



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANDREA RENATA CORNELIO GEYER

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL:  
ESTABELECIMENTO, SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS

BRASÍLIA

2019

ANDREA RENATA CORNELIO GEYER

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL:  
ESTABELECIMENTO, SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Dâmaris Silveira.

BRASÍLIA

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

GEYER, Andrea Renata Cornelio

Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no Brasil: Estabelecimento, Situação Atual e Desafios / Andrea Renata Cornelio Geyer, Brasília, 2019, 204p.

Orientador: Dâmaris Silveira

1. Boas Práticas de Fabricação; 2. Medicamentos; 3. Qualidade; 4. Vigilância Sanitária; 5. Inspeção

Andrea Renata Cornelio Geyer

**BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL:  
ESTABELECIMENTO, SITUAÇÃO ATUAL E DESAFIOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Fármacos, medicamentos e cosméticos.

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento e qualidade de produtos e serviços farmacêuticos.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dra. Dâmaris Silveira (presidente) - Universidade de Brasília – UnB

---

Prof. Dr. Mauricio Homem De Mello - Universidade de Brasília – UnB

---

Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

---

Dra. Maria Augusta Carvalho Rodrigues - Agência Nacional de Vigilância Sanitária –  
Anvisa

---

Prof. Dra. Pérola De Oliveira Magalhães Dias Batista (suplente) - Universidade de Brasília – UnB

*Dedico este trabalho aos meus filhos, Beatriz e Gabriel, que me inspiram todos os dias a continuar trabalhando pela garantia da qualidade dos medicamentos no Brasil.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, que me deram a oportunidade da educação e me estimularam a sempre buscar mais conhecimento.

Ao meu marido, Augusto, pelo amor, companheirismo, compreensão, paciência e apoio para que fosse possível a concretização deste trabalho.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio institucional e recepção das propostas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Dâmaris Silveira, pela confiança e compartilhamento do conhecimento durante todas as etapas desse estudo.

Aos colegas e amigos da Anvisa, Varley, Jacqueline, Rosimeire, Nélío e Júlia, que de alguma forma contribuíram para a execução desse trabalho.

A todos os colegas inspetores do SNVS, que, apesar de todas as dificuldades, continuam acreditando nesse trabalho fundamental para assegurar medicamentos de qualidade à população brasileira.

*“A menos que modifiquemos nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”  
(Albert Einstein)*

## RESUMO

GEYER, Andrea Renata Cornelio. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no Brasil: Estabelecimento, Situação Atual e Desafios**. Brasília, 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

Assegurar medicamentos de qualidade apropriada à população é um dos maiores desafios das autoridades sanitárias. A conformidade às normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) é essencial para atingir esse objetivo, sendo que o seu descumprimento pode resultar em medicamentos de qualidade inferior, comprometendo a segurança e a eficácia do tratamento. Inspeções sanitárias são realizadas rotineiramente nos fabricantes de medicamentos para verificação da adesão aos princípios de BPF. Esta tese buscou avaliar os resultados e as principais não conformidades encontradas em inspeções realizadas de 2015 a 2017 pelas autoridades brasileiras nos fabricantes nacionais e internacionais de medicamentos, comparando-os com dados divulgados por agências internacionais e avaliando a necessidade de revisão do regulamento brasileiro de BPF. Foi verificado que as empresas nacionais apresentaram um número proporcionalmente maior de resultados insatisfatórios e não conformidades críticas quando comparado às empresas internacionais inspecionadas. Nos dois casos, as não conformidades mais frequentes estavam relacionadas à validação e qualificação. Entretanto, acredita-se que, no Brasil, esses descumprimentos foram motivados pelo estabelecimento tardio dos requisitos de validação, enquanto empresas internacionais estão em fase de implementação do novo modelo de validação de processo. A globalização do mercado farmacêutico apresenta-se como um grande desafio para as autoridades reguladoras de medicamentos. Nesse contexto, foi verificado que no Brasil são fabricados mais medicamentos de baixa complexidade enquanto são importados produtos de tecnologia de fabricação complexa. Foi observado que a regulamentação brasileira encontra-se desatualizada em relação às diretrizes internacionais e, em muitos casos, esta defasagem pode dificultar o crescimento da indústria farmacêutica no Brasil. Além disso, foi constatado que o Brasil precisa adotar mecanismos de responsabilização adequados para que as normas de BPF sejam efetivamente

cumpridas e evitem danos graves à saúde pública, causados por medicamentos de qualidade inferior no mercado brasileiro.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação; Medicamentos; Qualidade; Vigilância Sanitária; Inspeção

## ABSTRACT

GEYER, Andrea Renata Cornelio. **Good Manufacturing Practices of Medicines in Brazil: Establishment, Current Situation and Challenges.** Brasília, 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

Ensuring medicines of appropriate quality to the population is one of the greatest challenges for health authorities. Compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) standards is essential to achieve this goal, and failure to comply can result in substandard medicines, compromising the safety and efficacy of treatment. Sanitary inspections are routinely carried out at the manufacturers of medicines to verify adherence to GMP principles. This thesis aimed to evaluate the results and the main nonconformities found in inspections carried out from 2015 to 2017 by the Brazilian authorities in the national and international manufacturers of medicines, comparing them with data released by international agencies and evaluating the need to revise the Brazilian GMP regulation. It was verified that national companies presented a proportionally greater number of unsatisfactory results and critical nonconformities when compared to the international companies inspected. In both cases, the most frequent nonconformities were related to validation and qualification. However, it is believed that, in Brazil, these non-compliances were motivated by the late establishment of validation requirements, while international companies are in the process of implementing the new process validation model. The globalization of the pharmaceutical market presents itself as a major challenge for drug regulatory authorities. In this context, it was verified that more medicines of low complexity are manufactured in Brazil, while products of complex technology are imported. It was observed that Brazilian regulations are outdated in relation to international guidelines and, in many cases, this gap may difficult the growth of the pharmaceutical industry in Brazil. In addition, it was found that Brazil needs to adopt adequate enforcement mechanisms to ensure effectively GMP compliance to prevent serious public health damage caused by substandard medicines in the Brazilian market.

Keywords: Good Manufacturing Practices; Medicines; Drugs; Quality; Sanitary Surveillance; Inspection

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Classificação utilizada pela Organização Mundial da Saúde para vigilância e monitoramento da qualidade de medicamentos.....25
- Figura 2. Histórico dos acidentes relacionados à fabricação de medicamentos e evolução das Boas Práticas de Fabricação no Brasil e no mundo.....41
- Figura 3. Determinação do índice de risco do estabelecimento.....70
- Figura 4. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada durante as inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.....72
- Figura 5. Número de inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017 por Unidade da Federação e respectiva porcentagem da situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada.....73
- Figura 6. Número de inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, por linha de produção e respectiva porcentagem da situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada.....74
- Figura 7. Evolução do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por parte das fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017.....75
- Figura 8. Distribuição das não conformidades encontradas nas inspeções de fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017.....76
- Figura 9. Porcentagem das inspeções de Boas Práticas de fabricação de medicamentos realizadas no Brasil de 2015 a 2017 que apontaram pelo menos uma não conformidade para a respectiva categoria.....76
- Figura 10. Porcentagem de inspeções em empresas fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017 que verificaram pelo menos um descumprimento em cada um dos temas das Boas Práticas de Fabricação.....80
- Figura 11. Proporção de não conformidades encontradas em cada tema das BPF para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017 (n=2681).....81
- Figura 12. Proporção de não conformidades encontradas dentro do tema Qualificação e Validação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.....82

Figura 13. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Documentação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.....	83
Figura 14. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Instalações para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.....	84
Figura 15. Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados pelo SNVS de 2015 a 2017. A: índice de risco baixo; B: índice de risco médio; C: índice de risco alto. ....	95
Figura 16. Número de empresas, por país, para as quais foi solicitada certificação internacional de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos em 3 anos (2015 a 2017). ....	97
Figura 17. Quantidade de inspeções internacionais de fabricantes de medicamentos realizadas pela Anvisa por país em 3 anos (2015 a 2017).....	98
Figura 18. Situação de atendimento às BPF encontrada durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. ....	101
Figura 19. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada por país durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Países onde menos que 10 inspeções foram realizadas foram agrupados como outros. ....	103
Figura 20. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação por linha de produção, durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.....	109
Figura 21. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, para empresas internacionais inspecionadas pela primeira vez ou inspecionadas anteriormente .....	110
Figura 22. Situação de cumprimento de BPF por ano encontrada nas inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa 2015 a 2017.....	111
Figura 23. Empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas de 2015 a 2017 que apresentaram pelo menos uma não conformidade para a respectiva categoria. ....	112
Figura 24. Categorização das não conformidades observadas durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de 2015 a 2017.....	112

Figura 25. Inspeções internacionais em fabricantes de medicamentos realizadas de 2015 a 2017 que identificaram pelo menos uma não conformidade em cada um dos temas de Boas Práticas de Fabricação. ....	119
Figura 26. Proporção de não conformidades encontradas em cada tema das Boas Práticas de Fabricação para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas de 2015 a 2017. ....	120
Figura 27. Proporção de não conformidades encontradas dentro do tema Qualificação e Validação para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas pela Anvisa de 2015 a 2017. ....	122
Figura 28. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Instalações para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas pela Anvisa de 2015 a 2017. ....	123
Figura 29. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Documentação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017. ....	124
Figura 30. Índice de risco dos estabelecimentos internacionais inspecionados pela Anvisa de 2015 a 2017. A: índice de risco baixo; B: índice de risco médio; C: índice de risco alto. ....	136

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções nacionais.....77
- Tabela 2. Dez artigos mais citados durante as inspeções nacionais realizadas no período de 2015 a 2017. ....85
- Tabela 3. Situação de empresas estrangeiras cadastradas na Anvisa quanto a certificação de Boas Práticas de Fabricação e inspeções realizadas, no período entre 2015 e 2017. ....99
- Tabela 4. Inspeções, por país, e respectivas conclusões com relação às Boas Práticas de Fabricação (2015-2017). .... 101
- Tabela 5. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções internacionais.....116
- Tabela 6. Dez artigos mais citados durante as inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa no período de 2015 a 2017. ....124

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1. Comparação da norma de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos vigente no Brasil, referência internacional e suas atualizações. .... 152
- Quadro 2. Comparação entre as diretrizes do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), Organização Mundial da Saúde e norma de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos vigente no Brasil. .... 154

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	<i>Allowable Daily Exposure</i> (Exposição diária permitida)
Anmat	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i> (Argentina)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARN	Autoridade Reguladora Nacional
Art	Artigo
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BPD	Boas Práticas de Distribuição
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAPA	<i>Corrective actions and/or preventive actions</i> (Ações corretivas e/ou preventivas)
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CECMED	<i>Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos</i> (Cuba)
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Controls</i> (Química, Fabricação e Controles)
COFEPRIS	<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</i> (México)
CTD	<i>Common Technical Document</i> (Documentos Técnicos Comuns)
DataSUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DOU	Diário Oficial da União
EEE	Espaço Econômico Europeu ( <i>European Economic Area</i> - EEA)
EFTA	<i>European Free Trade Association</i> (Associação Europeia de Livre Comércio)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
EPR	Estado Parte Receptor
EPS	Estado Parte Sede

EUA	Estados Unidos da América
EudraGMDP	<i>European Union Drug Regulatory Authorities on Good Manufacturing and Distribution Practices</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMC	Grupo Mercado Comum
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i> (Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano)
ICMRA	<i>International Coalition of Medicines Regulatory Authorities</i> (Coalisão Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
Invima	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i> (Colômbia)
ISO	Organização Internacional de Padronização
ISP	<i>Instituto de Salud Pública de Chile</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Dicionário Médico para Atividades Regulatórias)
Mercosul	Mercado Comum do Sul
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (Reino Unido)
MSP	<i>Ministerio de Salud Pública</i> (Uruguai)
NAI	<i>No Action Indicated</i>
NC	Não Conformidade
NDA	<i>New Drug Application</i>
OAI	<i>Official Action Indicated</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

Opas	Organização Pan-Americana de Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i> (Organização Pan-Americana de Saúde)
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> (Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica)
PMV	Plano Mestre de Validação
PNIFF	Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas
POP	Procedimento Operacional Padrão
POP-O-SNVS	Procedimento Operacional Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
PQS	<i>Pharmaceutical Quality System</i> (Sistema da Qualidade Farmacêutico)
QbD	<i>Quality by design</i> - Qualidade desde o projeto
QRM	<i>Quality Risk Management</i> (Gerenciamento de Risco de Qualidade)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
Rede PARF	Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulação Farmacêutica
SGT	Subgrupo de Trabalho
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SNVS/MS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
SSFFC	<i>Substandard, Spurious, Falsely-labelled, Falsified, Counterfeit</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> (Austrália)
UE	União Europeia
UF	Unidade da Federação
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
VAI	<i>Voluntary Action Indicated</i>

Visa	Vigilância Sanitária
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
WHOPIR	<i>World Health Organization Public Inspection Reports</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1</b>	<b>A Qualidade dos Medicamentos.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Boas Práticas de Fabricação (BPF) .....</b>	<b>27</b>
2.2.1	Histórico das BPF .....	28
2.2.2	Histórico das BPF no Brasil .....	33
2.2.3	Inspeção e Certificação de BPF .....	42
<b>2.3</b>	<b>Cooperação internacional e a regulação de medicamentos.....</b>	<b>48</b>
2.3.1	Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano .....	49
2.3.2	Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica .....	54
2.3.3	Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde.....	56
2.3.4	Mercosul	58
2.3.5	Coalisão Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos .....	60
<b>2.4</b>	<b>Transparência Regulatória.....</b>	<b>62</b>
<b>2.5</b>	<b>O Impacto Econômico das BPF.....</b>	<b>64</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral .....</b>	<b>67</b>
<b>3.2</b>	<b>Específicos.....</b>	<b>67</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>Avaliação do cumprimento das BPF por parte das empresas fabricantes de medicamentos para o mercado brasileiro .....</b>	<b>68</b>
<b>4.2</b>	<b>Avaliação do regulamento de BPF de medicamentos vigente no Brasil.....</b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1</b>	<b>Avaliação do cumprimento das BPF por parte das empresas fabricantes de medicamentos .....</b>	<b>72</b>

5.1.1	Inspeções nacionais de medicamentos .....	72
5.1.1.1.	Situação de conformidade .....	72
5.1.1.2.	Classificação das não conformidades .....	75
5.1.1.3.	Não conformidades mais frequentes .....	77
5.1.1.4.	Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados .....	93
5.1.2	Inspeções internacionais de medicamentos .....	95
5.1.2.1.	Situação de conformidade .....	100
5.1.2.2.	Classificação das não conformidades .....	111
5.1.2.3.	Não conformidades mais frequentes .....	115
5.1.2.4.	Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados .....	136
5.1.3	Avaliação conjunta dos resultados obtidos nas inspeções nacionais e internacionais.....	141
<b>5.2</b>	<b>Avaliação do regulamento de BPF de medicamentos vigente no Brasil.....</b>	<b>151</b>
5.2.1	Princípios gerais de Boas Práticas de Fabricação.....	165
5.2.2	Fabricação de produtos estéreis.....	169
5.2.3	Fabricação de produtos biológicos .....	172
5.2.4	Validação e Qualificação .....	172
5.2.5	Demais requerimentos específicos .....	173
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>176</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>180</b>
	<b>APÊNDICE – FORMULÁRIO NO SISTEMA FORMSUS UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS. ....</b>	<b>195</b>
	<b>ANEXO - PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>201</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Um dos principais mecanismos para a disponibilização de produtos farmacêuticos com qualidade adequada aos pacientes é a exigência de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010a; EMA, 2012; PIC/S, 2017; WHO, 2014). A adoção das BPF assegura a identidade, concentração, qualidade e pureza dos produtos farmacêuticos exigindo, dos fabricantes de medicamentos, o controle adequado das operações de fabricação (FDA, 2015).

O não cumprimento das BPF pode levar a medicamentos que não cumprem com os padrões de qualidade apropriados, comprometendo a segurança e eficácia do produto. Isto pode acontecer acidentalmente (como, por exemplo, por erro humano) ou como resultado de recursos insuficientes (experiência, infraestrutura, recursos humanos ou financeiros) (CAUDRON et al., 2008).

Medicamentos em desacordo com os padrões de qualidade são motivo de preocupação para a saúde pública, visto que podem levar a ineficácia do tratamento, desenvolvimento de resistência antimicrobiana, reações adversas graves, incluindo morte, e aumento dos gastos de atenção à saúde (ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013; CAUDRON et al., 2008; JOHNSTON; HOLT, 2014; KOVACS et al., 2014; LUKULAY et al., 2015; NEWTON et al., 2011; SENIOR, 2008).

Assegurar que os medicamentos disponibilizados à população cumprem com os padrões apropriados de qualidade, por meio do controle sanitário dos produtos, é uma das atividades mais importantes para as Autoridades Reguladoras Nacionais (ARN) de medicamentos (JIN; CARR; ROTHENFLUH, 2017; SOUSA; SILVEIRA, 2015). A inspeção de fabricantes de medicamentos é uma das atividades de rotina realizadas pelas autoridades sanitárias para averiguar o cumprimento das BPF e, desta forma, prevenir que produtos inadequados sejam distribuídos para os pacientes.

No Brasil, a ARN responsável pela regulação de medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), criada em 1999. Cabe ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), coordenado pela Anvisa, o controle, regulação e supervisão das atividades relacionadas ao setor farmacêutico (BRASIL, 1999).

O regulamento de BPF de medicamentos vigente atualmente no Brasil, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16 de abril de 2010 (ANVISA, 2010a), foi baseada nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2003a) e tem o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos e padronizar a verificação do cumprimento das BPF de medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias. As inspeções sanitárias são realizadas rotineiramente nos fabricantes nacionais de medicamentos e, com base em uma análise de risco, nos fabricantes internacionais que exportam medicamentos para o Brasil.

Segundo o relatório CD50/20 da Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), os princípios de transparência e controle social são características essenciais a uma ARN que almeja proteger e promover a saúde pública (PAHO, 2010). A OMS tem recomendado às ARN o aprimoramento das estratégias de comunicação entre os diversos atores envolvidos nos processos de regulação (pacientes, profissionais de saúde, instituições científicas, academia, ARN e indústria), buscando ampliar, de forma plena, a transparência das decisões e processos regulatórios (WHO, 2012).

A Anvisa, atualmente, não divulga dados e tendências das inspeções realizadas. Esses dados são de extrema importância para o desenvolvimento tecnológico da área de fabricação de medicamentos, uma vez que poderiam auxiliar o setor produtivo no atendimento à legislação de BPF, orientar o SNVS na capacitação dos inspetores e indicar pontos onde é necessário aprimoramento ou maior esclarecimento na legislação vigente.

Nesse sentido, esta tese buscou fazer um levantamento das inspeções em fabricantes de medicamentos realizadas pelo SNVS de 2015 a 2017, apresentando os resultados e as deficiências encontradas. Em uma segunda etapa, foi realizada a comparação dos resultados obtidos com dados divulgados por agências internacionais e em seguida foi avaliada a necessidade de revisão da normativa brasileira referente às BPF de medicamentos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 A Qualidade dos Medicamentos

A qualidade dos medicamentos consumidos pela população é uma preocupação da OMS desde a sua fundação em 1945, uma vez que sem garantia de que os medicamentos atendem os requisitos de qualidade, segurança e eficácia, a saúde pública pode ficar gravemente comprometida (WHO, 2007).

Existe consenso que os medicamentos devem ser fabricados com os mais altos padrões de qualidade, pois as consequências de irregularidades para a saúde humana podem ser devastadoras, incluindo ineficácia do tratamento, desenvolvimento de resistência antimicrobiana, reações adversas sérias ou até mesmo óbito, além de aumentar os gastos com a saúde pública (JOHNSTON; HOLT, 2014; NEWTON et al., 2009; NWOKIKE; CLARK; NGUYEN, 2018; SENIOR, 2008; WOODCOCK, 2012).

Em 2017, a OMS adotou a subclassificação descrita na Figura 1 para os medicamentos inadequados em qualidade (*poor quality*), dividindo-os em três grupos: qualidade inferior (substandard)<sup>1</sup>, sem registro/licença e falsificados (WHO, 2017a).



Figura 1. Classificação utilizada pela Organização Mundial da Saúde para vigilância e monitoramento da qualidade de medicamentos.

Fonte: Adaptado de WHO, 2017.

---

<sup>1</sup> Medicamentos que não cumprem os seus padrões de qualidade são denominados internacionalmente como *substandard*. No Brasil, o termo adotado foi medicamentos de qualidade inferior.

A subclassificação do termo utilizado anteriormente, SSFFC (*substandard, spurious, falsely-labelled, falsified, counterfeit*), permite uma comparação e análise mais completa e precisa dos relatos, separando produtos que não cumprem os padrões de qualidade (*substandard*) daqueles deliberadamente fraudulentos (*spurious, falsely-labelled, falsified, counterfeit*), e ainda daqueles que não possuem registro ou licença no país (WHO, 2017a). Esta subclassificação é mais adequada, uma vez que os medicamentos de qualidade inferior (*substandard*) devem ser diferenciados dos medicamentos falsificados, pois exigem ações diferentes (SAMMONS; CHOONARA, 2017).

Países emergentes e em desenvolvimento tendem a enfrentar problemas significativos com medicamentos de qualidade inferior devido à regulação insuficiente ou não cumprimento das BPF (CAUDRON et al., 2008; JOHNSTON; HOLT, 2014; NEWTON; GREEN; FERNÁNDEZ, 2010). A OMS estima que 1 em cada 10 medicamentos disponíveis em países de baixa e média renda não cumpre os padrões de qualidade ou é falsificado (NWOKIKE; CLARK; NGUYEN, 2018). Uma revisão sistemática realizada em 2013 (ALMUZAINI; CHOONARA; SAMMONS, 2013), concluiu que a prevalência de antimicrobianos abaixo do padrão ou falsificados é alta em toda a África e Ásia, em países de baixa renda e países de renda média-baixa.

Estudos realizados no Canadá e no Reino Unido mostraram que em países de alta renda, medicamentos autorizados que não cumprem os seus requisitos de qualidade são um problema maior que medicamentos falsificados (ALMUZAINI; SAMMONS; CHOONARA, 2013, 2014) e um estudo realizado com mais de 15000 amostras de medicamentos de países da África, Ásia e América do Sul, identificou 848 (5.6%) com a qualidade inadequada (*poor quality*), sendo a maioria *substandard* (767, 90.4%), entretanto, é importante ressaltar que nesse estudo apenas 6,3% das amostras eram provenientes de países da América do Sul (Guiana, Peru, Colômbia e Equador), sendo que dessas 2,9% não cumpriram com os padrões de qualidade (LUKULAY et al., 2015).

