuado da rubéola (cepa Wistar RA27/3).
A	RJ	Laboratório Extratos Alergênicos	Avenida Rio Branco 277 Sala 1101 e 1201, Centro, Rio de Janeiro	biológicos	extratos alergênicos

C	RJ	Nortec Química S/A	Rua Dezessete, N° 200 Xerém - ABCD - Distrito Industrial – Mantiquira, Duque de Caxias	sintéticos	aciclovir, benzonidazol, bromazepam, cloridrato de bupivacaína monoidratado, clonazepam, cloridrato de lidocaína monoidratado, cloridrato de mepivacaína, diclofenaco, diclofenaco colestiramina (diclofenaco resinato), diclofenaco dietilamônio, efavirenz, espironolactona, cloridrato de fenilefrina, fenitoína, monoclórato de flurazepam, cloridrato de isometepteno, mucato de isometepteno, lamivudina, lidocaína, midazolam, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam, citrato de orfenadrina, prilocaína, cloridrato de prilocaína, sulfato de pseudoefedrina, zidovudina, tiabendazol, fumarato de tenofovir desoproxila, diazepam, haloperidol, hemifumarato de quetiapina, bupivacaína, sulfato de atazanavir, sulfato de efedrina, cloridrato de pseudoefedrina e dicloridrato de pramipexol.
A	RJ	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	Estrada dos Bandeirantes, n° 2400, Jacarepaguá, Rio de Janeiro	biológicos	colagenase
A	RJ	FDA Allergenic Laboratórios de Formulações Especiais Ltda	Rua da Abolição, nº 413, Abolição, Rio de Janeiro-RJ CEP: 20755-170.	biológicos	Extratos alergênicos
A	RS	Geyer Medicamentos S.A.	Rua Pelotas, 320 Bairro Floresta, Porto Alegre	biológicos	Bacillus cereus
B	RS	Kin Master produtos Químicos Ltda (duas plantas)	Rua Miguel Vargas, 595 Bairro Boqueirão, Passo Fundo	biológicos	heparina sódica bovina, heparina sódica suína, mesoglicano, polissulfato de mucopolissacarídeo, sulfato de condroitina e sulodexida
A	SC	Buschle & Lepper S/A	Rua da Salina, n° 385, Bairro Salina, Balneário Barra do Sul	sintéticos	nsumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) obtido(s) por síntese química: carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio.
A	SC	Cartibrás Beneficiadora de Produtos Animais Ltda	Rua Natal Braghini 975, Centro, Iomerê	biológicos	sulfato de condroitina.
B	SC	Laboratório Catarinense Ltda	Rua Dr. Colin, 1053, Joinville – CEP 89204001	fitoterápicos	Extratos fitoterápicos hidroalcoólicos e secos.
A	SP	Ajinomoto do Brasil Indústria e Comércio de Alimentos Ltda.	Rodovia Anhanguera, Km-131, S/N, Jaguari, Limeira, CEP: 13480-970	fermentação clássica	L-glutamina e L- isoleucina
B	SP	Alpha BR Produtos Químicos Ltda	Rua do Matão, Travessa R Nº 400, Módulo 14B, 2º Andar, Cidade Universitária, São Paulo, CEP: 05508-090	sintéticos	citrato de fentanila, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam e midazolam

A	SP	Antibióticos do Brasil Ltda	Rodovia Professor Zeferino Vaz, Km 135, SP-332, Itapavussu, Município: Cosmópolis - CEP: 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese (classe cefalosporínicos): ceftazidima pentaidratada (etapas de esterilização e tamponamento e cefalotina sódica, ceftriaxona dissódica hemieptaidratada (etapas de esterilização).
A	SP	Apsen Farmacêutica	Rua La Paz, nº 37/67 Santo Amaro, São Paulo - CEP: 04755-020	biológicos	hialuronidase
CTO	SP	Blau Farmacêutica S.A.	Rodovia Raposo Tavares 2.833, Km 30,5, unidade III, prédio P400, Cotia - CEP: 06705-030	biológicos	alfaepoetina, filgrastim, pegfilgrastim e somatropina
C	SP	Brazinco Indústria de Pigmentos Ltda	Rua Capitão Ferraiuolo, 648 - Vila Invernada	sintéticos	Óxido de zinco
A	SP	CAQ Casa da Química Indústria e Comércio Ltda.	Rua Álvares Cabral Nº: 693, Vila Conceição, Município: Diadema - CEP: 09981-030	sintéticos	Acetato de sódio tri-hidratado, fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico anidro, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, sulfato de cálcio di-hidratado, sulfato de zinco monoidratado, sulfato de zinco heptaidratado, sulfato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, monoidratado, cloreto de sódio di-hidratado, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio solução 50%, lactato de sódio solução 50%, fosfato de sódio bibásico heptaidratado, nitrato de potássio, sulfato de alumínio e potássio (ALÚMEN), sulfato de magnésio monoidratado, vaselina sólida. Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química (etapas de purificação): Ácido cítrico monoidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, fluoreto de sódio, sulfato de magnésio heptaidratado, ácido benzoico, ácido bórico, bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio anidro, óxido de zinco micronizado, óxido de zinco, sulfato de amônio, sulfato de ferro(oso) heptaidratado.

B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	Rodovia Itapira - Lindóia Km 14, Ponte Preta, Município: Itapira - CEP: 13974-900.	sintético / biológicos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: ácido zoledrônico monoidratado, cabergolina, citrato de fentanila, citrato de sufentanila, cloridrato de alfentanila monoidratada, cloridrato de petidina, cloridrato de dextrocetamina, cloridrato de remifentanila, carbonato de lodenafila, cloridrato de levobupivacaína, cloridrato de dextrobupivacaína, cloridrato de ropivacaína, clozapina, dantroleno sódico hemiepitaidratado, decanoato de haloperidol, droperidol, efavirenz, enantato de flufenazina, etomidato, fentanila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de quetiapina, lactato de biperideno, lamivudina, leflunomida, mesilato de imatinibe, olanzapina, ritonavir, riluzol, saquinavir, sevoflurano, zidovudina, bortezomibe, tetracaína, cloridrato de levomepromazina, anastrozol, temozolomida. IFA biológico: colagenase e somatropina.
A	SP	CYG Biotech Química e Farmacêutica Ltda	Rua Hermínio de Mello, 311 - Distrito Industrial Domingos Giomi, Indaiatuba - CEP: 13.347-330	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: lamivudina (etapas de purificação), carbonato de lítio e fumarato de tenofovir desoproxila.
C	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	Av. das Nações Unidas, nº 22.532, bloco 2 – Vila Almeida, São Paulo - CEP: 04795-000	biológicos	filgrastim
B	SP	Farmácia e Laboratório Homeopático Almeida Prado Ltda	Praça Benedito Calixto No. 129 133, Cerqueira Cesar, São Paulo - CEP: 05.406-040	homeopáticos	tinturas homeopáticas
C	SP	Formil Química Ltda	Estrada Velha de Itu, 800, Sítio Pedra Rachada, Jandira - CEP: 06622-480	sintéticos	insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: alprazolam, bromazepam, carbonato de lítio, cilostazol, cloridrato de midazolam, dapaconazol, flumazenil, hemitartrato de zolpidem, midazolam, nitrato de isoconazol, nitrato de miconazol, tartarato de ácido gamaminobutírico monoidratado e tosilato de dapaconazol (obtidos por síntese química) e albendazol (etapa de purificação).
A	SP	G Nutra Indústria e Comércio de Produtos Alimentícios e Nutricionais Ltda	Rodovia Eduardo Zuccari Nº 00 Km. 21,5, Botucatu - CEP: 18603-970	fitoterápicos	Cordia verbenacea DC e Passiflora incarnata (extrato seco)

B	SP	Globe Química S/A	Rodovia SP 332 Km 138-Portão A Parte - Itapavussu, Cosmópolis - CEP: 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: capecitabina, cloridrato de amiodarona, cloridrato de propranolol, cloridrato de sibutramina monohidratado, diazepam, ganciclovir sódico, tartarato de rivastigmina, hidroxíureia, L-carbocisteína, mesilato de imatinibe, micofenolato de sódio, topiramato, carbonato de lítio, efavirenz, lamivudina, zidovudina. clozapina, olanzapina (etapas de micronização).
B	SP	H & N Homeopatia e Produtos Naturais	Rua Dr. Cesar 212 Fundos,, Santana, São Paulo – 02013-000	homeopáticos	Tinturas homeopáticas
B	SP	Instituto Butantan	Avenida Vital Brasil Nº 1500, Butantã (prédio 41), São Paulo - CEP: 05503-900	biológicos	imunoglobulinas heterólogas, DEN1-D-30, DEN2/4-D-30, DEN3-D-30/31 e DEN4-D-30, cepa influenza tipo A (H1N1), cepa influenza tipo A (H3N2) e cepa influenza tipo B
B	SP	IQT - Indústrias Químicas Taubaté	Rua Irmãos Albernaz Nº 300, Logradouro, Vila Costa Taubaté	sintéticos	Nitrato de Propatila
A	SP	Libbs Farmacêutica Ltda	Avenida Dona Cesaria Camargo de Oliveira, 633, Jardim Vista Alegre, Embu das Artes - CEP: 06807-320	sintético / biológicos / fermentação clássica	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese: gestodeno e estradiol. - Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química cloridrato de amiodarona, bromoprida, cilostazol, cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, desogestrel, nitrendipino, succinato de sumatriptana, etinilestradiol, tibolona e ácido zoledrônico monoidratado. IFA biológico: rituximabe
A	SP	Queluz Química Ltda	Corifeu de Azevedo Marques n 460, Bairro Palha, Queluz, CEP 12800-000	sintéticos	hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio.
CTO	SP	Sanrisil S/A Indústria e Comércio	Estrada do Bonsucesso, nº 1973 - Bairro do Rio Abaixo – Itaquaquetuba / SP – CEP 08579-000	extração vegetal / fitoterápicos	IFAs fitoterápicos, rutina e quercetina
A	SP	Sourcotech Química Ltda	Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias Nº. 3430, Água Preta, Pindamonhangaba-CEP: 12402-020	extração vegetal	nitrato de pilocarpina e cloridrato de pilocarpina
A	SP	Weleda do Brasil Laboratórios e Farmácia Ltda	R. BRIG. Henrique Fontenelle nº 33, Logradouro, PQ. São Domingos, São Paulo - 05125-000	fitoterápicos	bryophyllum calycinum (granulado em lactose 50%)