Para que o sistema de saúde funcione adequadamente, é necessário garantir o acesso equitativo a medicamentos essenciais de qualidade, segurança, eficácia e custo-benefício comprovados. Para atingir tais objetivos são necessárias políticas, padrões, diretrizes e regulamentos nacionais de suporte e monitoramento da qualidade e segurança dos produtos (WHO, 2007a).

Embora todas as atividades desempenhadas inadequadamente causarem risco à qualidade do medicamento, há consonância sobre o fato da atividade de fabricação ser a mais complexa delas e representar grande preocupação para as autoridades sanitárias. Por isso, a primeira regra a surgir nos moldes de um regulamento técnico, como os que se conhecem hoje, foi a das BPF (VOGLER, 2013).

A regulação do mercado farmacêutico é necessária para harmonização de conceitos e para que as empresas continuem a se beneficiar do conhecimento adquirido durante o desenvolvimento de produtos e processos melhores que atendam às necessidades dos pacientes (CARMO et al., 2017). O fortalecimento da supervisão regulatória nacional e internacional, assegurando o cumprimento das BPF, está entre uma série de medidas necessárias para prevenir a que a população receba medicamentos de qualidade inadequada (NWOKIKE; CLARK; NGUYEN, 2018; RAVINETTO et al., 2012).

## **2.2 Boas Práticas de Fabricação (BPF)**

Boas Práticas de Fabricação (BPF), ou *Good Manufacturing Practices (GMP)*, é o termo utilizado mundialmente para resumir uma série de requerimentos que precisam ser cumpridos na fabricação de medicamentos para garantir sua qualidade, segurança e eficácia (ARAYNE; SULTANA; ZAMAN, 2008; MCCORMICK, 2002). O cumprimento das BPF assegura produtos consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010a; WHO, 2014).

As BPF estão direcionadas à redução dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados (ANVISA, 2010a; WHO, 2014). Os principais riscos incluem a contaminação inesperada de produtos podendo causar danos à saúde ou até mesmo o óbito, a rotulagem incorreta que pode levar a erros de medicação, ingrediente ativo insuficiente ou excessivo que pode acarretar ineficácia do tratamento ou eventos adversos (ARAYNE; SULTANA; ZAMAN, 2008).

O consumidor normalmente não conseguirá detectar se o produto farmacêutico vai funcionar. Apesar das BPF exigirem testes de controle da qualidade, apenas ensaios nos produtos não é suficiente para garantir a qualidade dos medicamentos.

Na maioria dos casos, os testes são realizados em uma pequena amostra do lote, o que permite que o medicamento seja utilizado pelos pacientes ao invés de ser destruído pelos ensaios de controle de qualidade (FDA, 2015). O cumprimento das BPF garante a consistência de cada lote fabricado aos requerimentos estabelecidos na autorização de comercialização<sup>2</sup> (MCCORMICK, 2002).

Alguns exemplos de como os requerimentos de BPF ajudam a garantir a segurança e a eficácia dos produtos são instalações em boas condições, equipamentos apropriadamente mantidos e calibrados, funcionários qualificados e treinados e processos confiáveis e reprodutíveis. As BPF exigem procedimentos operacionais robustos, detecção e investigação de desvios da qualidade e manutenção de laboratórios de controle de qualidade confiáveis. Esse sistema de controle, se adequadamente colocado em prática, ajuda a prevenir eventos de contaminação, misturas, desvios, falhas e erros, assegurando que o medicamento cumpre com os padrões de qualidade (FDA, 2015).

### **2.2.1 Histórico das BPF**

A primeira regulamentação que se tem notícia a respeito da fabricação de medicamentos foi proclamada em 1240, quando Friedriek II da Sicília estabeleceu o *Salerno Medical Edict* obrigando os boticários a prepararem os remédios sempre da mesma forma. O primeiro país a submeter os medicamentos a uma legislação foi a Inglaterra, que em 1540 emitiu uma lei para mercadorias de boticário, drogas e artigos relacionados (*Apothecaries Wares, Drugs and Stuffs Act*), designando quatro inspetores para a atividade, o que foi considerado o início das inspeções farmacêuticas. Em 1581, surgiu na Espanha a primeira farmacopeia, livro oficial de padrões de qualidade para medicamentos (RÄGO; SANTOSO, 2008).

A primeira lei relacionada ao comércio de fármacos nos Estados Unidos da América (EUA) foi emitida em 1906 (*Food and Drugs Act*) e proibia o comércio de alimentos e medicamentos contendo substâncias potencialmente perigosas, incorretamente rotulados ou adulterados. Também em 1906, a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (*United States Pharmacopeia - USP*) foi reconhecida para

---

<sup>2</sup> No Brasil a autorização de comercialização (*Marketing Authorization*) é o registro do produto.

estabelecimento de padrões oficiais para potência, qualidade e pureza de medicamentos (ARAYNE; SULTANA; ZAMAN, 2008).

Infelizmente, eventos trágicos catalisaram o desenvolvimento da regulação de medicamentos mais que a evolução do conhecimento científico (RÄGO; SANTOSO, 2008). Em 1930, a vacina BCG fornecida pelo Instituto Pasteur de Paris, era preparada para administração em um laboratório de Lübeck, na Alemanha. Após quatro a seis semanas, um grande número de crianças desenvolveu tuberculose. Das 250 vacinadas, houve 73 mortes no primeiro ano e outras 135 pessoas foram infectadas, mas se recuperaram. O governo alemão concluiu que a vacina BCG foi a causa do desastre, que eles atribuíram à contaminação negligente da vacina por bacilos virulentos de tuberculose nos laboratórios de Lübeck (LUCA; MIHAESCU, 2013).

Em 1937, uma empresa farmacêutica incluiu, em um elixir oral de sulfanilamida, o solvente dietilenoglicol, levando a morte de 107 pessoas, muitas delas crianças (ARAYNE; SULTANA; ZAMAN, 2008; IMMEL, 2001; RÄGO; SANTOSO, 2008). Em resposta, a FDA (*Food and Drug Administration*), agência de controle de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos da América (EUA), introduziu em 1938 a necessidade de notificação pré-comercialização para novos medicamentos, com comprovação de segurança dos produtos (IMMEL, 2001; RÄGO; SANTOSO, 2008).

Em 1941, cerca de 300 pessoas morreram ou tiveram reações adversas graves após receberem comprimidos de sulfatiazol que estavam contaminados com o sedativo fenobarbital. Esse incidente levou a FDA a revisar os requerimentos de fabricação e controle da qualidade de medicamentos, levando ao que mais tarde seria chamado de BPF (FDA, 2006a; IMMEL, 2001).

Após o descobrimento da vacina da poliomielite em 1955, muitos fabricantes começaram a fabricar a vacina, entretanto um fabricante nos EUA não inativou completamente o vírus em um único lote, contaminando cerca de 60 pessoas e outras 89 pessoas da família contraíram a poliomielite das pessoas contaminadas pela vacina (IMMEL, 2001). No mesmo país, em 1958, comprimidos vitamínicos de uso pediátrico foram contaminados com estrógeno, o que ocasionou o aparecimento de caracteres sexuais secundários em crianças (ALMEIDA, 2016; KAWANO et al., 2006). Fato esse observado também em 1962, quando comprimidos pediátricos de isoniazida foram contaminados com dietilestilbestrol (WEBER et al., 1963).

Outra catástrofe que levou ao desenvolvimento da regulação de medicamentos

foi a talidomida, cuja venda foi iniciada na Alemanha em 1956 e em 1960 estava presente em 46 países. Estima-se que 10.000 bebês nasceram com malformações decorrentes do uso da substância, o que levou o Reino Unido, em 1963, a redesenhar todo o seu sistema regulatório estabelecendo um comitê de segurança de medicamentos e criando um sistema voluntário de relatos de eventos adversos (RÄGO; SANTOSO, 2008).

Apesar da talidomida não ter sido aprovada nos EUA, em 1962, uma emenda à Lei de Medicamentos foi aprovada pelo Congresso dos EUA determinando que a FDA aprovasse todos os pedidos de novos medicamentos (*New Drug Application - NDA*) exigindo, pela primeira vez, que um novo medicamento comprovasse ser seguro e eficaz, além de exigir o cumprimento de BPF para oficialmente licenciar estabelecimentos fabricantes de medicamentos (IMMEL, 2001; RÄGO; SANTOSO, 2008). O regulamento de BPF para medicamentos nos EUA (*21 CFR Parts 210 and 211*) foi emitido em 1978 (IMMEL, 2001).

Em 1967, durante a Vigésima Assembleia Mundial da Saúde foi solicitado que a OMS desenvolvesse normas, recomendações e instrumentos internacionais para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos e comercializados nacional ou internacionalmente. Um esboço descrevendo as BPF foi preparado e subsequentemente submetido e aceito pela Vigésima Primeira Assembleia Mundial da Saúde, em 1968, e adotado pela OMS em 1969 (ARAYNE; SULTANA; ZAMAN, 2008; WHO, 2007b).

As primeiras diretrizes de BPF estabelecidas pela OMS buscavam assegurar a qualidade dos medicamentos e trouxeram aspectos considerados importantes tais como: a independência do controle de qualidade em relação à produção; o controle dos processos de fabricação; treinamento de pessoal; medidas para evitar contaminação cruzada; e a adoção de procedimentos escritos e registros, demonstrando preocupação com a rastreabilidade das informações (BARCELOS, 2009).

Na década de 1970 cinco pessoas morreram por utilizarem medicamento injetável contendo alta carga microbiana no Reino Unido. Uma investigação posterior constatou uma falha técnica no esterilizador, e conseqüentemente os frascos localizados no fundo do equipamento não foram corretamente esterilizados. Além disso, o fabricante submeteu ao teste de esterilidade apenas frascos esterilizados na

parte de cima do esterilizador (WHO, 2002a).

Em 1975, as diretrizes de BPF foram revisadas pela OMS, que publicou o novo texto na 28ª Assembleia Mundial de Saúde. Algumas mudanças foram propostas em relação ao texto original, o que pode ser considerado como um momento de consolidação das diretrizes inicialmente propostas em 1969 (BARCELOS, 2009). Nas décadas de 1980 e início de 1990, várias autoridades nacionais e regionais de medicamentos emitiram ou revisaram diretrizes refletindo o conceito de BPF da OMS (WHO, 2007b).

Os princípios de BPF na União Europeia (UE) foram estabelecidos em 1991 na Diretiva 91/356/EEC (EUROPEAN COMMUNITIES, 1991) obrigando todos os Estados Membros a estar em conformidade em 1º de janeiro de 1992. A Diretiva cobria todos os produtos farmacêuticos vendidos na UE, incluindo produtos importados (MCCORMICK, 2002). A Diretiva foi atualizada e substituída em 2003 pela *Commission Directive 2003/94/EC* (EUROPEAN UNION, 2003).

Em 1992, a OMS revisou as BPF de produtos farmacêuticos considerando os desenvolvimentos ocorridos internacionalmente no âmbito da tecnologia farmacêutica nos anos anteriores (WHO, 1992a). Em 1996, a FDA também propôs a revisão das normas de BPF, adicionando detalhes a respeito de validação, uniformidade de mistura, prevenção da contaminação cruzada e gerenciamento de resultados fora da especificação e no ano seguinte a primeira regra para registros eletrônicos da FDA (*21 CFR part 11*) foi emitida exigindo controles para garantir a segurança e integridade de dados eletrônicos (FDA, 2006a; IMMEL, 2001). Também em 1996, a OMS publicou diretrizes para a validação dos processos de fabricação, preparadas para explicar e promover o conceito de validação embutido nos principais textos de BPF e ajudar a estabelecer prioridades e abordagens quando um programa de validação está sendo desenvolvido (WHO, 1996a).

Nos meados dos anos 90, foram observadas nos EUA uma série de falhas de fabricação e ações relacionadas, incluindo intervenções legais do governo. Posteriormente, no início dos anos 2000, a FDA realizou uma avaliação da situação e constatou que, apesar das significativas atividades de inspeção da FDA, a qualidade da fabricação farmacêutica era desigual e as práticas abaixo do padrão não eram incomuns. A FDA concluiu que o estado da fabricação no setor farmacêutico precisava ser melhorado, que a ampla supervisão regulatória do setor havia impedido a inovação

e que, surpreendentemente, a excelência na fabricação não era vista como uma vantagem competitiva no setor de medicamentos genéricos (WOODCOCK, 2012). Em 2002, a FDA lançou a Iniciativa de Qualidade Farmacêutica para o Século XXI (*Pharmaceutical Quality for the 21st Century Initiative*), que estabeleceu uma visão para modernizar a regulamentação da produção farmacêutica e melhorar a qualidade do produto, com o objetivo de obter um setor de fabricação flexível, eficiente, ágil e que produz de forma confiável produtos farmacêuticos de alta qualidade sem ampla supervisão regulatória (FDA, 2004; WOODCOCK, 2012; YU; WOODCOCK, 2015). Nessa iniciativa, a FDA estabeleceu uma nova estrutura para a supervisão regulatória da fabricação de medicamentos, baseada em sistemas de qualidade e abordagens de gerenciamento de risco, e desenvolveu um modelo de seleção de empresas para inspeção de BPF, baseado em risco para a saúde pública (FDA, 2004).

Em 2003, a diretriz da OMS foi revisada com o objetivo de incorporar textos e recomendações publicadas separadamente pela OMS e trazer o conteúdo de guias que tratavam de temas específicos para dentro dos requisitos gerais de BPF, tais como validação, documentação, pessoa autorizada e definições (WHO, 2003a). Na versão anterior, de 1992, entendia-se que uma documentação de validação que contemplasse o estudo com três lotes consecutivos de produto seria suficiente para demonstrar que o processo conduzia aos resultados esperados, era consistente e reprodutível, não apresentando variações. Na revisão de 2003, a OMS passou a solicitar a condução de avaliações periódicas do processo e do produto, contemplando todos os lotes fabricados no período avaliado, para a demonstração da consistência e reprodutibilidade e para dar subsídios para a melhoria contínua dos processos de fabricação (BARCELOS, 2009).

Em 2011, os princípios essenciais das BPF foram revisados pela OMS para incorporar uma nova seção sobre “Revisão da qualidade do produto” no Capítulo 1: “Garantia da Qualidade”. Além disso, várias atualizações foram realizadas para realçar e incluir o conceito de gerenciamento de risco (itens 1.2 e 1.4 e 1.5), substituição do termo *drugs* por *medicines* e inclusão do conceito da “unidade de qualidade” na seção sobre pessoal-chave e itens relacionados em outras partes do texto (WHO, 2011a). Em 2014, o texto da OMS foi novamente revisado, com a inclusão do conceito de Sistema da Qualidade Farmacêutica (em inglês *Pharmaceutical Quality System - PQS*) no lugar de Garantia da Qualidade e inclusão

de uma sessão específica para gerenciamento de risco (itens 1.8 e 1.9) (WHO, 2014).

### 2.2.2 Histórico das BPF no Brasil

A Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, os insumos farmacêuticos e correlatos, os cosméticos, os saneantes e outros produtos que impactam a saúde pública (BRASIL, 1976), é considerada um marco na história da legislação sanitária brasileira. Esta lei surgiu para tentar superar sérios problemas, quando o Estado brasileiro era cotidianamente acusado de negligência na proteção à saúde (NASCIMENTO, 2006). Dentre seus principais artigos podem ser destacados:

*Art. 1º - Ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros adiante definidos.*

*Art. 2º - Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o Art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem.*

*[...]*

*Art. 8º - Nenhum estabelecimento que fabrique ou industrialize produto abrangido por esta Lei poderá funcionar sem a assistência e responsabilidade efetivas de técnico legalmente habilitado.*

No ano seguinte a sua publicação, o Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, regulamentou a Lei 6.360/1976 (BRASIL, 1977a). O Decreto estabeleceu que nenhum dos produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária, poderia ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo, antes de registrado no órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde e para registro a empresa deveria comprovar que estava autorizada a funcionar no País, na forma do artigo 50 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, Entretanto, a lei e o decreto não fizeram nenhuma alusão ao que a OMS já denominava, desde 1969 de BPF, apesar da solicitação da OMS aos Estados Membros, desde o ano de 1971, sobre a necessidade da implementação das BPF na indústria farmacêutica mundial (BARCELOS, 2009).

Também em 1977, foi promulgada a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configurou infrações à legislação sanitária federal e estabeleceu as sanções

respectivas (BRASIL, 1977b). Quanto à distribuição de competências para a fiscalização, a legislação atribui a ação ao órgão federal quando: a) o produto estiver em trânsito de uma para outra unidade federada, em qualquer tipo de via sob controle de órgão ou agentes federais; b) tratar-se de produto importado ou exportado; c) tratar-se de coletas para análise prévia, de controle ou fiscal, em caso de o assunto ser relevante para o cancelamento do registro ou interdição em todo o território. Às autoridades estaduais ficou reservada a fatia mais crítica e trabalhosa da fiscalização: dos estabelecimentos, suas instalações e equipamentos de indústria ou comércio; os produtos industrializados ou entregues ao consumo na área de jurisdição respectiva; o transporte nas vias de suas áreas geográficas; e, por fim, a coleta para análise fiscal (LUCCHESI, 2001)

De acordo com Lucchese (2001), a legislação publicada na década de 70 tinha o objetivo de preservar a saúde pública e expressou principalmente a preocupação em modernizar a legislação nacional para a produção industrial e comercialização de produtos.

Comparando os requisitos da legislação brasileira em relação às diretrizes da OMS estabelecidas nos anos de 1969 e 1975, pode ser observado que o Brasil trouxe exigências menos restritivas às estabelecidas pela OMS e com um baixo nível de detalhamento. Leis e decretos são instrumentos normativos de caráter geral, porém naquela ocasião, não houve publicação por parte do Poder Executivo, mais especificamente do Ministério da Saúde, de uma regulamentação sobre o tema, que trouxesse o devido detalhamento técnico visando o cumprimento das exigências estabelecidas pela Lei e o Decreto (BARCELOS, 2009).

Após a publicação da Lei 6360/1976, a Portaria da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS) nº 14, de 16 de outubro de 1981 foi a primeira regulamentação publicada pelo Ministério da Saúde que trazia um detalhamento técnico sobre os pontos que deveriam ser avaliados durante a verificação das condições de funcionamento das empresas fabricantes de medicamentos. Tratava-se de um roteiro de inspeção publicado com o objetivo de padronizar os relatórios de inspeção em indústrias farmacêuticas. Não foi utilizado o termo Boas Práticas de Fabricação, mas o Roteiro trouxe componentes importantes que contextualizam as BPF, contemplando a maioria dos temas constantes dos Relatórios Técnicos da OMS de 1969 e 1975, apesar de não fazer nenhuma referência

a eles. Como exemplo, pode-se citar: condições das instalações; sistemas de purificação de água; condições de armazenamento de materiais e de produto acabado; devoluções e recolhimento; controle de qualidade; documentação de produção, denominadas fórmula padrão e fórmula de fabricação; condições relacionadas à fabricação de produtos sólidos, produtos líquidos, hormônios, psicotrópicos, penicilínicos, produtos injetáveis e colírios (BARCELOS, 2009).

A Constituição Federal (BRASIL, 1988), dispõe que é dever do Estado garantir o direito à saúde mediante políticas que reduzam o risco de doenças e outros agravos. Ao Sistema Único de Saúde (SUS) compete o controle e fiscalização de procedimentos, produtos e outras substâncias de interesse à saúde:

*Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.*

*[...]*

*Art. 200. Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei:*

*I - controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos;*

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, “dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências” (BRASIL, 1990). Em seu artigo 6º, definiu um conceito para o termo vigilância sanitária, que passou a abranger formalmente a regulamentação e o controle de produtos, serviços e meio ambiente, incluindo o ambiente de trabalho, na medida em que trazem riscos à saúde da população (LUCCHESI, 2001).

A partir de 1990 foi diagnosticado o esgotamento do modelo de substituição de importações; havia uma baixa produtividade e competitividade do parque produtivo brasileiro e ocorreu uma significativa abertura ao mercado global. A globalização econômica chegou de forma drástica, colocando em cheque as funções e o funcionamento do aparato estatal, inclusive o sistema de fiscalização sanitária voltado à produção interna. A legislação do controle sanitário de produtos passou a ser vista como uma barreira não alfandegária à livre circulação de produtos. Para superar este problema, foi instalado um processo de harmonização da legislação sanitária entre os

quatro Estados Partes – Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai, em razão da criação do Mercado Comum do Sul, (Mercosul) em 1991 (LUCCHESE, 2001).

Em função dos acordos no âmbito do Mercosul e da necessidade de instituir e implementar a fiscalização e a inspeção nas indústrias farmacêuticas, foi publicada, pela SNVS/MS, em 1995, os primeiros regulamentos de BPF no Brasil, por meio da Portaria nº 16 de 6 de março de 1995 (medicamentos) (BRASIL, 1995a), e Portaria nº 15, de 4 de abril de 1995 (insumos farmoquímicos) (BRASIL, 1995b). Juntamente com a publicação destas portarias foi iniciado o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas (PNIFF), instituído pela Portaria nº 17, de 3 de março de 1995 (BRASIL, 1995c).

A Portaria nº 16, de 6 de março de 1995, determinava a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento, a partir de 1º de agosto de 1995, das diretrizes estabelecidas pelo "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústria Farmacêuticas", aprovadas pela Assembleia Mundial de Saúde em Genebra em 1992 (BRASIL, 1995a). Entretanto, verifica-se que as Normas Recomendadas para a Fabricação e a Inspeção da Qualidade dos Medicamentos foram baseadas nas diretrizes estabelecidas pela OMS em 1975. Já o roteiro de inspeção, harmonizado no âmbito do Mercosul e que foi utilizado como guia para a realização das inspeções em todo o território nacional, contemplou vários itens que têm origem nas diretrizes de BPF aprovadas pela OMS em 1992 (BARCELOS, 2009).

Em 1999, após uma série de denúncias de irregularidades em medicamentos, entre eles o anticoncepcional Microvlar<sup>®</sup>, que ficou conhecido publicamente como o caso da pílula de farinha, e a falsificação dos comprimidos de Androcur<sup>®</sup>, usado por pacientes com câncer de próstata (ANVISA; IDEC, 2007), foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que também definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e deu competência à Anvisa para coordenar o SNVS e conceder o certificado de cumprimento BPF (BRASIL, 1999).

Em 2001, a Portaria SNVS/MS nº 16/1995 foi revogada pela RDC nº 134, de 13 de julho de 2001 (ANVISA, 2001), sendo este o primeiro regulamento de BPF publicado pela Anvisa. A RDC 134/2001 ainda estava baseada nas recomendações da OMS de 1992; entretanto, foram incorporadas as diretrizes suplementares para a fabricação de medicamentos estéreis, produtos biológicos e validação, que não

constavam na norma anterior. Esta RDC concedeu o prazo de 18 meses, a partir da sua data de publicação, para que as empresas fabricantes de medicamentos, cumprissem os itens relativos à qualificação de fornecedores, existência de área específica para amostragem de matérias primas, realização do teste de identificação do conteúdo em todos os recipientes de matérias-primas, validação dos processos de fabricação, existência de antecâmaras para ingresso de pessoal e materiais na área de preparação de produtos estéreis, monitoramento de partículas para fabricação de produtos estéreis, validação do processo de envase asséptico e de liofilização de produtos estéreis e validação de metodologia analítica (incluindo ensaio de esterilidade e endotoxinas).

Assim como nas diretrizes da OMS de 1992, foi aceita a validação retrospectiva (com base em dados históricos), pois era a primeira vez que um regulamento técnico de BPF no Brasil tratava do tema validação. Vale ressaltar que em maio de 1987, a FDA publicou o seu Guia de Princípios Gerais de Validação de Processos, ou seja, o tema entrou no arcabouço legal brasileiro quatorze anos após a publicação do guia pelo FDA e nove anos após o tema ser abordado pela OMS, mostrando o atraso do Brasil em relação às exigências internacionais (BARCELOS, 2009).

Apesar da Portaria SNVS/MS nº 16/1995 ter determinado a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento, a partir de 1º de agosto de 1995, das diretrizes estabelecidas pelo "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústria Farmacêutica", aprovadas pela Assembleia Mundial de Saúde em Genebra em 1992, com exceção de alguns itens constantes do Roteiro de Inspeção da respectiva portaria, que foram baseados nas diretrizes da OMS datadas de 1992, essa exigência não foi observada nem exigida pela Vigilância Sanitária até a publicação pela Anvisa da Resolução RDC nº 134/2001.

Também em 2001, foi editada a medida provisória nº 2.190-34, de 23 de agosto, que alterou dispositivos das Leis nº 6.360/1976 e nº 9.782/1999, incluindo a necessidade de apresentação de comprovação do cumprimento das BPF, reconhecidas no âmbito nacional para registro de medicamento de procedência estrangeira (BRASIL, 2001a).

No mesmo ano, o Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001, deu nova redação aos artigos 1º, 3º, 17, 18, 20, 23, 24, 75, 130, 138 e 148 do Decreto nº 79.094/1977 (BRASIL, 2001b). No artigo 3º foi incluído o inciso XXXII, definindo o

Certificado de Cumprimento de Boas Práticas de Fabricação e Controle como o documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de boas práticas de fabricação e controle. Além disso, o artigo 17 do Decreto 79.094/1977, incluiu a necessidade de comprovação, por intermédio de inspeção sanitária, de que o estabelecimento de produção cumpre as boas práticas de fabricação e controle mediante a apresentação do certificado para registro dos produtos submetidos ao sistema de vigilância sanitária.

Em junho de 2003, a população brasileira acompanhou, alarmada, a morte de mais de 20 pessoas após terem ingerido o produto Celobar<sup>®</sup>, usado para fins de contraste em exames radiológicos. A investigação revelou que ao contrário de adquirir o insumo farmacêutico ativo (IFA) sulfato de bário de um dos poucos fabricantes mundiais, conforme declarado no registro do produto, o laboratório farmacêutico resolveu sintetizá-lo a partir de carbonato de bário. Um teste simples para verificar a existência de íons bário solúveis no IFA ou na suspensão de sulfato de bário não foi realizado. A farmacêutica responsável da empresa informou, em depoimento à polícia, que o lote comprometido foi reprovado por ela antes de ir para o mercado, embora a reprovação tivesse como causa a contaminação bacteriana acima do limite permitido e não a presença de carbonato de bário (TUBINO; SIMONI, 2007). Nota-se portanto, uma série de descumprimentos das BPF, que se tivessem sido atendidos poderiam ter evitado a tragédia.

Em agosto de 2003, a RDC 210 (ANVISA, 2003a) substituiu a RDC 134/2001. Embora também estivesse baseada nas diretrizes da OMS de 1992, pode ser verificado que houve um retrocesso na regulamentação brasileira, especialmente no quesito validação. Enquanto a RDC nº 134/2001, no seu item 19.9 tratava do Plano Mestre e Relatório de Validação, Protocolo e Relatório de Qualificação, Requalificação/Revalidação, o mesmo item da RDC nº 210/03 passou a abordar somente sobre o Plano Mestre de Validação, sendo excluídos todos os demais. No roteiro de inspeção, todos os itens em que a RDC nº 134/01 questionava e considerava como itens necessários que os processos de produção estivessem validados, foram substituídos pelos questionamentos sobre a existência de Plano Mestre de Validação, existência de protocolos aprovados para as validações em andamento e o tipo de validação previsto, ou seja, passou-se a aceitar que as empresas demonstrassem apenas a intenção de realizar as atividades de validação.

(BARCELOS, 2009).

Dentre os avanços da RDC nº 210/03 em relação à anterior, todos no Roteiro de Inspeção, pode-se elencar um detalhamento sobre os quesitos que devem ser avaliados em um programa para Qualificação de Fornecedores; a necessidade de manutenção dos registros de distribuição dos medicamentos de forma a permitir um rastreamento dos clientes da distribuição primária; a necessidade de avaliação estatística das causas das reclamações; a necessidade de investigação para apuração de causas no caso de resultados microbiológicos acima dos limites estabelecidos no sistema de água, bem como adoção de medidas preventivas e/ou corretivas. A existência de um Sistema de Garantia da Qualidade passou de um item informativo para imprescindível. Foi estabelecida a necessidade de um sistema formal para investigação de desvios de qualidade e ainda, foram detalhados os critérios para a realização dos estudos de estabilidade (BARCELOS, 2009).

A última versão das BPF para medicamentos no Brasil foi publicada em 2010, pela RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (ANVISA, 2010a). Esta última versão estabeleceu a adoção do Relatório nº 37 da OMS (*WHO Technical Report Series 908*), publicado em 2003 (WHO, 2003a). Diferentemente dos regulamentos anteriores, a RDC 17/2010 não traz mais um roteiro de inspeção e classificação dos itens como imprescindível, necessário, recomendável ou informativo. Apesar do uso de roteiro ter sido importante na implantação e na evolução das BPF no Brasil, ele acabava por comprometer a atuação do inspetor e diminuía a importância do regulamento (VOGLER, 2013).

Considerando que a partir da década de 90, a OMS passou também a publicar separadamente diretrizes de Boas Práticas específicas para assuntos como sistemas de ar, sistemas de água, produção de fitoterápicos, entre outros, a RDC 17/2010 também contemplou anexos específicos sobre a fabricação de produtos estéreis, fabricação de produtos biológicos, validação, água para uso farmacêutico, sistemas computadorizados e fabricação de medicamentos fitoterápicos. No que se refere à necessidade de áreas segregadas para a fabricação de hormônios, foi inserida a palavra “certos” hormônios, em um entendimento de que não seriam todas as classes de hormônios que representariam um risco que justifique a fabricação em áreas segregadas (BARCELOS, 2009).

No texto da RDC 17/2010 não foi considerado o Anexo 7 da Série de Relatório

Técnicos nº 908, que trata da aplicação da metodologia de análise de risco e pontos críticos de controle para produtos farmacêuticos. Barcelos (2009) atribuiu tal fato ao Brasil não estar preparado para trabalhar com esta ferramenta de Boas Práticas, uma vez que se trata de uma abordagem ainda mais ampla que a própria validação que ainda não havia sido devidamente assimilada e consolidada no país até aquele momento.

Um resumo do histórico das ocorrências relacionadas às BPF no Brasil e no mundo está apresentado na Figura 2.

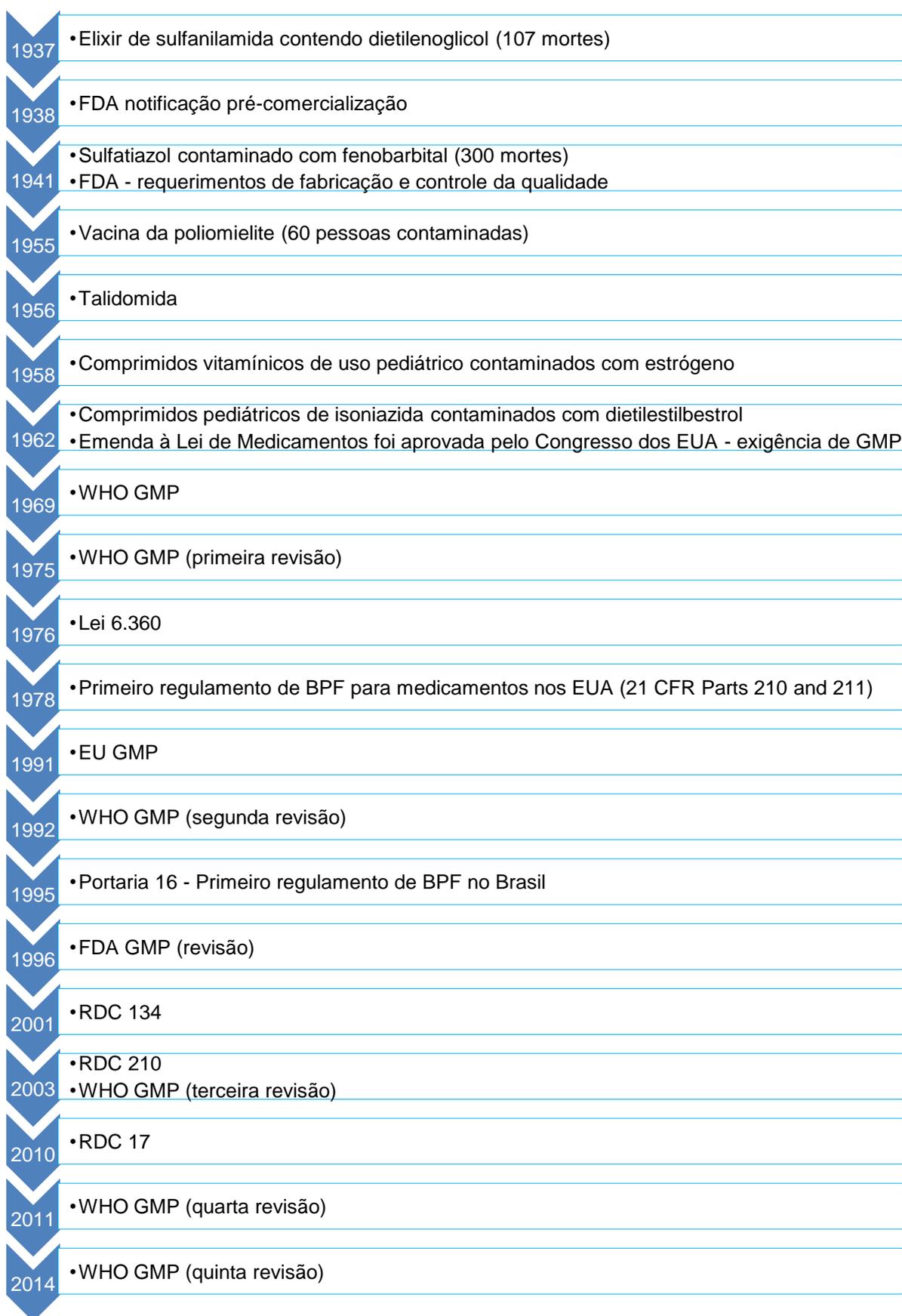


Figura 2. Histórico dos acidentes relacionados à fabricação de medicamentos e evolução das Boas Práticas de Fabricação no Brasil e no mundo.

### 2.2.3 Inspeção e Certificação de BPF

Na vigilância sanitária, uma das mais importantes atividades é o controle dos processos de produção (SOUSA; SILVEIRA, 2015). Os conceitos e as novas tecnologias de intervenção em vigilância sanitária foram substituídos com o passar dos séculos, porém a inspeção sanitária continua sendo executada até hoje como uma importante prática a serviço do controle sanitário (VOGLER, 2013).

A inspeção e licenciamento de instalações fabricantes de produtos farmacêuticos para verificação do cumprimento das BPF é um elemento crucial do controle de medicamentos (WHO, 1992b). Os objetivos de uma inspeção podem ser fiscalizar o cumprimento das BPF e/ou autorizar a fabricação de produtos farmacêuticos específicos, normalmente em resposta a um pedido de licença ou registro (WHO, 2002b).

A inspeção sanitária pode ser definida como uma prática de observação sistemática, orientada por conhecimento técnico-científico, destinada a examinar as condições sanitárias de estabelecimentos, processo, produtos, meios de transportes e ambientes e sua conformidade com padrões e requisitos da saúde pública que visam proteger a saúde individual e coletiva (COSTA, 2005).

A área de inspeção representa o braço de fiscalização da ARN de medicamentos. A sua função é assegurar a aderência às BPF pelos fabricantes de produtos licenciados. Os objetivos são controlar e fiscalizar as normas gerais de produção e fornecer autorização para a fabricação de produtos farmacêuticos específicos. O primeiro objetivo envolve a avaliação das atividades de produção e controle com base nas normas de BPF, enquanto o segundo requer verificar se os procedimentos de produção e controle da qualidade empregados na fabricação de produtos específicos são realizados corretamente e de acordo com os dados fornecidos nos respectivos pedidos de registros (WHO, 1992b).

A inspeção está estreitamente relacionada com outros elementos do sistema global de garantia da qualidade dos medicamentos: BPF, licenciamento de instalações de fabricação, registo de produtos, etc. Sem um serviço de inspeção competente que respeite os elevados padrões profissionais, nem o cumprimento das BPF nem as disposições relativas ao licenciamento podem ser efetivamente aplicadas (WHO,

2007b).

Após a publicação das diretrizes para inspeção em fabricantes de medicamentos (WHO, 1992b), a OMS reconheceu que diretrizes adicionais a respeito dos serviços de inspeção seriam de grande valia para o fortalecimento da implementação das BPF e incremento no reconhecimento mútuo das inspeções entre autoridades. Com isso, em 2002, a OMS emitiu uma diretriz com o objetivo de estimular a implementação de sistemas da qualidade para as operações internas relacionadas às inspeções farmacêuticas (WHO, 2002c).

Na diretriz emitida em 2002 (WHO, 2002c), a OMS descreveu os requerimentos de sistemas de qualidade para operação de serviços de inspeção das autoridades competentes responsáveis pela verificação das BPF. De acordo com esse documento, o estabelecimento e operação de um sistema de qualidade é elemento essencial do reconhecimento mútuo das inspeções de BPF. A OMS também recomendou, na mesma diretriz, que as autoridades sanitárias efetuassem inspeções regulares, pelo menos uma vez a cada dois anos, das instalações de produção, dos procedimentos e dos sistemas de qualidade dos titulares de uma licença de funcionamento (WHO, 2002c).

Posteriormente, em 2016, a OMS revisou o guia para elaboração de relatórios de inspeção (WHO, 2016a), recomendando que a frequência de inspeção seja determinada dependendo de acordo com o risco e nível de cumprimento das BPF. De acordo com esse guia empresas com uma combinação de baixo risco relacionado ao fabricante e bom cumprimento de BPF poderiam ser inspecionadas em até 48 meses, entretanto o guia ressalta que outras abordagens podem ser utilizadas.

Quando um fabricante de medicamentos é inspecionado, os inspetores são responsáveis por elaborar um relatório de inspeção. O objetivo de um relatório de inspeção é fornecer um registro objetivo que inclui o que foi realizado, as observações ou achados (positivas e negativas) para cada atividade inspecionada, e a conclusão aplicável. Achados positivos podem incluir elogios aos exemplos notáveis de implementação dos requerimentos das diretrizes de BPF ou áreas que demonstraram progresso quando comparado com inspeções anteriores. As observações que são consideradas deficiências ou não conformidades devem ser listadas e referenciadas de acordo com a diretriz de BPF utilizada (WHO, 2016a).

Os relatórios de inspeção trazem informações técnicas detalhadas, a fim de

embasar a tomada de decisões sobre a certificação de BPF para empresas farmacêuticas (WHO, 2002c).

O Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S*) estabeleceu em 2007 um procedimento para elaboração de relatório de inspeção (PIC/S, 2007a), descrevendo que o relatório deve fornecer um resumo das atividades de inspeção realizadas, observações e deficiências encontradas, amostras coletadas, avaliação do *Site Master File*, resumo e conclusão dos inspetores. Foi fornecido um formato de relatório de inspeção a ser utilizado, baseado nos requerimentos do relatório utilizado pelos países da UE.

No Brasil, em virtude da descentralização estabelecida pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (BRASIL, 1990), as ações de inspeção sanitária são executadas por instituições da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária. De acordo com a Lei 9.782/1999 compete à Anvisa, além de coordenar o SNVS, conceder e cancelar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) (BRASIL, 1999).

Atualmente, o CBPF emitido pela Anvisa é válido por 2 anos a partir da sua publicação. A concessão da Certificação depende da verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas normas vigentes de BPF (ANVISA, 2013a).

A divisão de tarefas do controle sanitário de produtos contemplou os níveis federal e estadual, tornando-se, este último, o principal responsável pelas atividades de fiscalização. A fiscalização é atividade necessária e pré-requisito para que a União realize suas atividades de registro de produtos, autorização de empresas, anuência de importações e exportações e assim por diante. As atividades são complementares. A lei supõe, portanto, um funcionamento bem articulado entre os níveis federal e estadual, que são esferas autônomas de governo mediadas principalmente por relações complexas de ordem política e econômica (LUCCHESI, 2001).

Considerando a descentralização das atividades de inspeção e fiscalização sanitária, desde 2011 um grupo de trabalho tripartite, com representantes das esferas nacional, estadual e municipal, vem trabalhando na harmonização de procedimentos de inspeção em fabricantes de medicamentos. A Resolução RDC nº 47, de 19 de setembro de 2011, instituiu os procedimentos, programas e documentos

padronizados, a serem adotados no âmbito do SNVS, para padronização das atividades de inspeção em BPF de medicamentos, e criou o sistema Canais. Por meio deste sistema, os órgãos locais de Vigilância Sanitária (Visa) enviam, por via eletrônica, os relatórios de inspeção em fabricantes de medicamentos ao término de cada inspeção (ANVISA, 2011a).

Em 2013, a RDC nº 47/2011 foi revogada pela Resolução RDC nº 34, que ampliou o escopo dos procedimentos SNVS e da utilização do sistema Canais também produtos para a saúde e insumos farmacêuticos (ANVISA, 2013b).

As inspeções e auditorias podem ser conduzidas por via remota ou presencial (*in loco*), a depender dos mecanismos utilizados para Autoridade Reguladora para fins de avaliação de risco. As ações *in loco* podem estar previstas ou ainda ser determinadas por não conformidades (confirmadas ou suspeitas) identificadas pelos sistemas de farmacovigilância. Considerando o vasto quantitativo de empresas farmacêuticas e os crescentes custos envolvidos nas inspeções *in loco*, parcerias bilaterais e regionais têm sido estabelecidas para a viabilização de reconhecimento de ações, permitindo a redução de custos nos processos de regulação, contenção de trabalho duplicado e ampliação da eficiência e eficácia nos processos de controle *in loco* (SOUSA, 2017).

A FDA estabeleceu um método baseado em risco para priorizar as inspeções de BPF (FDA, 2004), desenvolvendo um modelo para prever quais estabelecimentos são mais propensos a ter dificuldades para manter os padrões de BPF, e as inspeções estão focadas nessas instalações (STUART O. SCHWEITZER, 2008). Em 2012, o PIC/S também recomendou um modelo de planejamento de inspeção baseado no risco relacionado às BPF (PIC/S, 2012).

No Brasil a RDC 39/2013 (ANVISA, 2013a) definiu que, no caso de estabelecimentos já certificados anteriormente pela Anvisa, poderá ser concedido novo CBPF mediante parecer técnico sobre a necessidade ou não de nova inspeção, que leva em consideração os seguintes itens:

- I- histórico de cumprimento das Boas Práticas pelo estabelecimento a ser certificado, obtido pela Anvisa a partir de seu banco de dados de inspeção;*
- II- histórico de desvios comprovados, queixas técnicas e eventos adversos (farmacovigilância e tecnovigilância) e/ou infrações sanitárias comprovadas pelas autoridades competentes, obtido pela Anvisa em seus bancos de dados;*
- III- linhas de produção inalteradas e sem a inclusão de produtos de classes*

*terapêuticas que não possam ser produzidas na mesma área anteriormente inspecionada, conforme avaliação dos dados apresentados pelo solicitante;*  
*IV- para insumos farmacêuticos, formas de obtenção inalteradas e sem a inclusão de insumos de classes terapêuticas que não possam ser produzidas na mesma área anteriormente inspecionada, conforme avaliação dos dados apresentados pelo solicitante;*  
*V- regularidade da empresa solicitante ou do estabelecimento objeto da Certificação quanto à Autorização de Funcionamento junto à Anvisa, verificada pela Anvisa em seu banco de dados;*  
*VI- demais documentos previstos na lista de documentos de instrução da petição de Certificação.*

A Resolução estabelece ainda que poderão ser solicitadas informações de outras autoridades sanitárias ou organismos com as quais a Anvisa possui acordos de confidencialidade.

No Brasil, durante a inspeção em estabelecimentos fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos, os desvios das diretrizes das BPF são registrados pelo inspetor nos relatórios de inspeção, que possui um formato definido pelo Procedimento Operacional Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (POP-O-SNVS) 001. Em 2014, foi instituído no Brasil o procedimento POP-O-SNVS-014, que tem o objetivo de sistematizar a categorização das não conformidades identificadas durante inspeções sanitárias em estabelecimentos fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos pelo SNVS, de acordo com o risco envolvido e uniformizar a atribuição das categorizações de risco das não conformidades identificadas em inspeções sanitárias realizadas pelos entes do SNVS (SNVS, 2017a). O procedimento foi baseado no documento adotado pela ARN Canadense (*Health Canada*) (HEALTH CANADA, 2012)

De acordo com o procedimento, não conformidade é uma deficiência ou desvio relativo às BPF identificado em inspeção sanitária nas instalações fabris de um estabelecimento e formalizada no relatório de inspeção. As não conformidades são categorizadas como "Crítica", "Maior" e "Menor". Não conformidade Crítica é um desvio das BPF que provavelmente resulte em um produto em desacordo com os atributos críticos de seu registro (atributo diretamente responsável pela pureza, identidade, segurança ou eficácia de um produto) ou que possa apresentar risco latente ou imediato à saúde. Adicionalmente, qualquer não conformidade que envolva fraude (falsificação de produto ou de dados) ou adulteração é categorizada como Crítica. Não conformidade Maior é aquela que pode resultar na fabricação de um produto que não seja compatível com os atributos críticos de seu registro e não

conformidade Menor é uma deficiência que não possa ser categorizada como Crítica ou Maior, mas que seja um desvio das BPF (SNVS, 2017a).