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 abaixo apresenta o número de inspeções realizadas desde 2015, em farmoquímicas nacionais.

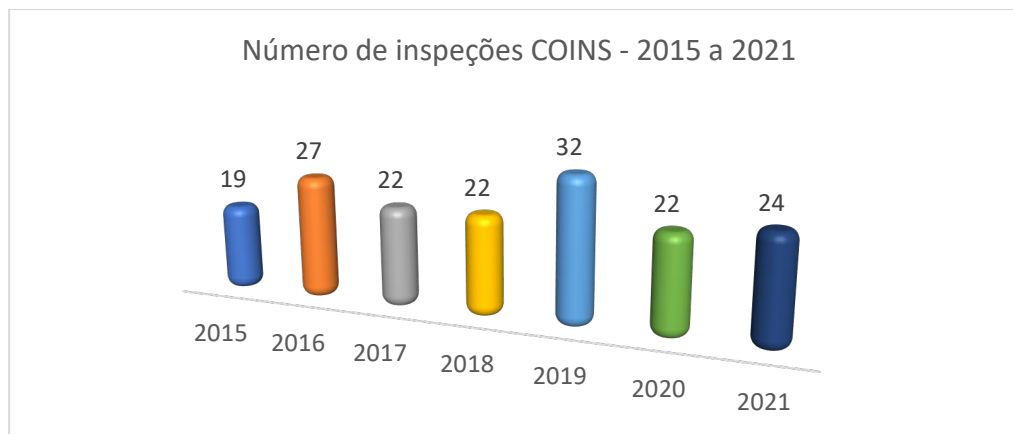


Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2021.

A pandemia de Covid-19 foi decretada em fevereiro de 2020 pela OMS. Dessa forma, das 22 inspeções realizadas em 2020, 14 foram remotas. Com a diminuição dos casos registrados as inspeções retornaram a ser presenciais em novembro.

Entretanto houve agravamento da pandemia com novas variações do vírus, voltando ao estado de maior atenção. Dessa forma, das 25 inspeções ocorridas em 2021, 20 foram remotas, aumentando de 63% para 80 % o número de inspeções remotas.

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 (2021):

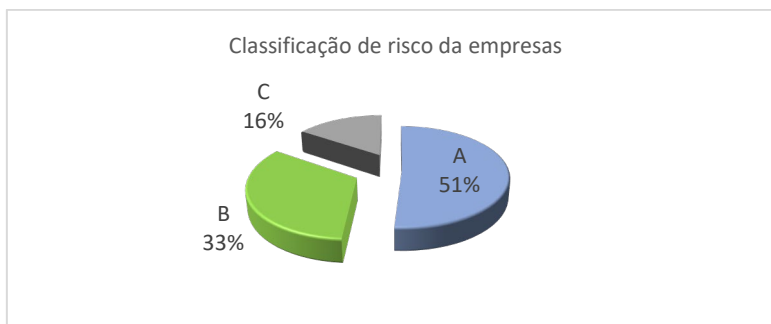


Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.

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.

Com o passar dos anos a classificação A (inspeções de 24 a 36 meses) tem sido incrementada, a classificação B mantida estável e a C sofreu diminuição. Essa situação demonstra melhoria das empresas considerando que elas mantêm efetivas as boas práticas sem necessidade de monitoramento mais amíúde por parte dos órgãos de vigilância sanitária, refletindo que as medidas adotadas pelo SNVS em termos de regulação, orientação e procedimentos têm sido satisfatórias.

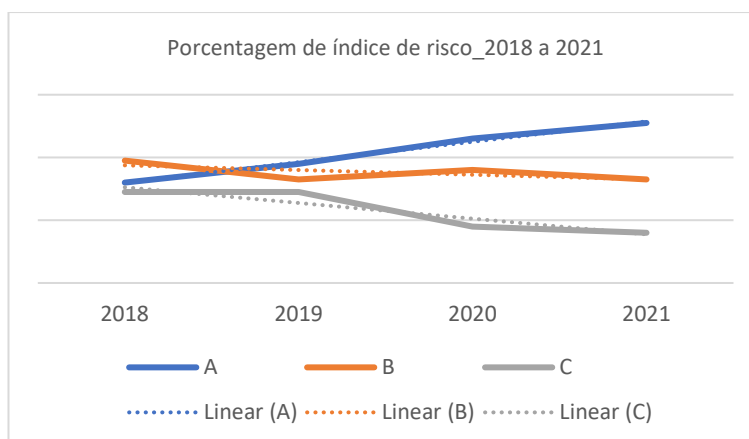


Figura 3. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2021.

Avaliou-se ainda se essa tendência linear se manteria por tipo de IFAS produzidos. O corte para a avaliação envolveu os anos de 2020 e 2021, conforme gráficos abaixo:

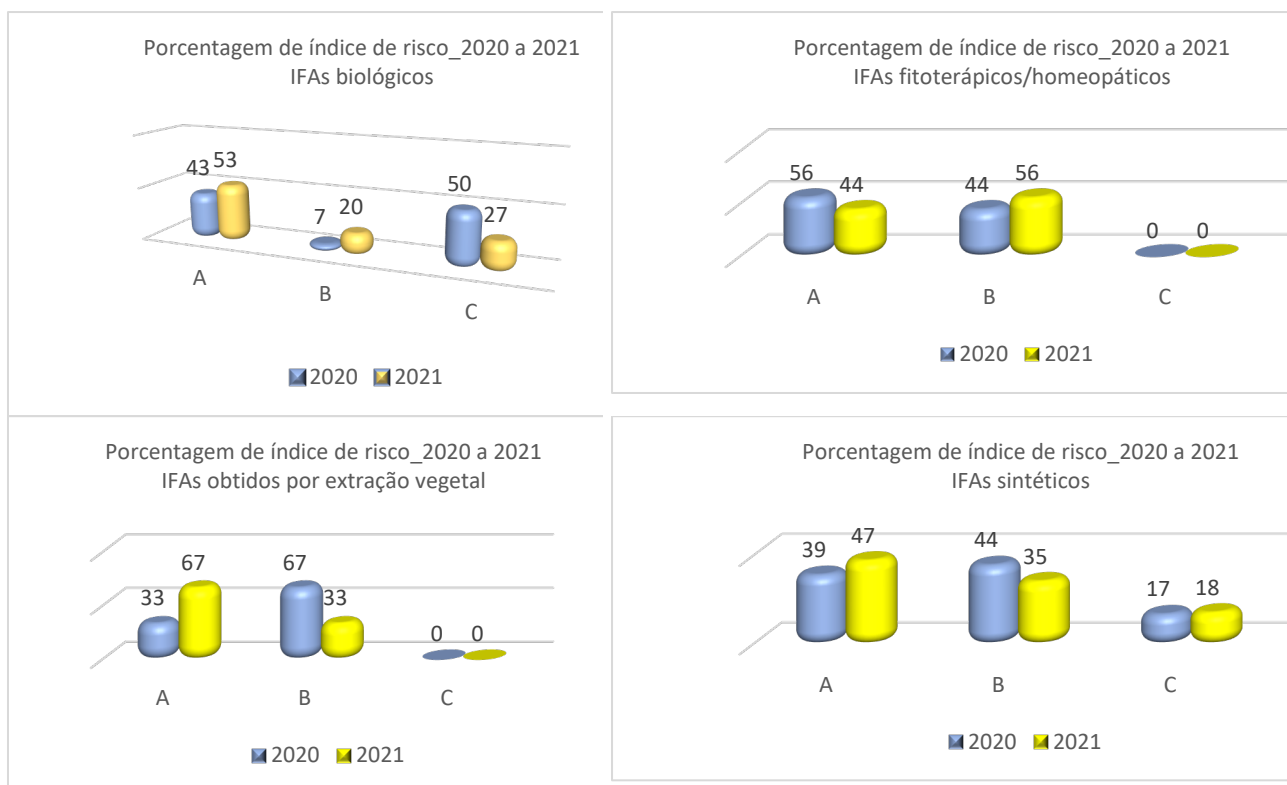


Gráfico 4. Porcentagem de índice de risco_2020 a 2021

Percebe-se que, de forma geral, os fabricantes de todas as formas de obtenção de IFAs evoluíram na classificação A, acompanhando a tendência linear do gráfico geral. No caso dos fitoterápicos, por serem produtos de baixo risco sanitário, nenhuma empresa foi classificada como C. Da mesma forma as farmoquímicas que executam extração vegetal não tiveram essa classificação.