A avaliação do risco e da quantidade de não conformidades identificadas em inspeção é considerada como estratégia para harmonizar a classificação de estabelecimentos em Satisfatória, Exigência ou Insatisfatória (SNVS, 2017a). O procedimento define que se, durante a inspeção, forem observadas até 5 não conformidades menores, a empresa é classificada como “Satisfatória”. Se os inspetores encontrarem 6 ou mais não conformidades menores e/ou até 5 não conformidades maiores, a empresa é classificada como “Em Exigência” e precisa atender a todos os requisitos pendentes descritos no relatório e apresentá-los à Anvisa em até 120 dias, conforme definido na RDC 39/2013. Se, durante a inspeção, for constatada uma ou mais não conformidade crítica e/ou 6 ou mais não conformidades maiores, a empresa é classificada como “Insatisfatória”. Quando a empresa é classificada como “Insatisfatória” o pedido de certificação de BPF é indeferido e o estabelecimento precisará ser novamente inspecionado para a emissão do certificado (ANVISA, 2013a; SNVS, 2017a).

De forma a aperfeiçoar o monitoramento da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos, tem-se tornado cada vez mais comum a aplicação de metodologias de avaliação de risco na condução de inspeções. O POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b), também publicado inicialmente em 2014, descreve diretrizes para o SNVS planejar as inspeções para verificação das BPF de medicamentos e insumos farmacêuticos com base no risco sanitário associado. Este procedimento está alinhado com as recomendações do PIC/S (PIC/S, 2012).

De acordo com o procedimento, as empresas fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos podem ser inspecionadas em frequência reduzida (de 24 a 36 meses), frequência moderada (de 12 a 24 meses) ou frequência intensiva (menor ou igual a 12 meses), dependendo do índice de risco do estabelecimento calculado por uma matriz que leva em consideração o risco intrínseco associado ao estabelecimento e o risco regulatório associado à última inspeção de rotina.

Em janeiro de 2018 foi publicada a RDC 207, esta resolução dispõe sobre a organização das ações de vigilância sanitária, exercidas pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios, relativas à Autorização de Funcionamento, Licenciamento, Registro, Certificação de Boas Práticas, Fiscalização, Inspeção e Normatização, no

âmbito do SNVS (ANVISA, 2018a). Esta nova normativa teve como objetivo a definição de responsabilidades entre os entes do SNVS e critérios para descentralização das atividades. De acordo com a RDC 207/2018, a verificação do cumprimento das boas práticas por fabricantes de IFA, Medicamentos e Produtos para a Saúde de Classe de Risco III e IV é responsabilidade da União, sendo que a União poderá delegar aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios esta responsabilidade, mediante atendimento dos requisitos descritos na resolução. Entretanto, até o momento da finalização dessa tese a resolução não havia entrado efetivamente em vigor, uma vez que ainda não havia sido publicada a Instrução Normativa que a regulamenta, conforme previsto em seu artigo 29.

### **2.3 Cooperação internacional e a regulação de medicamentos**

A globalização da produção de medicamentos tem crescido exponencialmente nas últimas três décadas. Os insumos farmacêuticos e os produtos acabados são fabricados em muitos países e se movimentam no mercado internacional através de complexos canais de distribuição (RAVINETTO et al., 2016).

Como outros setores, a saúde passou a enfrentar a necessidade de regular práticas internacionais, levando em conta, simultaneamente, as realidades distintas de cada país. A convergência regulatória – movimento de alinhamento técnico para possibilitar a aplicação de requisitos regulatórios locais que levem em consideração princípios e padrões reconhecidos internacionalmente para promover um único objetivo sanitário – surgiu para oferecer auxílio na resolução desse desafio (SILVA; TAGLIARI, 2016).

Lucchese (2001) observou que não apenas as regras econômicas tendem a adquirir abrangência global, mas a regulação sanitária segue a mesma tendência, apesar do reconhecimento de que os países devem ser livres para adotar suas próprias políticas sanitárias e da garantia da soberania.

Existe uma crescente ênfase nos esforços de harmonização e no estabelecimento de normas, bem como nos acordos de reconhecimento mútuo. Neste sentido, o conhecimento das regulamentações estrangeiras é imprescindível tanto para compreender o futuro destes esforços como para o fornecimento internacional de medicamentos (PATEL; CHOTAI, 2011).

A cooperação e a harmonização tornaram-se uma oportunidade internacional para o intercâmbio de conhecimentos e experiências, bem como para a melhoria do processo regulamentação (SOUSA; RAMALHO; SILVEIRA, 2016).

A harmonização regulatória farmacêutica facilita a disponibilidade de produtos farmacêuticos seguros, eficazes e de boa qualidade (RÄGO; SANTOSO, 2008).

Tendo em mente que nenhuma autoridade reguladora é capaz de fazer tudo sozinha, e que novas formas de cooperação e interação são necessárias, é preciso investir em parcerias internacionais que promovam o fortalecimento das capacidades de cada e toda autoridade reguladora e que reconheçam o trabalho e resultados alcançados por aquelas que o fazem segundo as melhores práticas de regulação (SILVA; TAGLIARI, 2016).

### **2.3.1 Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano**

O *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Use* (ICH) é o conselho internacional de harmonização de requerimentos técnicos de medicamentos de uso humano. Anteriormente chamado de Conferência Internacional de Harmonização, em 2015 o ICH foi reestabelecido como uma entidade de acordo com o código Civil Suíço, sem fins lucrativos, com o objetivo de harmonizar os requerimentos técnicos de forma a contribuir com a acesso mais rápido a medicamentos de alta qualidade, seguros e eficazes e evitar a duplicação de estudos em humanos desnecessários e minimização do uso de animais. Esta etapa baseou-se em um histórico de 25 anos de publicação bem-sucedida de diretrizes harmonizadas para o desenvolvimento farmacêutico global, bem como sua regulamentação, e um reconhecimento mais duradouro da necessidade de harmonização (ICH, 2019a).

A percepção de que era importante ter uma avaliação independente dos medicamentos antes de serem autorizados no mercado foi alcançada em diferentes momentos em diferentes regiões. No entanto, em muitos casos, a realização foi impulsionada por tragédias, como a da talidomida na Europa nos anos 60. Para a maioria dos países, tenham iniciado ou não os controles de registro de produtos anteriormente, as décadas de 1960 e 1970 viram um rápido aumento nas leis,

regulamentos e diretrizes para relatar e avaliar os dados sobre segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. A indústria, na época, estava se tornando mais internacional e buscando novos mercados globais; no entanto, a divergência de requisitos técnicos de país para país era tal que a indústria considerou necessário duplicar muitos procedimentos de teste demorados e caros, para comercializar novos produtos internacionalmente (ICH, 2019a).

A necessidade urgente de racionalizar e harmonizar a regulação foi impulsionada pelas preocupações com os custos crescentes dos cuidados de saúde, a escalada do custo de pesquisa e desenvolvimento e a necessidade de atender à expectativa pública de que deveria haver um mínimo de atraso para tornar novos tratamentos seguros e eficazes disponíveis aos pacientes que deles necessitavam (ICH, 2019a).

Reuniões informais preliminares entre as autoridades do Japão, da UE e dos EUA durante a Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA)<sup>3</sup> realizada em Paris em 1989, revelaram a necessidade de harmonizar as exigências relativas aos medicamentos inovadores levando à criação, em 1990, da Conferência Internacional sobre a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, uma iniciativa de colaboração entre a UE, o Japão e os EUA, com observadores da OMS, da EFTA e do Canadá. A harmonização proposta pelo ICH incide principalmente sobre os requisitos técnicos para medicamentos inovadores. Contudo, os países com recursos limitados são, na sua maioria, mercados produtores e consumidores de medicamentos genéricos e podem ter dificuldades em implementar as normas sofisticadas do ICH (RÄGO; SANTOSO, 2008).

Na primeira reunião do Comitê Diretivo do ICH, os termos de referência foram acordados e foi decidido que os temas selecionados para harmonização seriam divididos em Segurança, Qualidade e Eficácia para refletir os três critérios que são a base para a aprovação e autorização de novos medicamentos. Foram também realizados trabalhos sobre vários tópicos multidisciplinares importantes, incluindo o MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - Dicionário Médico para Atividades Regulatórias) e o CTD (*Common Technical Document* – Documentos Técnicos Comuns) (ICH, 2019a).

---

<sup>3</sup> conferência organizada a cada 2 anos pela OMS, que congrega e discute temas de regulação sanitária.

Os esforços de harmonização na área da Qualidade incluem marcos importantes, como a condução de estudos de estabilidade (Q1), validação de métodos analíticos (Q2), definição de limites relevantes para testes de impurezas (Q3), especificações (Q6) e Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Q7) (ICH, 2019b).

A construção do guia ICH Q7 (*Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Ingredients*) iniciou em 1997 e tinha como objetivo a harmonização das normas internacionais para a fabricação de IFA, o que seria benéfico tanto para a proteção da saúde pública como para o comércio internacional, pois naquele momento existiam diversas diretrizes internacionais para fabricação de IFA (ICH, 1998). A diretriz foi aprovada em novembro de 2000, estabelecendo que quando um material é classificado como IFA na região ou país em que é fabricado ou usado em um medicamento, ele deve ser fabricado de acordo com o Guia (ICH, 2000). Posteriormente, além dos países já participantes do ICH naquele momento (EUA, UE e Japão), o PIC/S (PIC/S, 2018a) e a OMS (WHO, 2010) adotaram a mesma diretriz. A Anvisa adotou a diretriz por meio da Resolução - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014 (ANVISA, 2014).

A partir do ano 2005 foi iniciada uma nova visão de qualidade entre os países membros do ICH, baseada no risco e no conhecimento científico, diferente da visão de qualidade tradicionalmente utilizada pelas indústrias farmacêuticas (CARMO, 2017). Neste sentido, foram elaboradas as diretrizes relativas ao Desenvolvimento Farmacêutico (*Pharmaceutical Development* - Q8) (ICH, 2009), Gestão de Risco de Qualidade (*Quality Risk Management* - Q9) (ICH, 2005a) e Sistema de Qualidade Farmacêutico (*Pharmaceutical Quality System* - Q10) (ICH, 2008).

O guia Q8 trata do conteúdo de desenvolvimento farmacêutico a ser submetido na documentação de registro do medicamento (ICH, 2009). O objetivo do desenvolvimento é conceber processo de fabricação e produto de qualidade para obter consistentemente um medicamento com o desempenho desejado. Desta forma, a qualidade é delineada na concepção do produto (*Quality by design* – QbD)<sup>4</sup> e não somente testada durante ou ao final do processo produtivo. O guia vai além: propõe o campo de projeto (*design space*) em que haveria a interação multidimensional entre

---

<sup>4</sup> *Quality by design* (QbD) é o termo em inglês utilizado para quando a qualidade é delineada na concepção do produto (Qualidade desde o projeto).

as variáveis dos materiais e os parâmetros de processo que garantissem a qualidade do produto final. Dessa forma, a variação dentro do espectro já testado no campo de projeto não caracterizaria uma alteração pós registro de medicamento, pois já teriam sido avaliadas anteriormente ao registro. Isso seria benéfico por reduzir o número de submissões de petições de alterações pós registro, levaria a melhoria de processos produtivos dentro da faixa já aprovada sem a necessidade de aguardar a aprovação da autoridade sanitária e facilitaria as decisões regulatórias com base no risco depreendido do conhecimento científico do produto e seu processo produtivo (CARMO, 2017; ICH, 2009).

O guia Q9 tem como objetivo oferecer uma abordagem sistemática para o gerenciamento de riscos de qualidade, fornecendo orientação sobre os princípios e algumas das ferramentas de gerenciamento de risco de qualidade que podem permitir decisões mais efetivas e consistentes baseadas em risco, tanto pelos reguladores quanto pela indústria, em relação à qualidade dos medicamentos ao longo do ciclo de vida do produto (ICH, 2005a). A produção e o uso de medicamentos envolve certo grau de risco, no qual a qualidade está também embutida. A verificação da qualidade do medicamento busca garantir que a produção de lotes durante o seu ciclo de vida mantém as mesmas características daquele que foi submetido a ensaios in vivo. O gerenciamento de risco da qualidade visa, portanto, identificar e controlar possíveis problemas na qualidade do produto no seu desenvolvimento e produção, para garantir de maneira ainda mais eficaz a qualidade do medicamento ao seu usuário, deve se basear no conhecimento científico e ter como foco a segurança do paciente (CARMO, 2017; ICH, 2005a).

O guia Q10 descreve um modelo de Sistema da Qualidade Farmacêutica (*Pharmaceutical Quality System - PQS*) efetivo, baseado em conceitos de qualidade da Organização Internacional de Padronização (ISO) e de BPF, complementar aos conceitos descritos nos guias Q8 e Q9 (ICH, 2008). Esse modelo visa a implementação de um sistema de qualidade integrado, para a obtenção de produtos com qualidade apropriada; o desenvolvimento de um sistema efetivo de controle e monitoramento da qualidade do produto e desempenho do processo; a inovação e melhoria contínua dos processos, bem como o reforço da ligação entre as atividades de desenvolvimento e de produção de produtos farmacêuticos durante o seu ciclo de vida (CARMO, 2017; ICH, 2008). Como boa parte do conteúdo descrito no guia ICH

Q10 já se encontra especificado pelas BPF regionais, o conteúdo do guia foi considerado opcional para não criar novas expectativas além dos atuais requisitos regulamentares (ICH, 2008).

Em 2014, o ICH iniciou a criação de um novo guia de qualidade, chamado de Q12 - Considerações Técnicas e Regulamentares para o Gerenciamento do Ciclo de Vida de Produtos Farmacêuticos (*Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*) com o objetivo de facilitar o gerenciamento de alterações pós-registro relacionadas à Química, Fabricação e Controles (CMC - *Chemistry, Manufacturing and Controls*) de maneira mais previsível e eficiente em todo o ciclo de vida do produto. A intenção da diretriz é promover a inovação e melhoria contínua, além de fortalecer a garantia de qualidade e o fornecimento confiável de produtos, permitindo que os reguladores tenham mais confiança no PQS de uma empresa para gerenciamento de alterações pós-registro de CMC (ICH, 2014).

Mais recentemente, a atenção do ICH se voltou para a ampliação dos benefícios da harmonização além das regiões fundadoras do ICH. Um passo significativo foi dado em 2015 para facilitar isso, o que fez com que o ICH passasse por uma série de mudanças organizacionais. Essas mudanças constituíram uma série de reformas, incluindo: aumento do alcance internacional; mudar a estrutura de governança do ICH; disseminar mais informações sobre os processos do ICH para um número mais amplo de partes interessadas; e estabelecer o ICH como uma entidade legal para fornecer uma estrutura operacional mais estável. A associação resultante do ICH estabelece uma assembleia como órgão diretivo abrangente com o objetivo de focar o trabalho global de harmonização da regulamentação farmacêutica em um local que permita que as autoridades regulatórias farmacêuticas e organizações da indústria notadamente envolvidas participem mais ativamente no trabalho de harmonização do ICH (ICH, 2019a).

A Anvisa foi aceita como novo membro do ICH em novembro de 2016, após recomendação positiva do comitê gestor, que reconheceu que a Agência cumpria satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro<sup>5</sup>. Como membro,

---

<sup>5</sup> possuir implementado os guias considerados como nível 1: Q1 - Diretrizes para Testes de Estabilidade; Q7 - Guia de Boas Práticas de Fabricação para ingredientes farmacêuticos ativos; e E6 - Diretrizes para Boas Práticas Clínicas

a Agência passa a gozar de direito automático para a indicação de especialistas para compor os grupos de trabalho do ICH, contribuindo de maneira mais significativa para o desenvolvimento e aprovação de guias.

A elaboração do guia Q12 já contou com a participação de representantes da Anvisa e a versão rascunho do guia foi disponibilizada para consulta regional no Brasil em 2018. De acordo com a minuta do guia, um PQS eficaz, conforme descrito no ICH Q10 e conformidade com as BPF são necessários para a implementação da diretriz, que fornece recomendações para o gerenciamento robusto de mudanças em várias entidades envolvidas na fabricação de um produto farmacêutico. A diretriz descreve os papéis complementares da avaliação de registro e inspeção regulatória, e como a comunicação entre os avaliadores e os inspetores pode facilitar a revisão regulamentar de uma submissão específica de produto. Quando necessário, as informações relacionadas às BPF e ao cumprimento do autorização de comercialização (registro) podem ser comunicadas pelos inspetores aos avaliadores, e vice-versa, por meio de mecanismos estabelecidos. As comunicações também podem ocorrer entre reguladores de diferentes regiões, de acordo com os acordos bilaterais e multilaterais apropriados (ICH, 2017).

Além disso, a participação da Anvisa no ICH favorece o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais. Como compromisso, no prazo de cinco anos após a adesão oficial, a Agência deverá se adequar ao conjunto de cinco guias do ICH que diz respeito principalmente a ações de Farmacovigilância, Pesquisa Clínica, implementação do CTD e do MedDRA (ANVISA, 2016a).

### **2.3.2 Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica**

O *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) é um acordo cooperativo informal e não vinculativo entre autoridades reguladoras no campo das BPF de medicamentos para uso humano ou veterinário. Está aberto a qualquer Autoridade que tenha um sistema comparável de inspeção de BPF. O PIC/S atualmente compreende 52 autoridades participantes provenientes de todo o mundo e visa harmonizar globalmente os procedimentos de inspeção, desenvolvendo padrões comuns no campo das BPF e oferecendo oportunidades de treinamento aos

inspetores. Visa também facilitar a cooperação e a criação de redes entre as autoridades competentes, organizações regionais e internacionais, aumentando assim a confiança mútua. A missão do PIC/S é liderar o desenvolvimento internacional, implementação e manutenção de padrões harmonizados de BPF e sistemas de qualidade das inspeções no campo dos medicamentos (PIC/S, 2019a).

Em 1970, 10 países (Áustria, Dinamarca, Finlândia, Islândia, Lichtenstein, Noruega, Portugal, Suécia, Suíça e Reino Unido), que compunham a Associação Europeia de Livre Comércio (em inglês *European Free Trade Association*, abreviado EFTA) formaram uma convenção, chamada de *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC) (THE EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION, 1970). Os objetivos originais da PIC eram: reconhecimento mútuo de inspeções, harmonização dos requerimentos de BPF, sistemas de inspeção uniformes, treinamento dos inspetores, intercâmbio de informações e confiança mútua. Subsequentemente se tornaram membros da PIC: Hungria, Irlanda, Romênia, Alemanha, Itália, Bélgica, França e Austrália (PIC/S, 2019b).

No início da década de 1990, devido à incompatibilidade da PIC e a Lei da União Europeia, não foi mais possível novos países serem admitidos como membros da PIC. A Austrália foi o último país a tornar-se membro da PIC, em janeiro de 1993. Desta forma, foi decidido, em 1995, formar um esquema de cooperação que opera em paralelo à PIC. Juntos, a convenção e o esquema são denominados pela sigla PIC/S (PIC/S, 2019b). Os objetivos do PIC/S são: buscar e fortalecer a cooperação entre as autoridades participantes no campo da inspeção relacionadas a fabricação (ou distribuição) de medicamentos, com vista a manter a confiança mútua e promover a garantia de qualidade das inspeções; fornecer a estrutura para o compartilhamento de informações e experiências de forma voluntária; coordenar a formação mútua de inspetores e outros peritos técnicos; prosseguir no sentido da melhoria e harmonização dos normas e procedimentos técnicos relativos à inspeção de fabricação (ou distribuição) de medicamentos e laboratórios de controle oficiais; continuar os esforços comuns para o desenvolvimento, harmonização e manutenção de BPF e Boas Práticas de Distribuição (BPD); e estender a cooperação a outras autoridades competentes que tenham as disposições necessárias para aplicar normas e procedimentos equivalentes com vistas a contribuir para a harmonização global (PIC/S, 2011).

O PIC/S estabeleceu um rigoroso processo de avaliação para os serviços de inspeção e apenas as ARN que cumprem os padrões podem aderir ao esquema (WIRTZ et al., 2017). Antes de uma ARN ser aceita como participante do PIC/S, uma avaliação detalhada é realizada para determinar se a autoridade possui as disposições e a competência necessárias para aplicar um sistema de inspeção equivalente ao das atuais autoridades participantes do PIC/S. Essa avaliação envolve uma avaliação do sistema de licenciamento e inspeção de BPF da autoridade, sistema de qualidade, requisitos legislativos, treinamento de inspetores etc., seguido de uma visita de uma delegação do PIC/S para observar os inspetores que realizam inspeções de rotina de BPF (PIC/S, 2019c). A Anvisa é candidata a autoridade participante do PIC/S desde 2014.

Alguns dos principais benefícios para as autoridades reguladoras de medicamentos resultantes da adesão ao PIC/S são: oportunidades de treinamento, harmonização internacional das BPF, rede trabalho (*Networking*), compartilhamento de informações, sistema de alertas rápidos e incentivo à realização de outros acordos, por exemplo acordos de reconhecimento mútuo entre membros (PIC/S, 2019d).

Embora o PIC/S não seja um acordo comercial, a adesão ao PIC/S pode facilitar a exportação de produtos farmacêuticos. Algumas autoridades não participantes do PIC/S aceitam certificados de BPF das suas autoridades participantes, demonstrando uma maior confiança nos medicamentos fabricados em países onde a autoridade reguladora é participante do PIC/S. Conseqüentemente, a indústria farmacêutica localizada nesses países indiretamente se beneficia da adesão da ARN ao PIC/S (PIC/S, 2019d).

### **2.3.3 Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde**

A OMS considera que medicamentos, vacinas e dispositivos médicos com garantia de qualidade, seguros e eficazes, são fundamentais para o funcionamento de um sistema de saúde. Entretanto, o comércio globalizado pode dificultar a regulação e, em contextos de recursos limitados, a incidência de medicamentos com qualidade inferior ou falsificados está aumentando. A OMS ajuda os países a fortalecer a regulamentação, inclusive a vigilância pós-comercialização, e a eliminar

medicamentos de qualidade inferior e falsificados. Também desenvolve normas e padrões internacionais, para que países do mundo inteiro possam regular consistentemente produtos e tecnologias de saúde. Paralelamente, a OMS facilita o acesso a produtos de saúde de qualidade, seguros e eficazes, avaliando medicamentos, vacinas e dispositivos médicos para doenças prioritárias (WHO, 2017b).

O Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS (*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*) se reúne anualmente e uma série de relatórios técnicos (*WHO Technical Report Series*) incluem as diretrizes adotadas na forma de Anexos (WHO, 2017b).

Vale ressaltar também o trabalho da OMS para impulsionar a criação do ICH, em 1989, durante a 5ª ICDRA. A OMS também encoraja a participação dos países em redes mundiais e regionais de regulamentação, colaborando entre si para fortalecimento mútuo e reconhecendo a regulamentação como parte essencial do desenvolvimento dos sistemas nacionais de saúde (SILVA; TAGLIARI, 2016).

A Opas também tem contribuição importante nos esforços de cooperação, especialmente mediante a criação, em 1999, da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulação Farmacêutica (Rede PARF). A Rede tem a missão de promover a harmonização regulatória no campo farmacêutico, incluindo aspectos de qualidade, segurança, eficácia e uso racional, além de estimular o fortalecimento das autoridades regulatórias da região, no contexto das realidades, necessidades e políticas nacionais e sub-regionais de saúde, sem desconsiderar os desequilíbrios existentes (SILVA; TAGLIARI, 2016).

A Resolução CD 50.R9 da Opas traz a decisão de apoiar o fortalecimento das autoridades por meio de avaliação de capacidades em toda a cadeia dos medicamentos e dos produtos biológicos através de um instrumento baseado no consenso e a criação de um procedimento para a qualificação das autoridades reguladoras de referência regional (PAHO, 2010). As avaliações seguem procedimentos acordados entre os países. São realizadas por equipe de especialistas dos países sob a coordenação da Opas, com participação de representante da OMS. As avaliações têm como resultado a indicação de um nível de adequação que varia de 4 a 1, correspondendo ao nível de implementação dos indicadores aprovados pelos

países, sendo que o nível 4 indica uma autoridade de referência regional, considerada competente e eficiente no desempenho das funções regulatórias em saúde recomendadas pela Opas/OMS de forma garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (SILVA; TAGLIARI, 2016). Até o momento, detêm a nomeação de autoridades reguladoras de referência regional (nível 4) para medicamentos e biológicos as autoridades dos seguintes países: Argentina (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Anmat*), Brasil (Anvisa), Canadá (Health Canada), Chile (*Instituto de Salud Pública de Chile - ISP*), Colômbia (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima*), Cuba (*Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos - CECMED*), EUA (FDA) e México (*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios - COFEPRIS*).

Em 2011, após a avaliação das ARNs de Argentina, Brasil, Colômbia e Cuba como autoridades de referência regional pela Opas, os dirigentes das quatro autoridades se comprometeram a implementar o intercâmbio de relatórios de inspeção de BPF e a partir de 2013 utilizar os relatórios emitidos pelas autoridades do país onde está localizada a empresa fabricante como base para emissão do certificado de BPF próprio (ANVISA, 2011b). Com a Anmat já havia um memorando de entendimento vigente para troca de relatórios, de acordo com a política estabelecida pelo Mercosul, descrita a seguir, e com o CECMED foi estabelecido um mecanismo de intercâmbio que tem possibilitado o cumprimento do compromisso, entretanto com a Invima as negociações não avançaram e não houve concretização do compromisso assumido em 2011.

Organizações como Opas e OMS exercem um papel fundamental nos esforços de harmonização e convergência regulatória e fortalecimento das capacidades nacionais, encorajando a participação dos países em redes mundiais e regionais de regulamentação, colaborando entre si para fortalecimento mútuo e reconhecendo a regulamentação como parte essencial do desenvolvimento dos sistemas nacionais de saúde (SILVA; TAGLIARI, 2016).

#### **2.3.4 Mercosul**

A Anvisa participa no Subgrupo de Trabalho - SGT N° 11 “Saúde”, vinculados ao Grupo Mercado Comum (GMC) que tem como tarefa geral harmonizar legislações

e diretrizes, promover a cooperação técnica e coordenar ações referentes à atenção à saúde, bens, serviços, matérias primas e produtos para a saúde<sup>6</sup>, exercício profissional, vigilância epidemiológica e controle sanitário. As reuniões presenciais ocorrem uma vez por semestre (ANVISA, 2019a).

O Art. 42 do Protocolo de Ouro Preto, promulgado pelo Decreto nº 1.901, de 09 de maio de 1996 (BRASIL, 1996), estabelece que as normas emanadas dos órgãos com capacidade decisória do Mercosul terão caráter obrigatório e, quando for necessário, deverão ser incorporadas aos ordenamentos jurídicos nacionais mediante os procedimentos previstos pela legislação de cada país.

A RDC 17/2010 internaliza a Resolução GMC nº 15/09 (MERCOSUL, 2009a), que estabeleceu a adoção do Relatório nº 37 da OMS (*WHO Technical Report Series 908*), publicado em 2003 (WHO, 2003a), como regulamento sobre “Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos” no âmbito do Mercosul. De acordo com a resolução GMC os Estados Partes deveriam implementar ações de cooperação técnica intra-Mercosul, para fortalecer suas capacidades institucionais na área de produtos farmacêuticos e para a implementação do regulamento, cumprir os critérios de análise de risco aplicáveis às inspeções, por meio de programas de capacitação conjunta e a adoção de uma regulamentação comum para a gestão de risco (MERCOSUL, 2009a).

A resolução Mercosul GMC nº 16/09 (MERCOSUL, 2009b) aprova os “Procedimentos Comuns para as inspeções nos Estabelecimentos Farmacêuticos nos Estados Partes”, estabelecendo procedimentos para a realização de inspeções de vigilância sanitária nos estabelecimentos que fabricam produtos farmacêuticos, bem como critérios comuns para a tomada de decisão à luz do resultado da inspeção. De acordo com esta resolução, a inspeção será realizada pelo Estado Parte Sede (EPS)<sup>7</sup> o qual, após realizada a inspeção, tomará as medidas pertinentes de acordo com os resultados obtidos. O EPS remeterá relatório de inspeção para a consideração dos demais Estados Partes, com a análise de risco pertinente. Se no momento da realização da análise de risco o EPS decidir pela concessão do Certificado de BPF, o relatório de inspeção emitido pela Autoridade Sanitária desse Estado Parte poderá ser

---

<sup>6</sup> No Mercosul, os “produtos para a saúde” são todos aqueles produtos regulados pela Anvisa, à exceção de alimentos. O que a Anvisa denomina “produtos para a saúde” é referido no Mercosul como “produtos médicos”.

<sup>7</sup> País onde está instalada a empresa fabricante do medicamento

referendado pelos Estados Partes Receptores (EPR)<sup>8</sup> ou gerar solicitações dos EPR ao EPS de ampliação do relatório. A Certificação de BPF concedida ao estabelecimento inspecionado pelo EPS será válida nos EPR que tenham referendado o relatório de inspeção emitido pelo EPS. Quando o EPR mantiver observações sobre o relatório da inspeção ou sobre a decisão final emitida pela Autoridade Sanitária do EPS, a situação será resolvida mediante inspeção conjunta no estabelecimento, a ser programada com a aceitação dos Estados Partes, em um prazo máximo de 30 dias após a manifestação da controvérsia técnica por parte do EPR (MERCOSUL, 2009b).

A Anvisa possui um memorando de entendimento para intercâmbio de relatórios de inspeção com a Argentina (ANVISA, 2006a) e Uruguai (ANVISA, 2007), mas não possui com o Paraguai. Com base nos memorandos de entendimento e na Resolução Mercosul GMC 16/09, a Anvisa troca informações sobre as inspeções de BPF com o Uruguai e Argentina, na maioria das vezes, com a emissão de um CBPF com base no relatório de inspeção realizada pelas autoridades Argentina (Anmat) e Uruguai (Ministerio de Salud Pública – MSP).

### **2.3.5 Coalisão Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos**

A proposta de criação da Coalisão Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities - ICMRA*) foi baseada no reconhecimento de que uma liderança de diretores das autoridades seria necessária para abordar os desafios regulatórios de saúde humana global, estrategicamente e de forma contínua, transparente, oficial e institucional (ICMRA, 2019).

Em maio de 2012, antes da 65ª Assembleia Mundial da Saúde em Genebra, mais de 30 autoridades reguladoras de medicamentos participaram de um seminário promovido pelo Brasil com o objetivo de estimular um debate entre autoridades de saúde e a comunidade diplomática sobre como melhorar a cooperação entre autoridades reguladoras de medicamentos. A discussão destacou a importância de promover e coordenar a cooperação internacional entre as autoridades reguladoras

---

<sup>8</sup> País que recebe o medicamento exportado pelo EPS

de medicamentos, a fim de fortalecer o diálogo, facilitar o intercâmbio mais amplo de informações confiáveis e comparáveis, incentivar o melhor aproveitamentos dos recursos e produtos de trabalho de outras autoridades, assim como promover uma alocação de recursos baseado em risco. Esses esforços fortaleceriam a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos em todo o mundo (ICMRA, 2019).

Essas discussões foram realizadas em reuniões de altos executivos de várias autoridades reguladoras de medicamentos realizadas paralelamente a ICDRA de outubro de 2012 e na 7ª Cúpula de Agências Reguladoras de Medicamentos em dezembro de 2012 em Manaus. Como resultado, surgiu um consenso sobre a conveniência de desenvolver uma coalisão para abordar questões comuns, como (mas não limitado a):

- Crescente complexidade nas cadeias de fornecimento, fabricação e distribuição de medicamentos (multifacetada e globalmente integrada);
- A capacidade dos reguladores em garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos no mercado interno exige conhecimento e confiança nessas cadeias de fornecimento;
- Lacunas na supervisão regulamentar global, proporcionando oportunidades para adulteração e falsificação de medicamentos;
- A crescente complexidade dos medicamentos e seus ingredientes (por exemplo, novas entidades químicas e medicamentos inovadores) gerando novos desafios científicos e regulatórios que exigem novos processos regulatórios;
- Crescente número de iniciativas regulatórias internacionais, sem integração e supervisão estratégica;
- Pressões contínuas para controlar e reduzir os gastos públicos regulamentares; e
- Continuidade das pressões industriais e políticas para harmonizar e alinhar práticas e atividades regulatórias (ICMRA, 2019).

A ICMRA é um mecanismo político informal de discussão de temas estratégicos para as autoridades sanitárias que tem como objetivo fortalecer uma rede de contatos das agências reguladoras, gerenciando os desafios e tendências futuras na regulação, em busca de soluções compartilhadas. O Comitê Gestor é composto por: Austrália, Brasil, Canadá, China, União Europeia, Comissão Europeia, Irlanda, Itália, Japão,

Países Baixos, Cingapura, África do Sul, Reino Unido, Estados Unidos. A adesão ao ICMRA é voluntária e suas reuniões presenciais ocorrem duas vezes ao ano (ANVISA, 2019a).

Recentemente, uma diretriz para confiança em inspeção de BPF entre ARN, inicialmente elaborada pela ICMRA, foi publicada pelo PIC/S, descrevendo um processo para avaliação remota de conformidade com BPF de instalações no exterior, facilitando a identificação de casos em que um nível aceitável de conformidade com as BPF possa ser confirmado e assegurado pelas atividades de outra autoridade reguladora sem a necessidade de uma inspeção *in loco* (PIC/S, 2018b).

## 2.4 Transparência Regulatória

As políticas de transparência regulatória são importantes para o fortalecimento das ARN, o estabelecimento da confiança da sociedade no trabalho das autoridades sanitárias e apoio à convergência de políticas e procedimentos entre agências (SOUSA; RAMALHO; SILVEIRA, 2016).

A Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) compartilha os resultados de inspeções em uma plataforma exclusiva (*European Union Drug Regulatory Authorities on Good Manufacturing and Distribution Practices - EudraGMDP*). Desde 2011, a base de dados possui uma versão pública que permite o acesso pela população às informações referentes aos relatórios de inspeção e certificados, com exceção daquelas que contenham dados de natureza comercialmente confidencial ou pessoal. Em caso de reprovação, as deficiências são relatadas em um breve relatório de não conformidade (*Non-Compliance Report*) (EMA, 2019).

A FDA divulga a relação de empresas inspecionadas e a classificação destas, com base nos critérios observados (FDA, 2019). Adicionalmente, a FDA publica um relatório compilado de todas as não conformidades encontradas por ano fiscal, destacando a frequência de ocorrência (FDA, 2018a).

A OMS disponibiliza uma versão pública de diversos Relatórios de Inspeções em seu *website* (*World Health Organization Public Inspection Reports - WHOPIR*). O WHOPIR envolve diversas atividades do programa de pré-qualificação da OMS, incluindo relatórios de inspeções em indústrias de insumos ativos, medicamentos,

vacinas, centros de pesquisa clínica e laboratórios de controle de qualidade. Os relatórios públicos da OMS descrevem as principais observações e achados da inspeção respectiva, excluindo as informações confidenciais. Os relatórios somente são publicados após todas as não conformidades maiores ou críticas serem sanadas. Destaca-se que, apesar de haver inspeções periódicas, somente o último relatório é disponibilizado no site da OMS (WHO, 2016b).

A Anvisa tem incorporado a essência da abertura regulatória e adaptado sua abordagem quanto ao amplo acesso à informações, tendo como princípio a premissa de que o acesso é a regra e o sigilo é a exceção. Apesar da evolução normativa referente às garantias de amplo acesso a dados, o processo ainda está circunscrito às solicitações individuais; métodos de publicização proativa ainda não fazem parte da rotina de ação da Anvisa, provavelmente por conta de limitações tecnológicas e de recursos humanos. Apesar de o arcabouço legal ser consistente, a Anvisa ainda não alcançou padrões mínimos de transparência proativa no campo farmacêutico (SOUSA, 2017).

Sousa (2017) identificou a deficiência no modelo de transparência regulatória adotado no Brasil quanto ao controle pós-mercado, pois a divulgação de informações e dados referentes a inspeções mostrou-se inexistente e estava aquém do que se esperava de uma ARN de referência. Atualmente, a Anvisa apenas divulga no seu *website* os certificados de boas práticas de fabricação publicados ou indeferidos (ANVISA, 2019b). Em caso de indeferimento, o motivo é descrito no Diário Oficial da União (DOU) pelos artigos da resolução descumprida. Atualmente, não há divulgação das principais não conformidades encontradas nas inspeções, o que não permite que o mercado desenvolva uma sistemática de autorregulação, levando as empresas a adotarem ações corretivas de forma proativa e voluntária. Além disso, os dados podem ser utilizados para comparação com outras ARN, identificando a situação do parque fabril nacional em relação às empresas internacionais e áreas onde a regulamentação brasileira poderia avançar.

A divulgação dos resultados de inspeção e não conformidades frequentemente encontradas pode levar as empresas a adotarem melhores práticas de forma proativa e voluntária, independentemente de requerimentos ou exigências das autoridades regulatórias. A divulgação do volume e da abordagem das inspeções realizadas pela ARN, assim como as principais deficiências, permite que se trace o perfil das infrações

e que se considere o impacto destas na qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. A avaliação de tendência possibilita que se identifique as principais lacunas e diferenças quanto aos mecanismos de incorporação, interpretação, aplicação e evolução da base jurídica/regulamentar concernente às Boas Práticas. Além disso, a divulgação de não conformidades, mesmo que posteriormente sanadas, pode afetar a reputação das empresas frente à população, considerando que demonstra que a adesão às práticas avançadas de garantia da qualidade tem ocorrido por coerção e não por voluntarismo (SOUSA, 2017).

## **2.5 O Impacto Econômico das BPF**

Desde 2010, o Brasil subiu de décimo para o sétimo maior mercado farmacêutico mundial. Além disso, é esperado que se torne o quinto maior mercado do mundo em 2023 (IMS HEALTH, 2015; IQVIA, 2019). O mercado farmacêutico brasileiro é muito atrativo para as empresas farmacêuticas, uma vez que o SUS cobre muitos tipos de tratamento, o que constitui uma porção significativa do orçamento de saúde no Brasil (CASTANHEIRA; BARBANO; RECH, 2011).

Dados da Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED), desempenhada pela Anvisa, demonstraram que a movimentação financeira do mercado farmacêutico brasileiro cresceu em 2017, em relação ao ano anterior. O faturamento das empresas que atuam no setor chegou a R\$ 69,5 bilhões, o que correspondeu a um aumento de 9,4% em relação às vendas do ano anterior. O governo foi responsável por 17,4% do faturamento do mercado, mas por apenas 4,8% da quantidade vendida. Grande parte da participação direta do governo nas compras de medicamentos está relacionada aos produtos biológicos – mais de 50% do faturamento, somando quase R\$ 8 bilhões (ANVISA, 2017a).

Os países destinam uma parte substancial do seu orçamento total de saúde para a compra de medicamentos. Segundo a OMS, em países em desenvolvimento esta proporção pode exceder 40% do orçamento total de saúde (WHO, 2007b). O não cumprimento dos padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia, pode causar consequências significantes para a saúde pública, incluindo a ineficácia do tratamento e o aparecimento de reações adversas graves, implicando no aumento dos gastos em saúde (JOHNSTON; HOLT, 2014; NWOKIKE; CLARK; NGUYEN, 2018).

O desabastecimento de vários medicamentos essenciais tem sido relatado nos últimos anos (DE WEERDT et al., 2015; FOX et al., 2009; HVIDAS et al., 2013; LI et al., 2015; SIFFERLEN, 2015). Muitos desses desabastecimentos foram causados por falhas de qualidade na fabricação de medicamentos. A escassez de medicamentos essenciais pode resultar em consequências sérias para a saúde, uma vez que tratamentos podem ser interrompidos, ou os médicos podem ser forçados a usar uma alternativa menos desejável, como por exemplo, na terapia contra o câncer (WOODCOCK, 2012). Há diversos fatores que contribuem para a escassez de medicamentos, incluindo limitações na disponibilidade de ingredientes ativos e inativos, atrasos na fabricação e descumprimento das regulamentações de BPF (LI et al., 2015; PANZITTA et al., 2017).

A FDA constatou que falhas de qualidade, particularmente questões de fabricação de produtos e remediação de instalações, foram responsáveis pela maioria dos desabastecimentos de medicamentos e recolhimentos de produtos nos EUA (FISHER et al., 2016; YU; WOODCOCK, 2015). A incapacidade do mercado de reconhecer e recompensar a qualidade pode reforçar a concorrência de preços e incentivar os fabricantes a manter os custos baixos, minimizando os investimentos em qualidade, como por exemplo em manutenção de equipamentos e instalações, controle e garantia da qualidade (WOODCOCK; WOSINSKA, 2013).

Além disso, acredita-se que os fabricantes realizam muitas atividades desnecessárias para manter a qualidade do produto, devido à falta de conhecimento sobre atributos críticos de qualidade e o impacto do processo de fabricação nesses atributos, e também por causa de requisitos regulatórios que estão implicados quando existe uma lacuna de conhecimento. Inversamente, muitas atividades que alcançariam resultados ótimos não são executadas, muitas vezes por causa do investimento de tempo e recursos que seriam necessários (WOODCOCK, 2012). Como o mercado não recompensa pela qualidade (incluindo a confiabilidade da produção), em virtude da incapacidade dos compradores de observá-la, alguns fabricantes acabam minimizando os investimentos no sistema de qualidade, especialmente quando confrontados com as pressões trazidas por novas oportunidades de produção, instalações antigas e a recente desaceleração econômica (WOODCOCK; WOSINSKA, 2013).

As BPF podem impactar diretamente no desempenho econômico das

empresas e podem resultar em consequências regulatórias graves em caso de descumprimentos e violações (PATEL; PATEL; PATEL, 2012). Além dos custos de recolhimento e vendas perdidas, linhas ou instalações inteiras muitas vezes são paralisadas para remediação, prolongando a lacuna na produção, além do impacto negativo na reputação da empresa (WOODCOCK, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no Brasil.

#### **3.2 Específicos**

- Traçar um perfil dos descumprimentos das normas de BPF por parte dos fabricantes dos medicamentos nacionais e internacionais inspecionados pelas autoridades brasileiras, entre 2015 e 2017;
- Identificar as principais não conformidades encontradas nas inspeções de fabricantes de medicamentos realizadas;
- Comparar os dados obtidos em inspeções nacionais e internacionais;
- Comparar os resultados encontrados com dados obtidos por autoridades sanitárias internacionais;
- Avaliar o regulamento de BPF de medicamentos vigente no Brasil, comparando-o com diretrizes internacionais, identificando pontos onde a regulamentação brasileira necessita atualização;

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Avaliação do cumprimento das BPF por parte das empresas fabricantes de medicamentos para o mercado brasileiro

A pesquisa foi realizada na base de dados da Anvisa (Datavisa). O sistema Datavisa é o sistema interno de cadastramento de dados da Anvisa, que reúne dados sobre o cadastro de produtos e empresas, além de controlar a tramitação e arquivo dos documentos na Agência. Através do sistema Datavisa são visualizados os relatórios de inspeção encaminhados pelas Visas através do sistema Canais. Pelo sistema Datavisa também é possível visualizar os relatórios de inspeção internacional realizadas, através do processo de solicitação de certificação protocolado pela empresa importadora.

Foram incluídos na pesquisa todos os relatórios de inspeção de fabricantes de medicamentos constantes na base de dados da Anvisa, cuja inspeção (nacional ou internacional) tenha sido realizada de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Foram excluídos da pesquisa relatórios referentes a empresas distribuidoras, importadoras ou fabricantes de gases medicinais.

O instrumento de coleta de dados utilizado na pesquisa foi um formulário criado pela autora no sistema FormSUS (Apêndice A). O FormSUS é um serviço do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) para a criação de formulários na *web*, de uso público, com normas de utilização definidas, compatíveis com a legislação e com a Política de Informação e Informática do SUS. O FormSUS foi desenvolvido para atender a finalidades do SUS e de órgãos públicos parceiros mas foi colocado à disposição de instituições e universidades para aplicações de interesse público. O FormSUS contribui com as diretrizes da Política Nacional de Informação e Informática relativas à democratização das informações e à transparência na gestão pública, permitindo: estabelecimento de mecanismos de compartilhamento de dados de interesse para a saúde; ampliação da produção e da disseminação de informações de saúde; acesso livre a bases de dados em saúde não-identificados; acesso responsável, respeitados os preceitos éticos, a dados individuais identificados, garantindo a privacidade e confidencialidade (DATASUS, 2019).

As informações contidas nos relatórios de inspeção foram analisadas e foram

coletadas as seguintes informações:

- a) Local da inspeção: Unidade da Federação (UF) se nacional; país se internacional;
- b) Linhas inspecionadas;
- c) Não conformidades encontradas;
- d) Artigos descumpridos da normativa vigente de BPF;
- e) Categorização e quantidade de não conformidades encontradas;
- f) Conclusão (resultado) da inspeção;
- g) Índice de risco do estabelecimento caso a empresa tenha sido classificada como satisfatória ou em exigência.

Uma planilha de dados de Excel® foi criada com todos os resultados coletados e foi realizado um estudo transversal de diagnóstico situacional das empresas inspecionadas.

O resultado da inspeção foi agrupado pelo estado geral de conformidade da empresa, de acordo com o POP-O-SNVS-014 (SNVS, 2017a), como satisfatória, exigência ou insatisfatória. Os resultados foram agrupados por UF ou país, para verificação dos aspectos regionais. Os resultados também foram classificados por linha de produção inspecionada e por ano para verificação da tendência de cumprimento das BPF.

Para as empresas onde não conformidades foram encontradas, o número e a criticidade destas foram coletados. Posteriormente, as deficiências foram agrupadas de acordo com os Títulos e Capítulos da regulamentação de BPF no Brasil. Para fins de representação gráfica, o Título V (Validação) foi agrupado com o capítulo IV (Qualificação e Validação) do Título II (Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais), por tratarem do mesmo assunto. Adicionalmente, as diretrizes suplementares de BPF descritas nos Títulos III (Produtos Estéreis), IV (Produtos Biológicos), VI (Água para Uso Farmacêutico), VII (Sistemas de Informação Computadorizados) e VIII (Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos) foram condensados para formar uma área específica, possibilitando maior agrupamento dos assuntos de BPF.