No caso de empresas fabricantes de biológicos houve um decréscimo notável de aproximadamente 50% em relação à classificação C, enquanto as fabricantes de sintéticos manteve a porcentagem.

Esses resultados expressam de forma óbvia a relação direta da avaliação de risco com a complexidade da empresa e do tipo de IFA fabricado, direcionando recursos para um monitoramento mais inteligente, em busca de respostas ágeis à sociedade, sem prejuízo da qualidade da avaliação técnica. Entretanto, uma vez que a seleção amostral foi de apenas dois anos e num período atípico (pandemia) mais dados são necessários para uma conclusão robusta.

5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

5.1. Linha do tempo

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 que impactaram nas boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos desde 2005 (ano da criação do programa de insumos farmacêuticos, pela Anvisa).

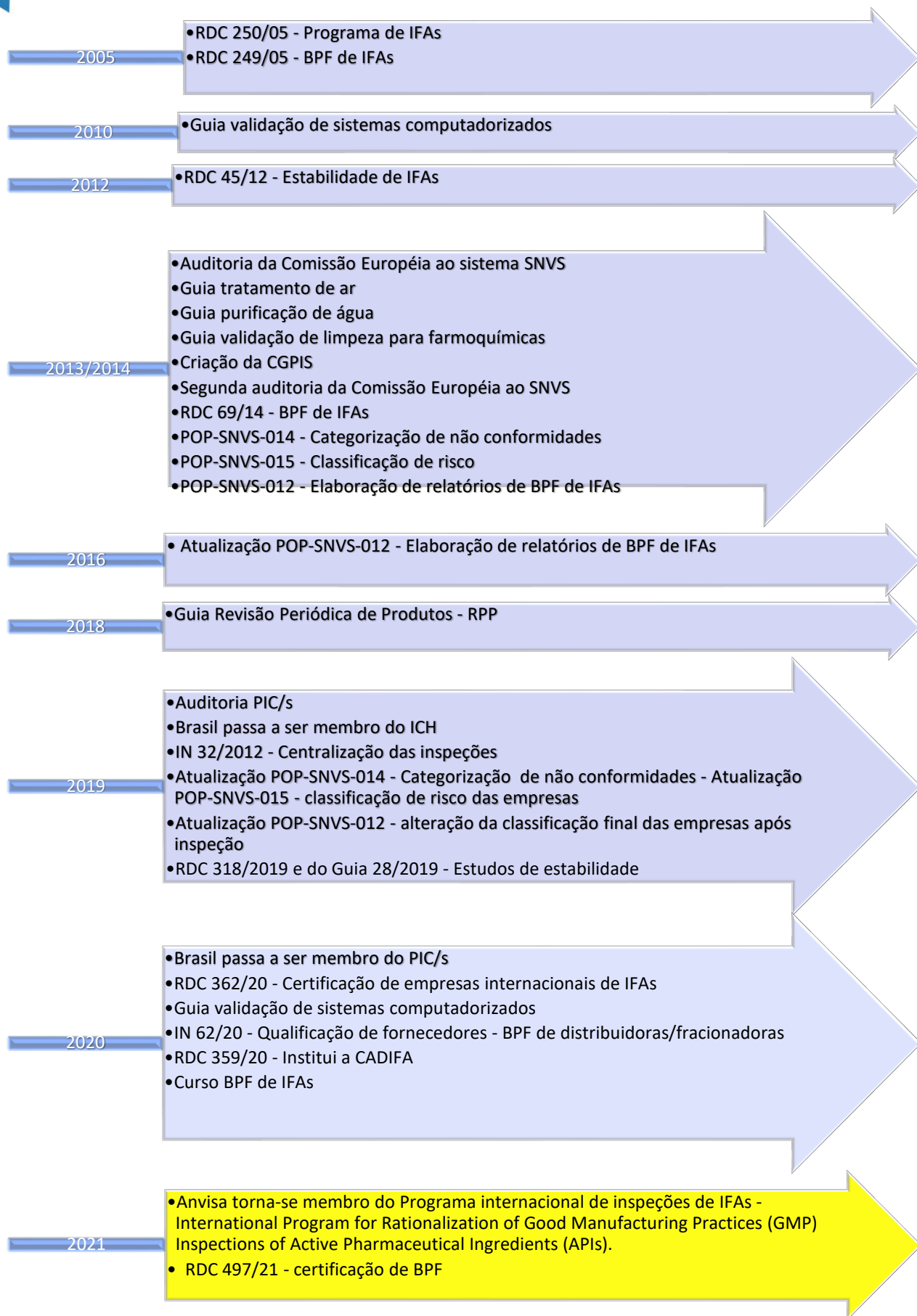


Figura 4. Linha de tempo dos principais eventos relacionados às BPF de IFA.