As não conformidades detectadas mais frequentemente foram descritas nos termos do artigo do regulamento e quantificadas. A sua frequência também foi quantificada em relação ao número total de não conformidades e ao número total de

inspeções.

O índice de risco do estabelecimento foi coletado de acordo com o POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b). Este índice é obtido por meio do cruzamento do risco regulatório (grupo I - baixo, II - médio ou III - alto) com o risco intrínseco do estabelecimento (baixo, médio ou alto), podendo apresentar os seguintes resultados: A, correspondente a um índice de risco baixo; B, correspondente a um índice de risco médio; C, correspondente a um índice de risco alto. Estabelecimentos com índice de risco “A” devem ser inspecionados pelo menos a cada três anos. Estabelecimentos com índice de risco “B” devem ser inspecionados pelo menos a cada dois anos. Estabelecimentos com índice de risco “C” devem ser inspecionados anualmente. A obtenção do índice de risco do estabelecimento está representada na figura 3.

PARTE D – DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DO ESTABELECIMENTO				
A combinação do risco intrínseco e do risco regulatório resultam no seguinte índice de risco para o estabelecimento:	Risco Intrínseco			
	Risco Regulatório	Baixo	Médio	Alto
	Grupo I	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B
	Grupo II	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C
Grupo III	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	

Figura 3. Determinação do índice de risco do estabelecimento.  
Fonte: POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b)

De forma paralela os dados foram comparados com aqueles divulgados por outras ARN de referência, a saber: FDA, EMA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* - MHRA (Reino Unido), *Therapeutic Goods Administration* - TGA (Austrália), *Health Canada* e organismos internacionais como a OMS e PIC/S. Para isso, foi realizada consulta aos *websites*: EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)), Health Canada ([www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php)), MHRA (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>), TGA (<https://www.tga.gov.au/>), OMS ([www.who.int/en](http://www.who.int/en)), PIC/S ([www.picscheme.org](http://www.picscheme.org)).

## **4.2 Avaliação do regulamento de BPF de medicamentos vigente no Brasil**

O regulamento de BPF vigente no Brasil (RDC 17/2010) foi comparado com as diretrizes da OMS nas quais foi baseado (WHO, 2003a) e com a sua atualização mais recente (WHO, 2014). Considerando o interesse da Anvisa de se tornar membro do PIC/S, e considerando ainda que atualmente as diretrizes do PIC/S representam as diretrizes de BPF de medicamentos mais harmonizadas a nível mundial, a regulamentação vigente foi comparada com a diretriz vigente desta organização.

Após analisar os resultados de inspeções realizadas e o estudo da regulamentação brasileira e internacional de BPF, foram apresentadas propostas para atualização das diretrizes de BPF vigentes no Brasil, com foco no aprimoramento das atividades de inspeção e estímulo ao cumprimento das BPF, com o objetivo principal de assegurar que medicamentos de qualidade sejam fornecidos à população brasileira.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Avaliação do cumprimento das BPF por parte das empresas fabricantes de medicamentos

#### 5.1.1 Inspeções nacionais de medicamentos

##### 5.1.1.1. Situação de conformidade

Entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2017 o SNVS realizou 485 inspeções em 261 empresas fabricantes de medicamentos no Brasil. Das inspeções realizadas, em 298 (61,4%) foi verificado cumprimento satisfatório das BPF, 113 (23,3%) resultaram em exigência e em 74 inspeções (15,3%) foi observado que a empresa não cumpria as BPF, conforme apresentado na Figura 4.

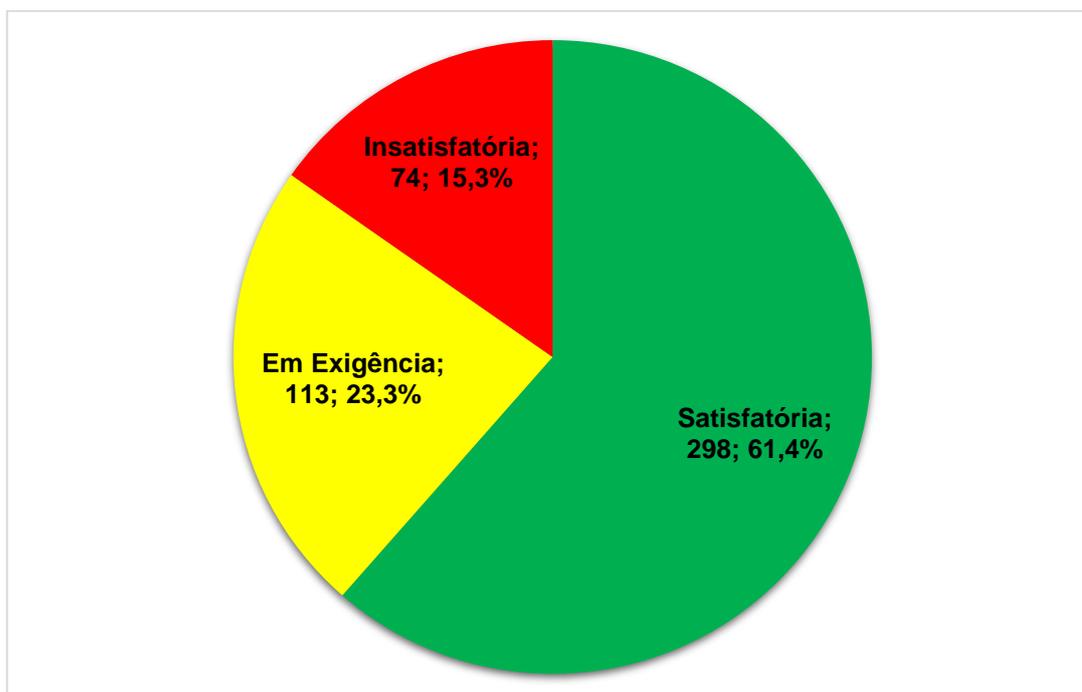


Figura 4. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada durante as inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

A distribuição por UF e a respectiva situação de cumprimento das BPF está descrita na Figura 5. É possível observar que 51,3% das inspeções realizadas no período referiam-se a empresas localizadas no Estado de São Paulo. As UF onde menos de dez inspeções de fabricantes de medicamentos foram realizadas no período

foram agrupados como outros, e correspondem a: Bahia (9 inspeções), Santa Catarina (9 inspeções), Pernambuco (8 inspeções), Distrito Federal (7 inspeções), Espírito Santo (3 inspeções), Piauí (3 inspeções), Amazonas (2 inspeções), Ceará (2 inspeções) e Rio Grande do Norte (2 inspeções).

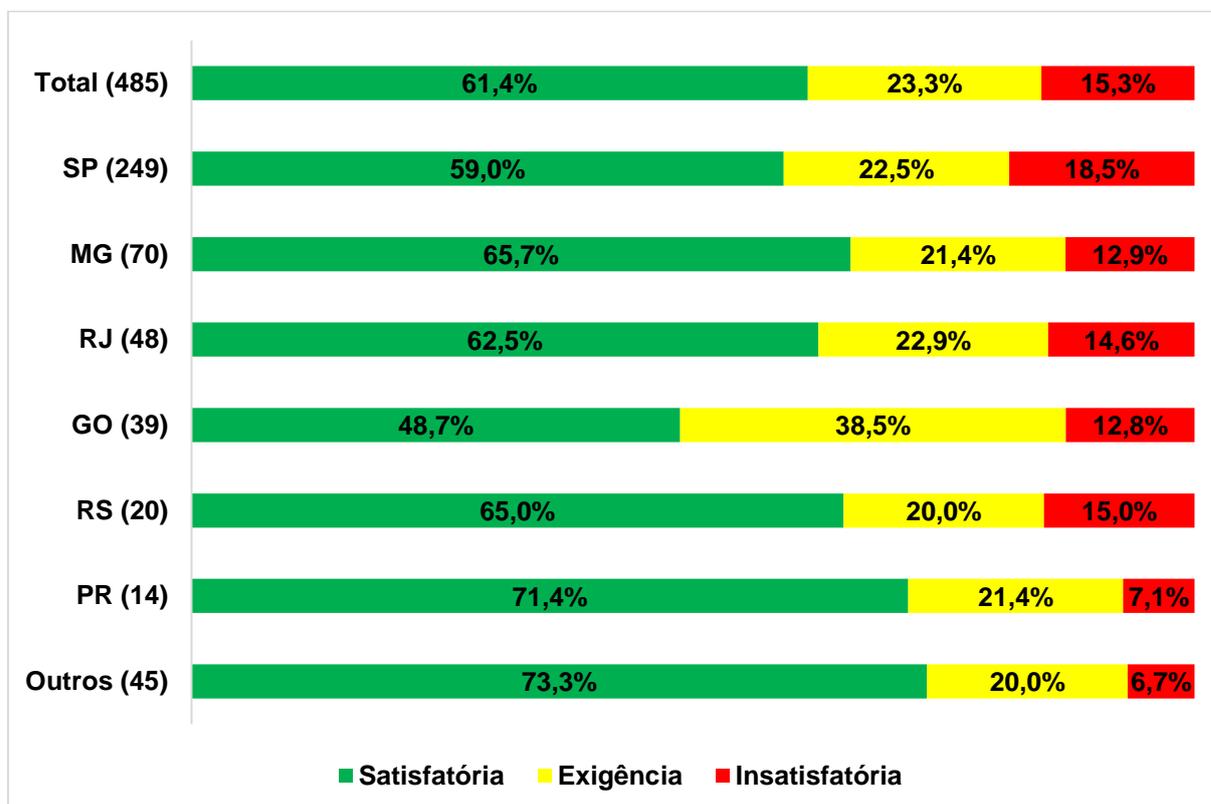


Figura 5. Número de inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017 por Unidade da Federação e respectiva porcentagem da situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada.

Considerando apenas as UF onde foram realizadas mais de dez inspeções, o Estado de São Paulo apresentou uma porcentagem maior de empresas consideradas insatisfatórias, enquanto que o estado de Goiás apresentou maior proporção de empresas em exigência.

A distribuição de situação de atendimento das BPF relativa a cada linha de produção inspecionada está descrita na Figura 6. Uma inspeção pode contemplar mais de uma linha de produção, desta forma, o número de linhas inspecionadas (864)

é maior que o número de empresas inspecionadas (485).

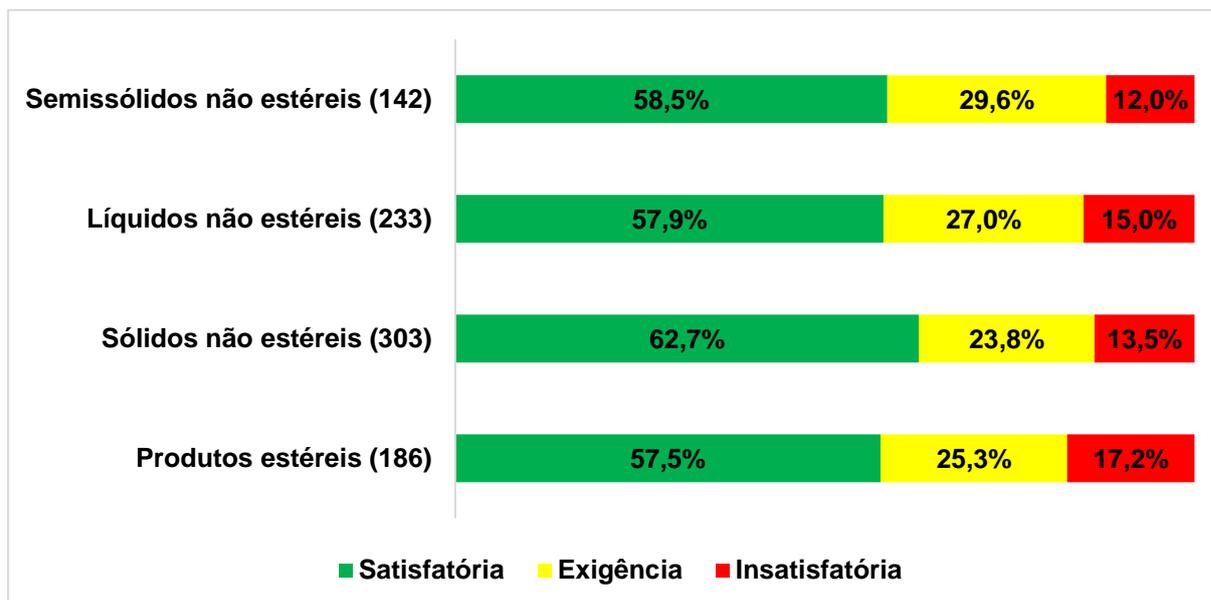


Figura 6. Número de inspeções realizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, por linha de produção e respectiva porcentagem da situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada.

Foi verificada uma porcentagem maior de fabricantes de produtos estéreis considerados insatisfatórios com relação ao cumprimento de BPF, o que já era esperado devido aos requisitos adicionais que estas empresas precisam cumprir (Título III da RDC 17/2017), tais como produção em áreas limpas e validação dos processos de esterilização, com o objetivo de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, microrganismos ou partículas não viáveis. Além disso, não conformidades relacionadas à fabricação de produtos estéreis tendem a ser mais críticas, devido ao risco associado a falhas no processo de esterilização.

Quando comparado com dados de outras autoridades, o Brasil relatou um maior número de empresas insatisfatórias do que relatado por FDA, EMA e Health Canada, que normalmente identificam de 1-4% de empresas consideradas insatisfatórias (EMA, 2018; FDA, 2019; HEALTH CANADA, 2017). A Anvisa também rejeitou, em 2015, um número maior de pedidos de registro do que outras autoridades reguladoras internacionais, sendo que as empresas nacionais foram responsáveis por 74% dos processos de registro indeferidos, indicando uma diferença notável entre as expectativas regulatórias e as estratégias adotadas pelas empresas (CARMO et al., 2017).

Considerando o período estudado, houve uma melhoria com relação ao

atendimento às BPF, com um aumento da proporção de inspeções com conclusão pelo atendimento satisfatório da empresa às BPF e decréscimo nas inspeções com conclusão em exigência e insatisfatória, conforme descrito na Figura 7.

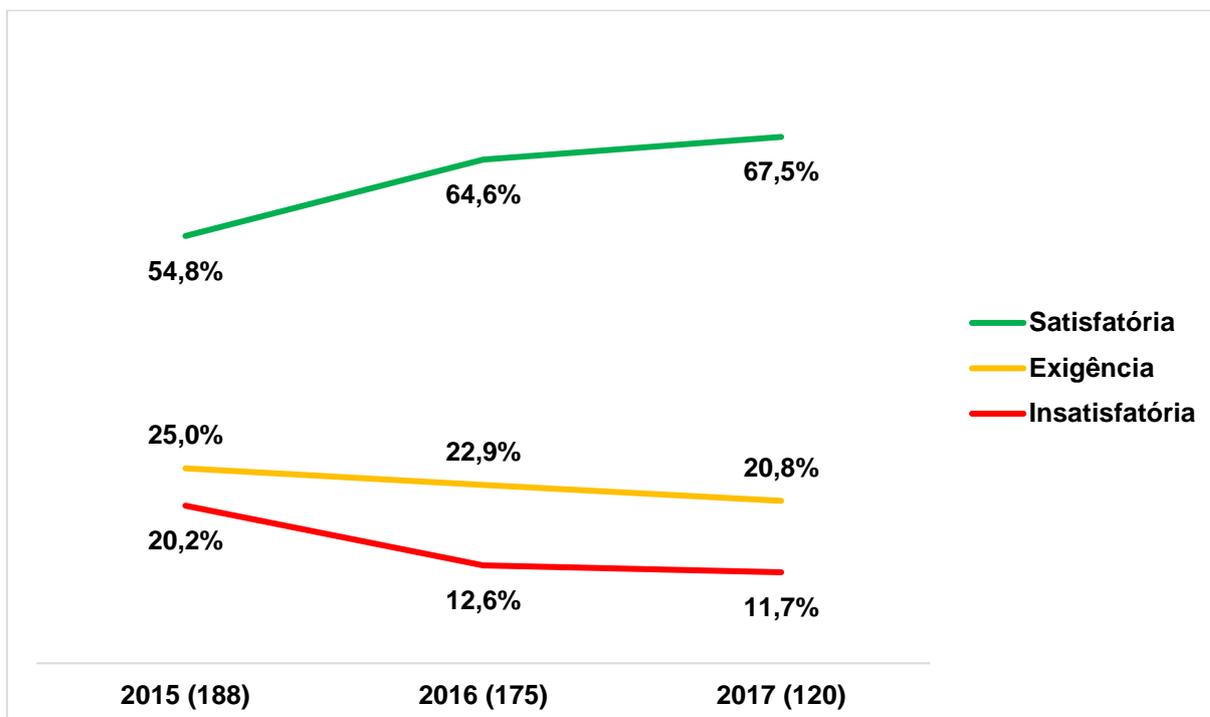


Figura 7. Evolução do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por parte das fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017.

#### 5.1.1.2. Classificação das não conformidades

Durante o período avaliado foram relatadas 2681 não conformidades, equivalentes a uma média de 5,5 não conformidades por inspeção. A distribuição da categorização dessas não conformidades está descrita na Figura 8. Das não conformidades encontradas, 1347 (50,2%) foram consideradas menores, 1159 (43,2%) foram consideradas maiores e 175 (6,5%) foram consideradas críticas. Comparando esses dados com o relatado pela autoridade canadense, também é possível perceber que o número de não conformidades críticas encontradas no Brasil foi maior que o relatado pela Health Canada, que tem relatado de 0,5 a 1% de não conformidades críticas (HEALTH CANADA, 2016, 2017). Não foram encontrados dados de outras autoridades para comparação, entretanto o procedimento adotado no Brasil para categorização de não conformidades foi baseado no modelo canadense, inclusive com a utilização de exemplos semelhantes.

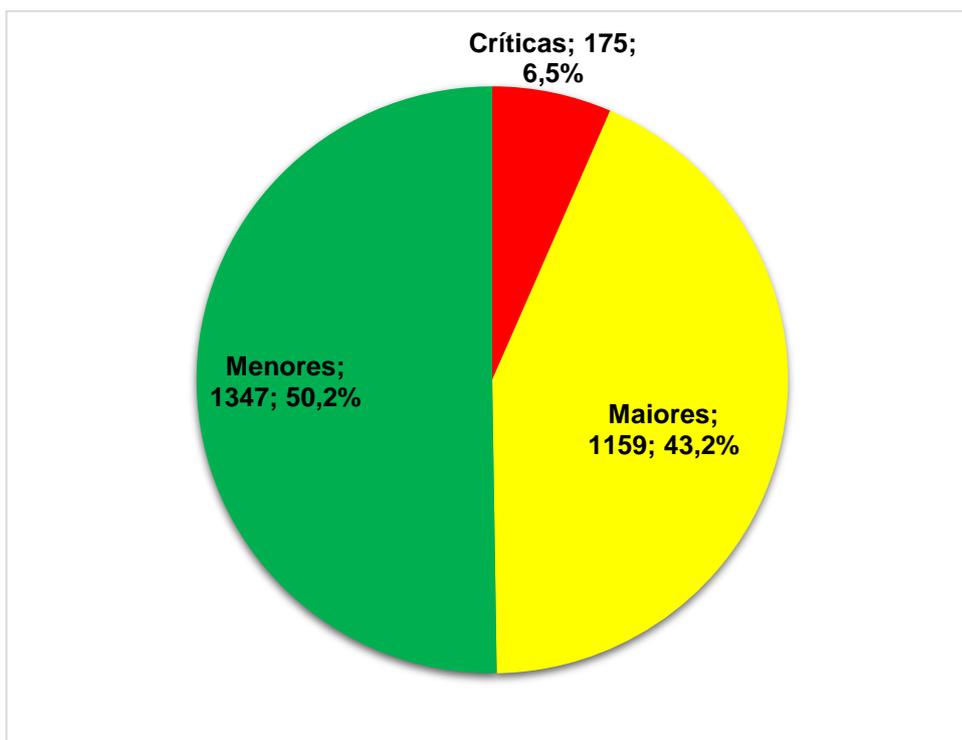


Figura 8. Distribuição das não conformidades encontradas nas inspeções de fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017.

Em 280 inspeções (57,7%) foi observada pelo menos uma não conformidade, sendo que em 251 (51,8%) delas foram apontadas não conformidades menores, em 203 (41,9%) maiores e em 52 (10,7%) críticas, conforme representado na Figura 9.

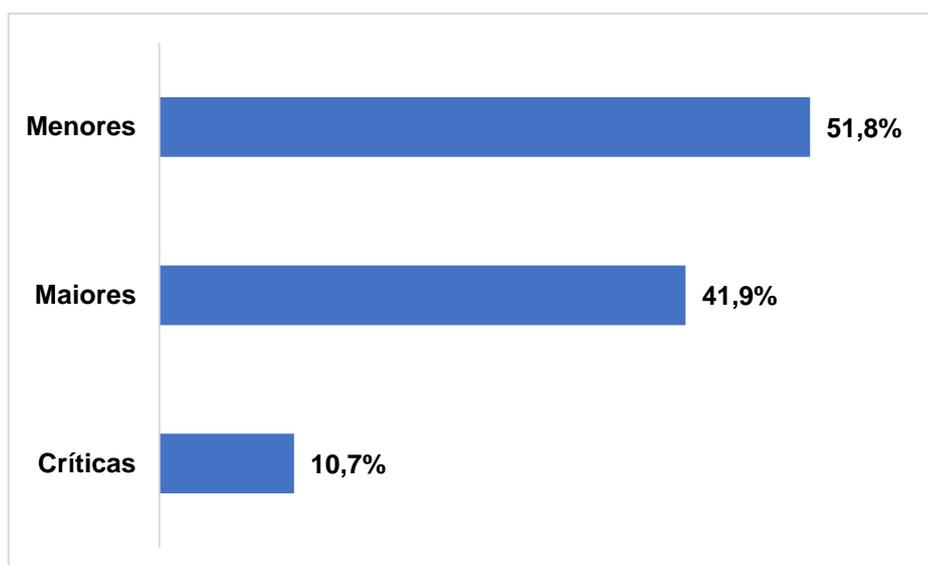


Figura 9. Porcentagem das inspeções de Boas Práticas de fabricação de medicamentos realizadas no Brasil de 2015 a 2017 que apontaram pelo menos uma não conformidade para a respectiva categoria (n=485).

### 5.1.1.3. Não conformidades mais frequentes

A Tabela 1 apresenta as não conformidades encontradas por título e capítulo da RDC 17/2010, com relação ao número total de inspeções e com relação ao número total de não conformidades.

Tabela 1. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções nacionais.

(continua)

<b>Título/Capítulo (RDC 17/2010)</b>	<b>Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)</b>	<b>Número de não conformidades (% do total de não conformidades)</b>
<b>Referência: WHO Technical Report Series 908, 2003 - Annex 4 (WHO, 2003a)</b>		
<b>Título II – Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais</b>		
Introdução (Art. 6-9)	5 (1,0%)	5 (0,2%)
Capítulo I – Garantia da Qualidade (Art. 10-12)	69 (14,2%)	83 (3,0%)
Capítulo II – Boas práticas de fabricação para medicamentos (BPF) (Art. 13)	66 (13,6%)	66 (2,4%)
Capítulo III – Sanitização e Higiene (Art. 14)	10 (2,1%)	10 (0,4%)
Capítulo IV – Qualificação e validação (Art. 15-25)	105 (21,6%)	176 (6,4%)
Capítulo V – Reclamações (Art. 26-34)	23 (4,7%)	39 (1,4%)
Capítulo VI – Recolhimento de produtos (Art. 35-42)	25 (5,2%)	28 (1,0%)
Capítulo VII – Contrato de produção e/ou análise (Art. 43-60)	14 (2,9%)	19 (0,7%)
Capítulo VIII – Auto-inspeção e auditorias de qualidade (Art. 61-69)	67 (13,8%)	95 (3,4%)
Capítulo IX – Pessoal (Art. 70-85)	68 (14,0%)	119 (4,3%)
Capítulo X – Treinamento (Art. 86-91)	37 (7,6%)	54 (2,0%)
Capítulo XI – Higiene Pessoal (Art. 92-101)	11 (2,3%)	13 (0,5%)
Capítulo XII – Instalações (Art. 102-138)	128 (26,4%)	284 (10,3%)
Capítulo XIII – Equipamentos (Art. 139-152)	50 (10,3%)	75 (2,7%)
Capítulo XIV – Materiais (Art. 153-196)	71 (14,6%)	101 (3,7%)
Capítulo XV – Documentação (Art. 197-244)	156 (32,2%)	411 (14,9%)
Capítulo XVI – Boas práticas de produção (Art. 245-280)	83 (17,1%)	131 (4,7%)
Capítulo XVII – Boas práticas de controle de qualidade (Art. 281-305)	114 (23,5%)	177 (6,4%)
<b>Referência: WHO Technical Report Series 902, 2002 - Annex 6 (WHO, 2002d)</b>		
<b>Título III – Produtos estéreis</b>		
Capítulo I – Considerações gerais (Art. 306-309)	4 (0,8%)	4 (0,1%)
Capítulo II – Controle de Qualidade (Art. 310-314)	13 (2,7%)	18 (0,7%)
Capítulo III – Sanitização (Art. 315-318)	20 (4,1%)	21 (0,8%)
Capítulo IV – Fabricação de preparações estéreis (Art. 319-347)	34 (7,0%)	65 (2,4%)
Capítulo V – Esterilização (Art. 348-427)	57 (11,8%)	99 (3,6%)
<b>Referência: WHO Technical Report Series 822, 1992 - Annex 1 (WHO, 1992c)</b>		
<b>Título IV – Produtos Biológicos</b>		
Capítulo I – Abrangência (Art. 428-430)		
Capítulo II – Considerações gerais (Art. 431-434)	2 (0,4%)	2 (0,1%)
Capítulo III – Pessoal (Art. 435-439)		
Capítulo IV – Instalações e equipamentos (Art. 440-451)	2 (0,4%)	2 (0,1%)

Tabela 1. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções nacionais.

(continua)

<b>Título/Capítulo (RDC 17/2010)</b>	<b>Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)</b>	<b>Número de não conformidades (% do total de não conformidades)</b>
<b>Título IV – Produtos Biológicos</b>	<b>Referência: WHO Technical Report Series 822, 1992 - Annex 1 (WHO, 1992c)</b>	
Capítulo V – Instalações para os animais (Art. 452-460)	1 (0,2%)	1 (0,04%)
<b>Título V – Validação</b>	<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 4 (WHO, 2006a)</b>	
Capítulo I – Introdução (Art. 461)	21 (4,3%)	21 (0,8%)
Capítulo II – Relação entre validação e qualificação (Art. 462)		
Capítulo III – Validação (Art. 463-474)	53 (10,9%)	71 (2,6%)
Capítulo IV – Qualificação (Art. 475-477)	27 (5,6%)	31 (1,1%)
Capítulo V – Calibração e verificação (Art. 478-483)	23 (4,7%)	26 (0,9%)
Capítulo VI – Plano mestre de validação (Art. 484)	17 (3,5%)	17 (0,6%)
Capítulo VII - Protocolo de Qualificação e Validação (Art. 485-488)	32 (6,6%)	50 (1,8%)
Capítulo VIII – Relatórios de qualificação e validação (Art. 489-495)	38 (7,8%)	57 (2,1%)
Capítulo IX – Estágios da Qualificação (Art. 496-521)	51 (10,5%)	83 (3,0%)
Capítulo X – Controle de mudanças (Art. 522-524)	42 (8,7%)	52 (1,9%)
Capítulo XI – Pessoal (Art. 525-526)	4 (0,8%)	8 (0,3%)
<b>Título VI – Água para uso Farmacêutico</b>	<b>Referência: WHO Technical Report Series 929, 2005 - Annex 3 (WHO, 2005)</b>	
Capítulo I – Exigências para sistemas de água para uso farmacêutico (Art. 527-531)	22 (4,5%)	31 (1,1%)
Capítulo II – Especificações de qualidade da água (Art. 532-538)	10 (2,1%)	10 (0,4%)
Capítulo III – Métodos de purificação da água (Art. 539-549)	10 (2,1%)	11 (0,4%)
Capítulo IV – Sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água (Art. 550-560)	24 (4,9%)	29 (1,1%)
Capítulo V – Considerações operacionais (Art. 561-567)	26 (5,4%)	27 (1,0%)
Capítulo VI – Manutenção de sistemas de água (Art. 568)	14 (2,9%)	14 (0,5%)
Capítulo VII – Revisões do sistema (Art. 569)	13 (2,7%)	13 (0,5%)
<b>Título VII – Sistemas de informação computadorizados</b>	<b>Referência: EMA GMP Guide (Annex 11) e PIC/S GMP Guide. (EMA, 2011; PIC/S, 2007b)</b>	
	49 (10,1%)	108 (3,9%)
<b>Título VIII – Boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos</b>	<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 3 (WHO, 2006b)</b>	
Capítulo I - Considerações gerais (Art. 591-592)		
Capítulo II – Garantia da Qualidade (Art. 593)		
Capítulo III – Sanitização e higiene (Art. 594)		
Capítulo IV – Validação (Art. 595)		
Capítulo V – Auto-inspeção (Art. 596)		
Capítulo VI – Pessoal (Art. 597)		
Capítulo VII – Treinamento (Art. 598)	1 (0,2%)	1 (0,04%)
Capítulo VIII – Higiene pessoal (Art. 599)		
Capítulo IX – Equipamentos (Art. 600)	1 (0,2%)	1 (0,04%)

Tabela 1. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções nacionais. (conclusão)

Título/Capítulo (RDC 17/2010)	Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)	Número de não conformidades (% do total de não conformidades)
<b>Título VIII – Boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos</b>	<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 3 (WHO, 2006b)</b>	
Capítulo X – Amostras e padrões de referência (Art. 601-602)		
Capítulo XI – Documentação (Art. 603-606)	1 (0,2%)	3 (0,04%)
Capítulo XII – Controle de Qualidade (Art. 607)		

Após o agrupamento citado no item 4.1, a Figura 10 representa a porcentagem de inspeções que apontaram pelo menos uma não conformidades em cada um dos temas da norma de BPF. Com esse agrupamento, 35,1% das inspeções em empresas brasileiras identificaram pelo menos uma não conformidade relacionada à qualificação e validação; 32,2% apresentaram deficiências relacionadas à documentação; e em 26,4% das inspeções foram observadas não conformidades relacionadas às instalações.

É importante ressaltar que o número de empresas que apresentaram não conformidades relacionadas aos títulos IV (Produtos Biológicos) e VIII (Medicamentos Fitoterápicos) não reflete o número de empresas inspecionadas destas categorias de produto, uma vez que estes títulos descrevem as diretrizes adicionais que os fabricantes desses produtos precisam cumprir e estas empresas podem apresentar não conformidades relacionadas aos requisitos gerais de BPF, descritos nos demais títulos da RDC 17/2010.

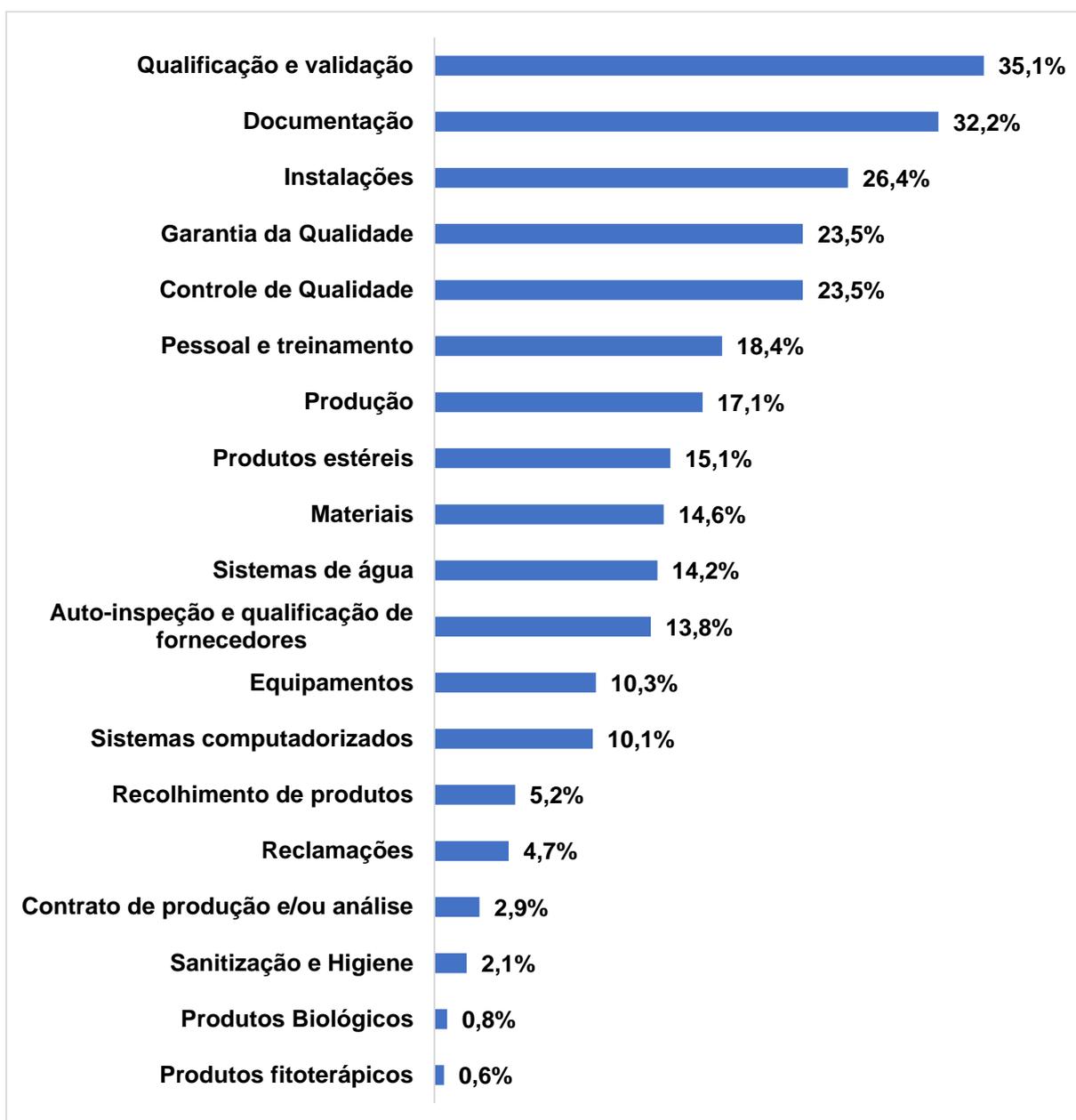


Figura 10. Porcentagem de inspeções em empresas fabricantes de medicamentos no Brasil de 2015 a 2017 que verificaram pelo menos um descumprimento em cada um dos temas das Boas Práticas de Fabricação (n=485).

Em 2011, o PIC/S organizou um workshop sobre as similaridades e diferenças das deficiências citadas pelos seus membros. Antes do workshop foi enviado um questionário às autoridades participantes do esquema de cooperação e foi solicitado que cada autoridade descrevesse as dez categorias mais frequentes de citação das deficiências de BPF. Participaram da pesquisa 40 autoridades, e as categorias mais citadas foram, respectivamente: Documentação de fabricação; Desenho e manutenção de instalações; Documentação de sistemas da qualidade; Treinamento de pessoal; Desenho e manutenção de equipamentos; Validação de limpeza;

Validação de processo; Revisão periódica de produto; Auditorias de fornecedores e contratados; Calibração de equipamentos; Qualificação de equipamentos (SMALLENBROEK; HOE, 2012).

Considerando o período estudado, do total de não conformidades encontradas nos fabricantes de medicamentos localizados no Brasil (2681), 21,4% estavam relacionadas à qualificação e validação, 14,9% eram deficiências de documentação e 10,3% de instalações (10,3%), conforme representado na Figura 11.

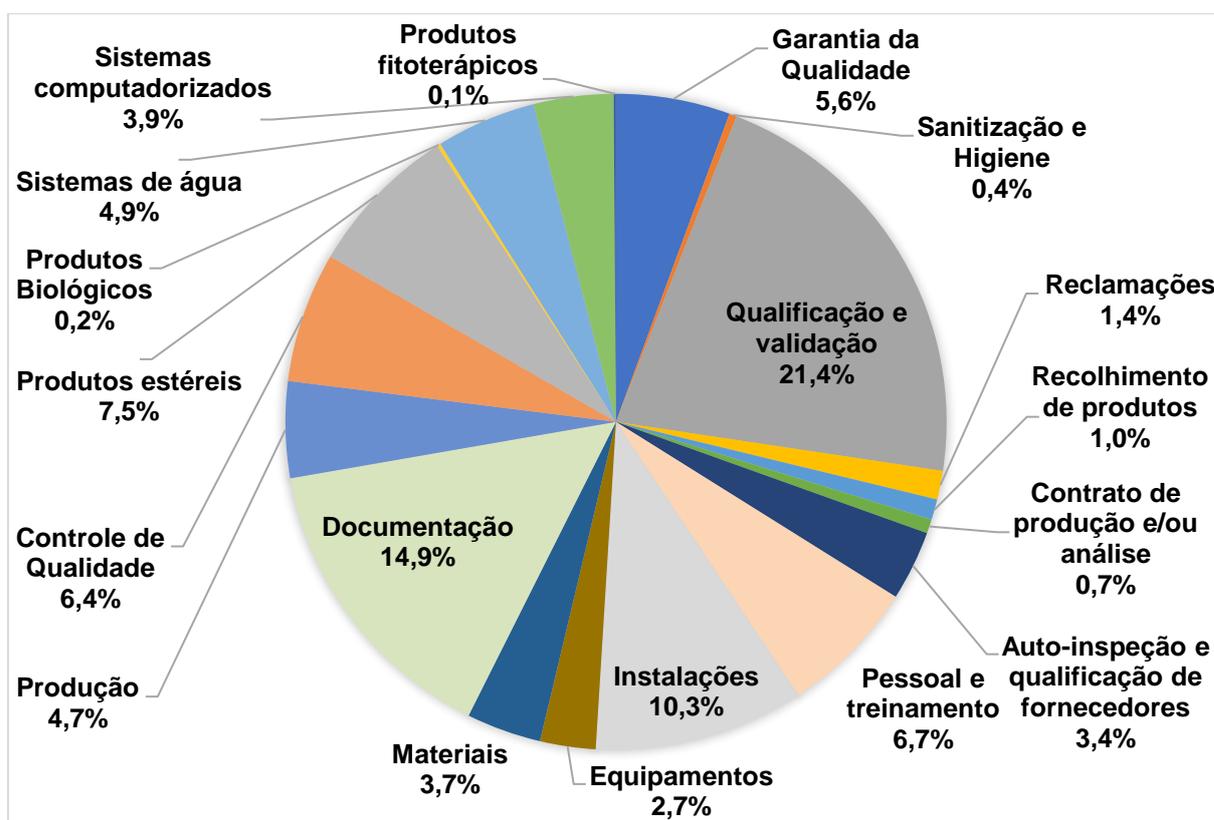


Figura 11. Proporção de não conformidades encontradas em cada tema das BPF para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017 (n=2681).

No estudo conduzido pelo PIC/S em 2011 (SMALLENBROEK; HOE, 2012), foi relatado que 24% das deficiências estavam relacionadas a produção, 20% ao sistema da qualidade, 14% ao controle de qualidade, 14% às instalações e equipamentos, 12% à validação, 8% ao pessoal e treinamento, 7% aos materiais.

Considerando que 35,1% das empresas brasileiras inspecionadas apresentaram pelo menos uma não conformidade relacionadas ao tema Validação e Qualificação, representando 21,4% do total das não conformidades encontradas durante o período estudado, este tema também foi estratificado de acordo com as

sessões e artigos da norma de BPF vigente no Brasil. A porcentagem de não conformidades encontradas em cada subtema está descrita na Figura 12.

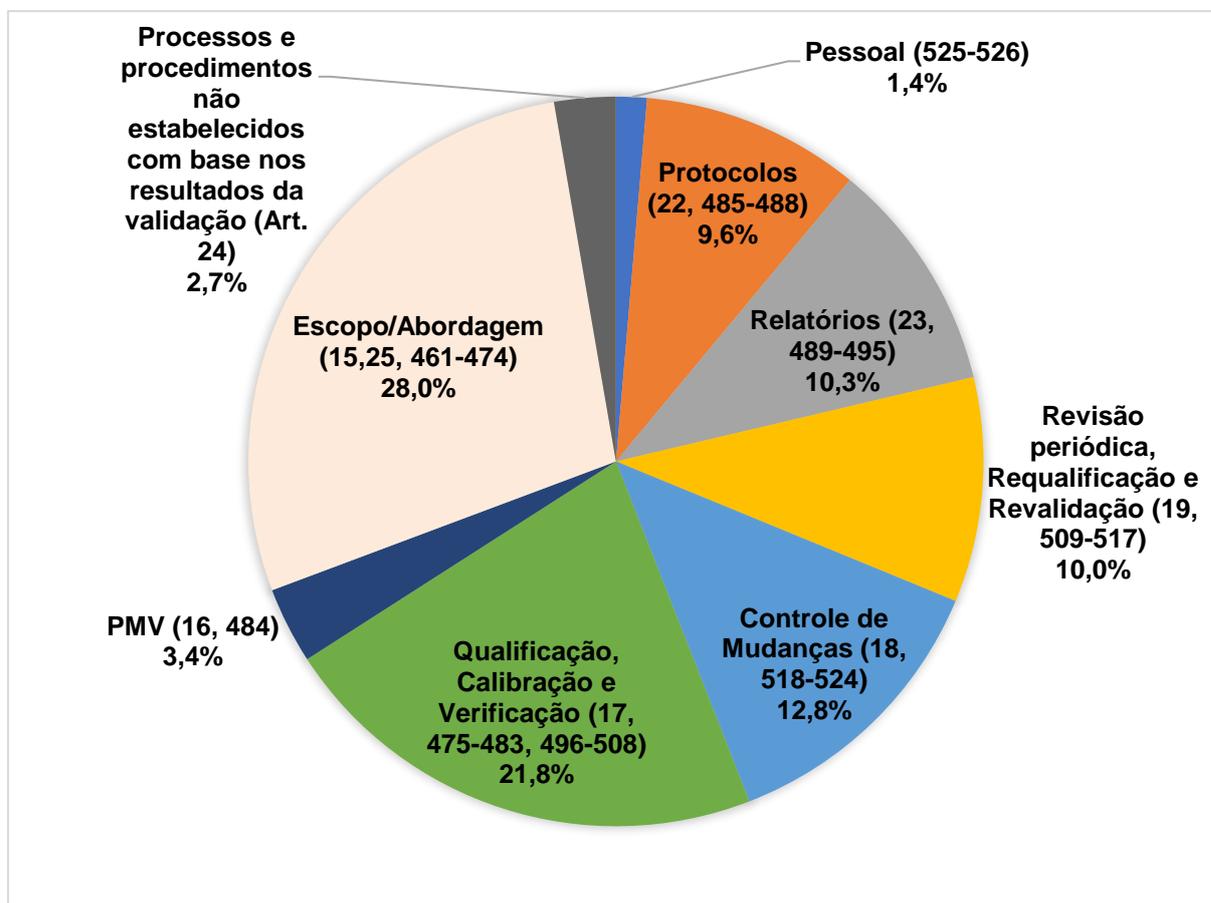


Figura 12. Proporção de não conformidades encontradas dentro do tema Qualificação e Validação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.

Escopo e/ou abordagem (Artigos 15, 25 e 461 a 474 da RDC 17/2010) utilizado para a validação foi responsável por 28,0% das não conformidades encontradas para o tema validação. O segundo subtema onde foram observadas mais deficiências foi qualificação, calibração e verificação. O terceiro subtema mais citado nas não conformidades observadas foi controle de mudanças.

Documentação foi o segundo tema onde mais não conformidades foram encontradas no período estudado, com 32,2% das empresas apresentando pelo menos uma não conformidade relacionada e representando 14,9% do total de não conformidades encontradas. Os artigos mais referenciados nessas não conformidades estão relacionados com a seção I do capítulo XV da RDC 17/2010, que trata dos requisitos gerais de documentação. A segunda seção mais citada foi a seção III, referente a especificações e ensaios de controle de qualidade e a terceira seção onde foram observadas mais não conformidades relacionadas à documentação foi a

seção XI (Procedimentos Operacionais Padrão e Registros). A distribuição das não conformidades relacionadas à validação de acordo com as seções da norma de BPF está representada na Figura 13.