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. No momento esses guias estão em novas versões, considerando a publicação da RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que possui novas diretrizes em relação às revisões periódicas de medicamentos.

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 (procedimentos SNVS 014 e 015).

- 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.

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 Europeia de participar de todas as inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de IFAs.

Em 2020 houve a atualização do guia de validação de sistemas computadorizados, harmonizando como o GAMP 05. Os outros eventos foram mais relacionados às inspeções internacionais.

Em 2021 Anvisa foi aceita no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) - International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).

Com isso, o Brasil passa a integrar um grupo formado por diversos países que atuam de forma articulada para a realização de inspeções e o compartilhamento de informações.

A adesão como membro do programa fortalece a cooperação já existente entre as agências, com o reconhecimento da Anvisa como participante ativo, contribuindo para o aprimoramento e a racionalização internacional das inspeções de boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos.

Como membro efetivo do API Cluster, será possível maior troca de informação entre os órgãos reguladores, com consequente melhora na capacidade de inspeção dos participantes, permitindo que mais locais sejam monitorados e reduzindo a duplicidade de ações.

Além do Brasil, as autoridades membros participantes são as seguintes:

- França (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé - ANSM).
- Dinamarca (The Danish Medicines Agency - DKMA).
- Irlanda (Health Products Regulatory Authority - HPRA).
- Itália (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA).
- Reino Unido (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA).
- The European Directorate of the Quality of Medicines and Healthcare - EDQM.
- Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA).
- Austrália (Therapeutic Goods Administration - TGA).
- Canadá (Health Canada).
- Japão (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA).
- Organização Mundial da Saúde (OMS).

Em 2021 ainda foi publicada a RDC Nº 497, de 20 de maio de 2021, que dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. A RDC formaliza o fim da condição de “em exigência” para a certificação das empresas.

5.2. Inspeções

Com as inspeções sendo realizadas utilizando-se a nova forma de classificação das empresas (SAI, AVI e AOD), o resultado das inspeções passou a ser mais focado no produto do que na empresa de uma forma geral. Esta alteração foi efetuada por não ter sido evidenciado nenhum ganho sanitário utilizando a classificação de satisfatório/insatisfatória/exigência, uma vez que algumas empresas mantinham condição de “exigência” em todas as inspeções sem o esforço de adequação às BPF.

O uso da nova classificação foi iniciado no final de 2019. O gráfico abaixo mostra os resultados das inspeções desde então, por ano e o gráfico em pizza todos os resultados obtidos de todas as empresas.

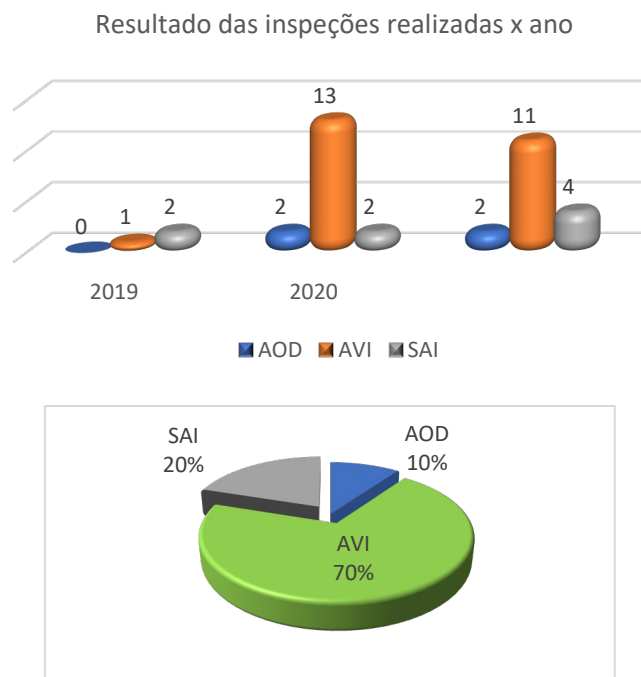


Gráfico 5. Resultado das inspeções.

A maioria dos resultados foi de AVI, o que indica de forma positiva que as empresas estão tomando as ações necessárias de forma voluntária, entretanto indica que ações deviam ser tomadas e o sistema da qualidade da empresa não foi capaz de detectar.

Até o momento não é possível tomar conclusões sobre a eficiência desta nova classificação uma vez que não há substrato suficiente para inferir sobre tendências. Portanto as inspeções permanecerão sendo monitoradas de forma que indicadores possam ser melhor definidos para auxílio em tomada de decisões.

Em relação às não conformidades, quando separadas por capítulo da RDC 69/14, temos a seguinte relação porcentual no ano de 2021:

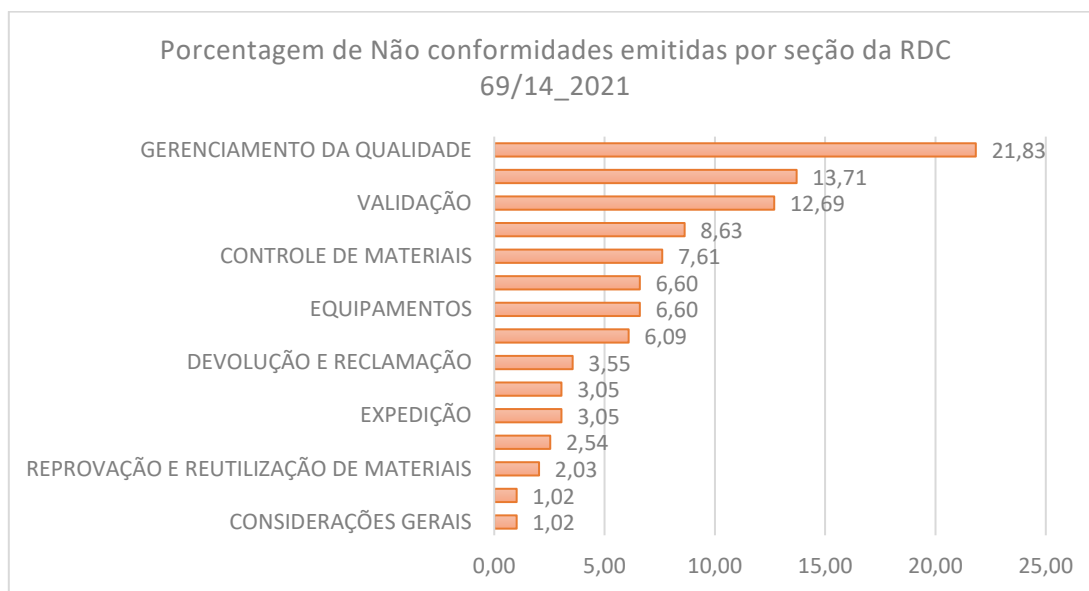


Gráfico 6. Porcentagem de não conformidades_2021

Onde pode ser verificado que quase um quarto das não conformidades estão pontuadas no capítulo de gerenciamento da qualidade. Este fato é esperado visto ser um setor que é transversal a todos os setores das empresas. O que conseqüentemente faz o segundo lugar das não conformidades estarem em “Documentação e Registros”, seguido de “Validação” e “Laboratório de controle de qualidade”. Esta proporção permaneceu a equivalente aos anos anteriores.

Quando os artigos são avaliados individualmente, pode-se inferir que os assuntos em que são observadas mais dificuldades nas boas práticas de fabricação são os mostrados no gráfico a seguir:



Gráfico 7. Não conformidades mais registradas nas inspeções_2021.

Todos os assuntos discriminados estão relacionados de forma direta ou indireta ao gerenciamento da qualidade, principalmente de forma conceitual, onde as não conformidades observadas são mais originadas do equívoco conceitual do que a ausência da atividade.

No caso do assunto mais pontuado “Atividades de validação”, o artigo mais registrado foi: *Art. 241° O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando os resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações*, que possui relação direta com o segundo assunto mais pontuado, visto os relatórios de validação não possuírem interpretações robustas dos dados coletados durante as atividades de validação.

No caso de “Desvios, investigações e CAPA” os inspetores têm observado que o grande problema é conceitual. As empresas possuem conceitos equivocados do que são ações corretivas, preventivas e de correção, além do conceito de causa raiz. Essa deficiência leva fatalmente a investigações de desvios não embasadas com conclusões que não satisfazem ao propósito. Além de não terem institucionalizado, em seus sistemas da qualidade, ferramentas de risco que auxiliem no processo como um todo.

A integridade de dados, apesar de ser inerente às boas práticas, também tem sido bastante pontuada, especialmente em relação à rastreabilidade aos dados brutos. Sendo a evidência mais verificada nas inspeções, a ausência de registros, seja do controle de qualidade, da produção ou mesmo das atividades de garantia da qualidade.

No caso de qualificação e calibração os itens mais pontuados são referentes à ausência da atividade.

Para revisão da qualidade, praticamente quase todas as deficiências estão relacionadas a interpretação dos dados e aplicação de ferramentas estatísticas, não possibilitando a conclusão sobre tendências e/ou consistência dos processos.

Por fim, ausência de gerenciamento de mudanças, deficiência sempre bastante pontuada em todos os anos, e as atividades de amostragem completam os problemas mais encontrados nas inspeções.

No geral, os assuntos são transversais revelando a dificuldade de o setor regulado de verificar a consistência do processo de produção e a necessidade de revalidação; determinar a necessidade de fazer mudanças; identificar e eliminar a causa de um desvio ou potencial desvio ou situação indesejada (ações corretivas e preventivas).

Por fim, o ano de 2021 foi um ano marcado pela pandemia, quando várias atividades tiveram que ser canceladas/postergadas. Dessa forma revisamos as ações previstas para o ano de 2021:

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

Item discutido em treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020. Há novo treinamento previsto para o ano de 2022, onde sugere-se a manutenção do tema.

- b. Treinamentos para o inspetorado relativos ao guia de OOS publicado e gerenciamento de amostras de retenção (proposta desde 2019).**

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

- c. Treinamentos para o inspetorado relativos ao hot topic “nitrosaminas”, como avaliar numa inspeção.**

Há novo treinamento previsto para o ano de 2022, onde sugere-se a inclusão do tema.

- d. Elaboração de guia de gerenciamento de controle de mudanças (proposta desde 2019).**

No ano de 2021 não houve iniciativa com relação a esta proposta. Mantem-se como ação proposta.

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

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

f. Treinamento do inspetorado em avaliar programa de qualificação de fornecedores de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (proposta desde 2019).

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

g. Elaboração de guia de gerenciamento de desvios.

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

5.2.1. Criticidade das não conformidades.

Com a publicação do POP-O-SNVS-014, a categorização das não conformidades passou a ser mandatória, 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 86 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.

No ano de 2021 foram registradas 4% das não conformidades como críticas, 48% maiores e 48% menores, o que indica um alto teor de não conformidades com impacto na qualidade do produto.

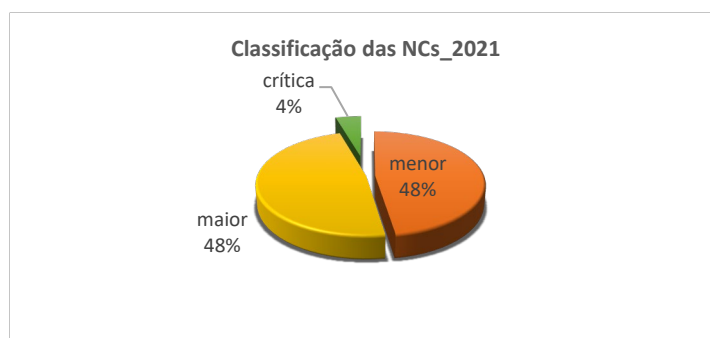


Gráfico 8. Classificação de NC_2021.

6. EMPRESAS

Item restrito.

7. INSPETORES

Item restrito.

8. MUDANÇAS

8.1. Avaliação das mudanças do ano anterior.

No ano de 2020 houve as seguintes mudanças:

- Brasil passa a ser membro do PIC/s
- RDC 362/20 - Certificação de empresas internacionais de IFAs
- Publicação do guia de validação de sistemas computadorizados
- IN 62/20 - Qualificação de fornecedores - BPF de distribuidoras/fracionadoras
- RDC 359/20 - Institui a CADIFA
- Curso BPF de IFAs

Essas mudanças não geraram, até o momento, impacto nas inspeções nacionais. Espera-se que o guia de validação de sistemas computadorizados auxilie as empresas.

9. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS

Devido a alteração de classificação das empresas esse item será reavaliado no próximo ano.

10. 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, não foram abertos desvios. Os possíveis impactos que a pandemia poderia causar não foram sentidos nas inspeções nacionais, visto terem sido realizadas de forma remota.

11. 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.

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.

Com a harmonização dos procedimentos operacionais e o acompanhamento de 100% das inspeções pela Anvisa, somente a partir de 2015 conseguiu-se avaliar tendências. Com a nova forma de classificação das inspeções implementada, para SAI, AVI e AOD, ainda não foi possível verificar o impacto desta alteração. Uma vez que há apenas dois anos que essa classificação foi adotada. Mas melhorias já foram identificadas e discutidas em nível tripartite. Entretanto foi possível observar uma tendência clara quanto à diminuição de empresas classificadas como "C" (classificação de risco) significando menores esforços por parte do SNVS no monitoramento das empresas, situação almejada pelo Sistema. Algumas avaliações não foram possíveis devido à situação de pandemia que perdurou em todo o ano de 2021.

Quanto à entrada da Anvisa no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação, este é mais um passo nos esforços do órgão para a convergência regulatória internacional, assim como a recente admissão no Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S) e a racionalização da força de trabalho em busca de respostas ágeis à sociedade, sem prejuízo da qualidade da avaliação técnica. A admissão mostra também o fortalecimento e o reconhecimento internacional do trabalho da Agência na área de inspeções sanitárias.