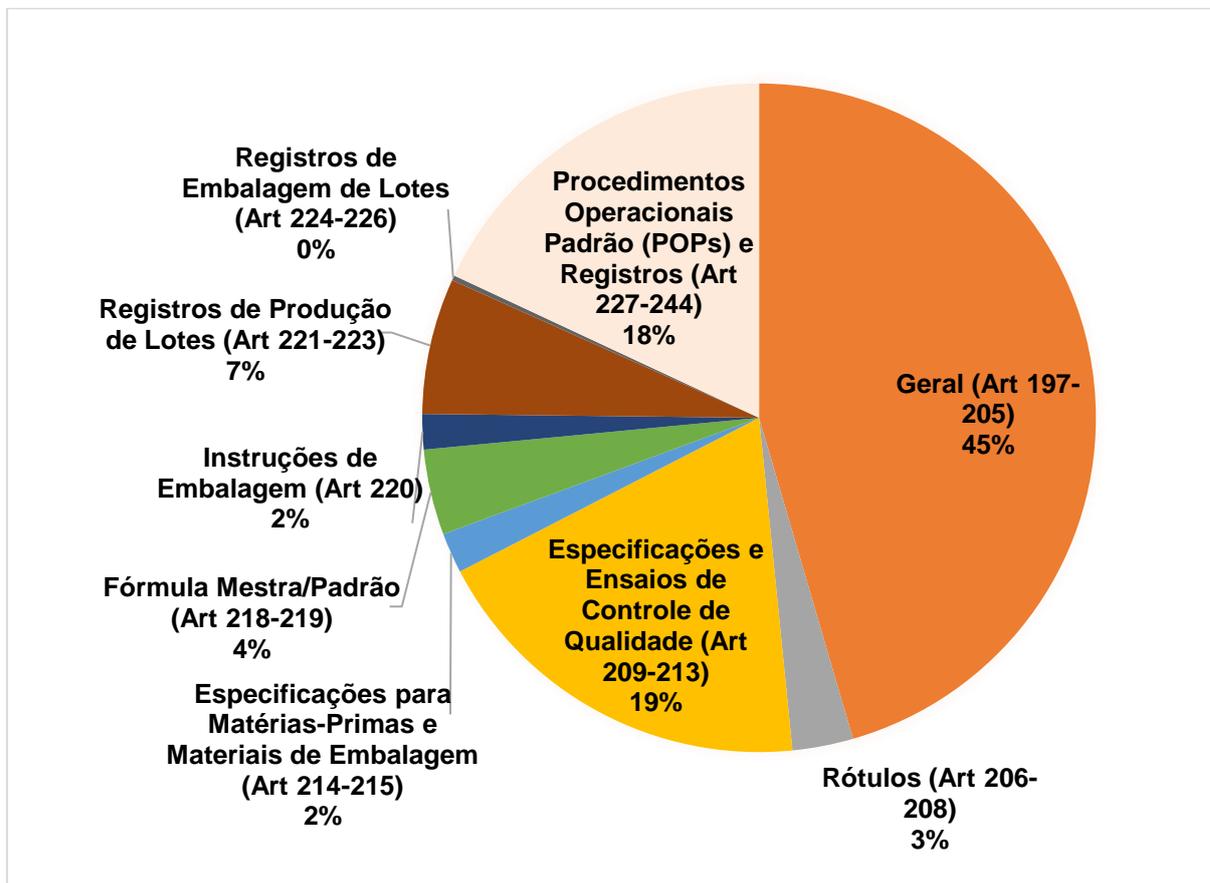


Figura 13. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Documentação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.

O grande número de não conformidades encontradas relacionadas à documentação reflete a dificuldade que a indústria nacional de medicamentos enfrenta em documentar seus procedimentos e processos, embora desde 2001 a norma vigente no Brasil estabeleça que a documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF; tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. A documentação também tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade (ANVISA, 2001, 2010a).

O terceiro tema onde mais foram citadas não conformidades nas inspeções nacionais realizadas de 2015 a 2017 foi Instalações. Não conformidades relacionadas à esse tema foram verificadas em 26,4% das empresas inspecionadas e este tema representou 10,3% das não conformidades observadas. Dentro desse tema, o maior índice de não conformidades estava relacionado às áreas de armazenamento (38%), enquanto que 34% das deficiências estavam relacionadas a seção I do capítulo XII (Geral) e 16% às áreas de produção (seção V). A distribuição de não conformidades relacionadas ao tema Instalações está representada na Figura 14.

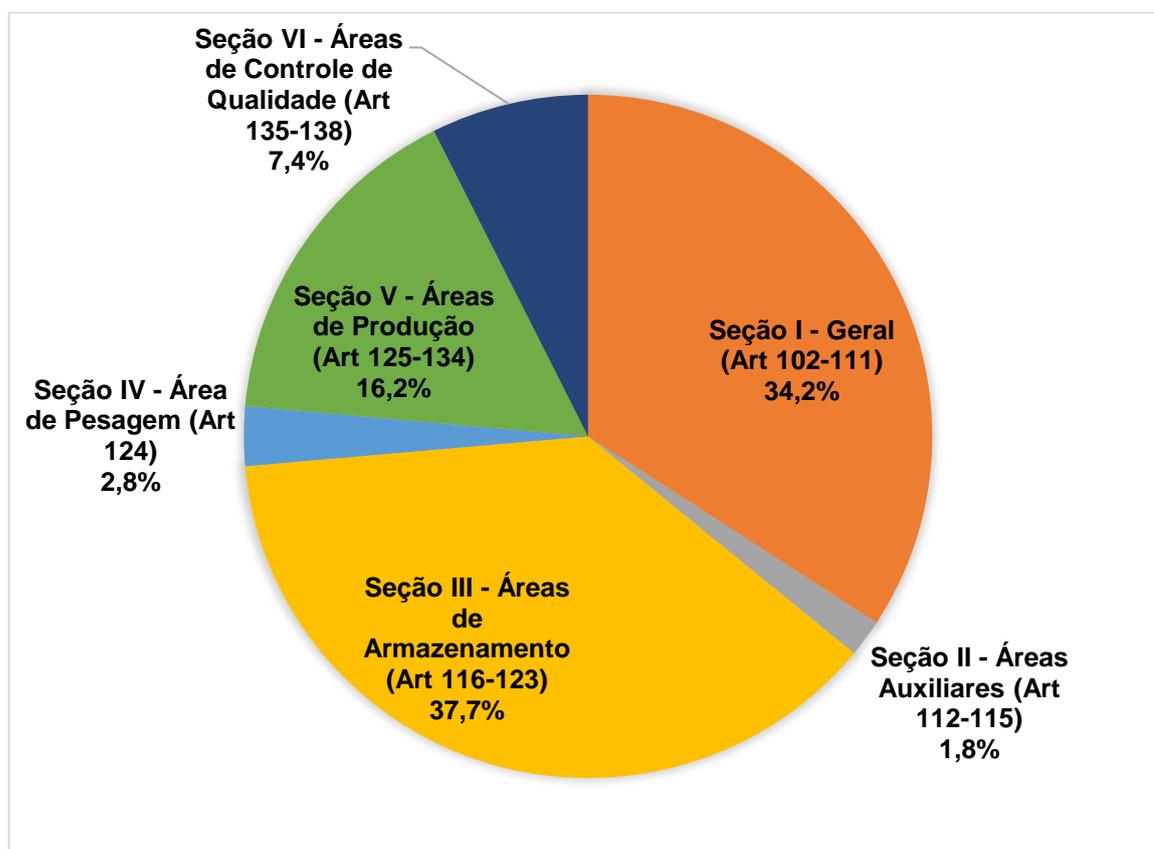


Figura 14. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Instalações para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.

Os dez artigos mais citados nas não conformidades descritas nos relatórios de inspeções realizadas no Brasil no período compreendido entre 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017 estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Dez artigos mais citados durante as inspeções nacionais realizadas no período de 2015 a 2017.

(continua)

Artigo	Frequência de citação (% das inspeções)
Art. 25. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.	61 (12,6%)
Art. 209. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis. Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.	60 (12,4%)
Art. 200. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo.	49 (10,1%)
Art. 117. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.	46 (9,5%)
Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que: X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;	44 (9,1%)
Art. 17. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que: I - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP); II - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI); III - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO); e IV - um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).	40 (8,2%)
Art. 197. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. § 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. § 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística. § 3º Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.	38 (7,8%)

Tabela 2. Dez artigos mais citados durante as inspeções nacionais realizadas no período de 2015 a 2017.

Artigo	(conclusão) Frequência de citação (% das inspeções)
<p>Art. 69. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido.</p> <p>§ 1º A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos.</p> <p>§ 2º Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.</p>	36 (7,4%)
<p>Art. 283. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de Controle de Qualidade.</p> <p>§ 2º Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.</p> <p>§ 3º As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes: IV - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;</p>	36 (7,4%)
<p>Art. 292. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.</p> <p>Parágrafo único. As investigações devem ser concluídas, as medidas corretivas e preventivas adotadas e os registros mantidos.</p>	32 (6,6%)

Nos dados apresentados na Tabela 2, os artigos 11 e 13 foram contabilizados por seus parágrafos, alíneas e incisos, uma vez que são artigos que descrevem diferentes requisitos de BPF. O artigo 13, que trata de requerimentos gerais de BPF, foi citado 66 vezes nas inspeções nacionais, entretanto esse artigo possui 3 parágrafos e o parágrafo 3º ainda tem 10 incisos. O inciso mais citado foi o IV do parágrafo 3º (As BPF determinam que: IV - as instruções e os procedimentos devam ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas), que foi citado 27 vezes, por este motivo o artigo 13 não consta na tabela 2. Já o artigo 11 foi citado em 59 inspeções, sendo que 44 citações se referiam especificamente ao inciso X (X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados) correspondendo à 5ª não conformidade mais frequente nas inspeções realizadas no Brasil no período estudado.

O artigo citado mais frequentemente como não conforme durante as inspeções nacionais realizadas no período estudado foi o artigo 25, observado em 12,6% das

empresas inspecionadas. O artigo estabelece a necessidade de validação para os procedimentos de limpeza, métodos analíticos e sistemas computadorizados.

O requerimento de validação de sistemas computadorizados foi estabelecido no Brasil somente em 2010, com a publicação da RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a). Entretanto, uma seção da norma estabelece os requisitos para sistemas computadorizados e um guia específico foi publicado pela Anvisa também em 2010 (ANVISA, 2010b). A RDC 17/2010 ainda concedeu o prazo de um ano para elaboração de todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação dos sistemas computadorizados que já se encontrassem instalados, devendo a conclusão dos estudos de validação ocorrer no prazo máximo de 3 anos a partir da data de publicação da resolução (19/04/2010).

A necessidade de validação de limpeza foi estabelecida no Brasil com a RDC 134/2001 (ANVISA, 2001), permanecendo na RDC 210/2003 (ANVISA, 2003a) e posteriormente na RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a). A Anvisa publicou um guia específico sobre o assunto em 2006 (ANVISA, 2006b) e não houve atualização posterior. O guia brasileiro, foi baseado em uma série de guias internacionais, entre eles o da OMS (WHO, 2006b), FDA (FDA, 1993) e PIC/S (PIC/S, 2001). O guia do PIC/S foi atualizado em 2007 (PIC/S, 2007c) e outros avanços na área foram publicados, por exemplo a possibilidade de utilização do limite permitido de exposição diária (*“Allowable Daily Exposure”* - ADE) para determinação dos limites utilizados para validação de limpeza (SARGENT et al., 2013), adotado pelo EMA em 2014 (EMA, 2014) e pelo PIC/S em 2018 (PIC/S, 2018c).

O segundo artigo mais citado nos relatórios de inspeção foi o artigo 209, relacionado à validação de métodos analíticos. Validação de métodos analíticos também foi relatada como um dos principais motivos de indeferimento de registros de medicamentos no Brasil em 2015 (CARMO et al., 2017). A necessidade de validação de métodos analíticos já estava prevista no Brasil desde 2002 (ANVISA, 2002). Entretanto, a Resolução Específica (RE) 899/2003 (ANVISA, 2003b), normativa para validação de métodos analíticos vigente no Brasil até 2017, descrevia que no caso de metodologia analítica descrita em farmacopeias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia seria considerada validada e a RDC 17/2010 estabeleceu a necessidade de demonstrar a adequabilidade nas condições operacionais do laboratório para métodos analíticos compendiais, o que explica o

grande número de descumprimentos relacionados a este artigo, uma vez que os requisitos para comprovação da adequabilidade somente foram estabelecidos pela RDC 166/2017 (ANVISA, 2017b) que revogou a RE 899/2003. De acordo com a nova normativa, os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial. A validação parcial deve avaliar, pelo menos, os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade. No caso de métodos analíticos destinados à quantificação de impurezas, a validação parcial deve incluir o limite de quantificação e no caso de ensaio limite, em substituição aos parâmetros do caput, devem ser avaliados os parâmetros de seletividade e de limite de detecção (ANVISA, 2017b).

Falhas de documentação foram observadas em 32,2% das empresas inspecionadas, e os artigos 200 e 197 foram relatados como o terceiro e o sétimo artigo mais descumprido da norma, respectivamente. Esse resultado é semelhante ao apresentado por autoridades participantes do PIC/S, que também relataram “Documentação” como a categoria mais citada de não conformidades (SMALLENBROEK; HOE, 2012); e a FDA tem relatado nos últimos anos, procedimentos não escritos ou completamente seguidos como a não conformidade mais frequente nas inspeções de garantia da qualidade de medicamentos (FDA, 2018a).

O quarto artigo mais citado está relacionado a áreas de armazenamento e condições de estocagem (Art. 117), relatado em 9,5% das empresas inspecionadas. Deficiências relacionada às áreas de armazenamento também representaram 37,7% de todas as não conformidades referentes às instalações, o que indica que as empresas brasileiras precisam investir e melhorar o cumprimento de BPF nessa área. O armazenamento de medicamentos, materiais e produtos intermediários podem interferir diretamente na qualidade dos medicamentos, por esse motivo as áreas de armazenamento devem permitir as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.

A quinta não conformidade mais citada está relacionada à investigação de desvios. O inciso X do artigo 11 estabelece que um sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que os desvios sejam

relatados, investigados e registrados. Falhas na investigação de discrepâncias (“*Investigations of discrepancies, failures*”) também foi considerada a terceira não conformidade mais frequente pela FDA nos últimos anos (FDA, 2018a). Além disso, se consideradas todas as citações do parágrafo §211.192 da diretriz de BPF norte americana (“*Investigation of discrepancies*”), agrupam-se as seguintes observações: “*Investigations of discrepancies, failures*”; “*Written record of investigation incomplete*”; “*Quality control unit review of records*”; “*No written record of investigation*”; e “*Extent of discrepancy, failure investigations*”; e então esta se torna a mais frequente observação das inspeções da FDA (UNGER, 2018). O gerenciamento de desvios desempenha um papel fundamental na garantia da qualidade dos produtos e contribui para melhoria contínua. Espera-se que os fabricantes estabeleçam processos e definam controles apropriados para identificar não-conformidades, investigando suas causas e definindo quando ações corretivas e/ou preventivas (CAPA)<sup>9</sup> devem ser realizadas.

Cabe esclarecer que a OMS, nas diretrizes para BPF publicadas em 2014 (WHO, 2014), atualizou este item, esclarecendo como deve ser realizada a investigação de desvios:

*deviations, suspected product defects and other problems are reported, investigated and recorded. An appropriate level of root cause analysis is applied during such investigations. The most likely root cause(s) should be identified and appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken. The effectiveness of CAPAs should be monitored.*

A diretriz de BPF do PIC/S (PIC/S, 2017) também esclarece o que deve ser considerado na investigação de desvios:

*An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems. This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;*

---

<sup>9</sup> CAPA é a abreviatura do termo em inglês *Corrective actions and/or preventive actions*

Nota-se que as diretrizes internacionais trazem mais clareza com relação ao que é esperado de uma investigação adequada de desvios. A atualização da norma de BPF brasileira em alinhamento com as normas internacionais pode esclarecer esse ponto e facilitar o cumprimento da norma por parte da indústria nacional.

Dentro do mesmo tema, o artigo 292 da RDC 17/2010, trata de investigação de resultados fora da especificação e foi o décimo mais citado nas inspeções realizadas de 2015 a 2017. A Anvisa publicou em 2017 e revisou em 2018, um guia para avaliação e investigação de resultados de ensaios analíticos fora das especificações informadas no registro do produto (ANVISA, 2018b). O guia expressa as expectativas da Anvisa com relação à investigação de resultados fora de especificação, esclarecendo que esses devem ser devidamente investigados e os registros obtidos devem conter informações organizadas e detalhadas das etapas de investigação (ANVISA, 2018b). Espera-se que após a publicação do guia o número de descumprimentos do artigo 292 diminua.

O sexto artigo mais citado nas inspeções realizadas no período estudado diz respeito à qualificação de instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e validação de processo. Não conformidades neste artigo foram relatadas em 8,2% das empresas inspecionadas. Além disso, 35,1% das empresas apresentaram pelo menos uma não conformidade relacionada à validação ou qualificação.

Conforme já havia sido observado por Barcelos (2009), a RDC 210/2003 (ANVISA, 2003a) que ficou vigente até a publicação da RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a) abriu a possibilidade para que, até aquela data, ainda existissem empresas que não possuíam os processos de fabricação de todos os seus produtos validados, pois diferentemente da RDC 134/2001 (ANVISA, 2001), passou a aceitar que as empresas demonstrassem apenas a intenção de realizar as atividades de validação. Como consequência, mesmo após 7 anos da publicação da RDC 17/2010 as empresas brasileiras ainda apresentavam dificuldades com o tema validação. A indústria farmacêutica brasileira consiste predominantemente de empresas fabricantes de medicamentos genéricos e similares, focadas principalmente em verificação da qualidade no produto final (controle da qualidade) ao invés da qualidade desde o desenvolvimento. Por outro lado, a indústria farmacêutica internacional tem

adotado uma visão estratégica de qualidade como uma maneira de melhoria contínua de seus produtos (DOCARMO et al., 2017).

As empresas brasileiras ainda precisam reconhecer que o desenvolvimento de produtos e o conhecimento do processo são passos essenciais para garantir a qualidade e redução de riscos. Investimentos em equipes multidisciplinares, QbD, gerenciamento de risco, e sistemas da qualidade voltados para inovação e melhoria contínua são ainda desafios para as indústrias farmacêuticas nacionais. A transição para um modelo de QbD não é simples e requer trabalho conjunto da agência reguladora e das empresas fabricantes de medicamentos (DOCARMO et al., 2017).

A diretriz que deu origem ao título V da RDC 17/2010 está em revisão pela OMS desde 2013 (WHO, 2018a), que publicou a revisão apenas do apêndice 7 (Validação de processos não estéreis) em 2015 (WHO, 2015a), recomendando uma abordagem baseada em risco e no ciclo de vida do produto (*“life-cycle”*). O novo guia pretende alinhar os conceitos de validação de processo e sua relação com gerenciamento de risco de qualidade (*Quality risk management - QRM*) e princípios de QbD como descrito pelo ICH. O guia ainda descreve que o conhecimento adquirido durante os estudos de desenvolvimento de produto e processo, experiência de fabricação prévia e princípios de QRM são essenciais em todas as abordagens de validação de processo.

A abordagem do ciclo de vida vincula o desenvolvimento de produtos e processos, a validação do processo de fabricação comercial e a manutenção do processo em um estado de controle durante a produção comercial de rotina (WHO, 2015a) e tem sido adotada pela FDA desde 2011 (FDA, 2011), alinhando as atividades de validação de processo aos conceitos estabelecidos pelo ICH nos guias Q8, Q9 e Q10 (ICH, 2005a, 2008, 2009).

A Anvisa publicou, em 2006, um guia de validação de processos não estéreis (ANVISA, 2006b), baseado no guia da OMS (WHO, 2006b). Em 2015, a Anvisa publicou outro guia, 01/2015 - Elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos (ANVISA, 2015), com o objetivo de harmonizar entendimentos entre Anvisa e o setor regulado, bem como esclarecer dúvidas sobre a apresentação do relatório sumário de validação para as petições de registro e pós-registro. Apesar da Anvisa não ter atualizado a RDC 17/2010 ou o guia de validação de processo, o guia 01/2015 foi baseado no guia da FDA de 2011 (FDA,

2011), demonstrando que a Anvisa já esperava receber os relatórios de validação nas petições de registro e pós registro na abordagem de ciclo de vida. A RDC 17/2010 descreve em seu artigo 609 que a Diretoria Colegiada da Anvisa publicaria atualizações da resolução, com vistas ao acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias do setor farmacêutico. Entretanto até o momento, somente algumas atualizações pontuais de artigos forma publicadas. A defasagem da versão brasileira das BPF em relação as da OMS foi observada por Vogler *et al* (2017), demonstrando a morosidade no processo de regulamentação brasileiro (VOGLER; GRATIERI; GELFUSO, 2017)

A oitava não conformidade mais frequente citada nos relatórios de inspeção analisados é referente à qualificação de fornecedores. A RDC 134/2001 (ANVISA, 2001) estabeleceu um prazo de 180 dias para que as empresas atendessem a esse item, orientando que os fornecedores deveriam ser avaliados, quando for o caso, por meio de auditorias, com vistas a verificação do cumprimento das BPF, antes de serem aprovados e incluídos nas lista de fornecedores da empresa. A RDC 210/2003 (ANVISA, 2003a) detalhava, no roteiro de inspeção, os quesitos que deveriam ser avaliados em um programa para qualificação de fornecedores, contudo, estabelecia como necessária apenas a qualificação de fornecedores de substâncias ativas e auditorias de qualidade era considerado um item somente informativo. Portanto, não havia até 2010, nenhuma obrigatoriedade dos fabricantes auditarem seus fornecedores de matérias-primas.

A RDC 17/2010 permitiu, no artigo 295, que empresas qualificadas por meio de auditorias, dentre outros requisitos, amostram somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido, para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. Além disso, o artigo 297 descreve que em substituição à realização de testes de controle da qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações. Ou seja, diferentemente da RDC 210/2003, foi estabelecido em que situações a auditoria de fornecedores é obrigatória.

O nono artigo mais citado, nas inspeções nacionais de medicamentos realizadas de 2015 a 2017, está relacionado ao controle da qualidade, mais

especificamente à confiabilidade das atividades de controle da qualidade e seus registros (artigo 283). Deficiências relacionadas ao controle de qualidade foram encontradas em 23,5% das empresas inspecionadas e representaram 6,4% do total de não conformidades relatadas. A FDA cita controles laboratoriais não adequados como a segunda observação mais frequente dos últimos três anos (FDA, 2018a) e o Health Canada também identificou o controle da qualidade como a área onde mais não conformidades são encontradas.

Os inspetores examinam os dados laboratoriais durante as inspeções, e os problemas encontrados frequentemente estão relacionados à implementação ineficaz de requisitos regulatórios e, em alguns casos, violações da integridade dos dados. As empresas farmacêuticas devem estabelecer sistemas de qualidade eficazes e programas de ética que permitam que todos os funcionários compreendam claramente o que significa integridade de dados e seu impacto na segurança do paciente e na qualidade do produto (SHAFIEI et al., 2015).

Um estudo das medidas cautelares aplicadas no Brasil decorrentes da comercialização de produtos fabricados em território nacional apresentando desvios de qualidade no período de 2009 a 2016 demonstrou que as causas mais frequentes estavam relacionadas às deficiências na qualificação de equipamentos, qualificação de fornecedores, na validação de processo produtivo, validação de método analítico, na ocorrência de falhas humanas e de planos de amostragem deficientes (VOGLER, 2018).

Nota-se portanto, uma relação entre as não conformidades mais frequentes encontradas nas inspeções em empresas nacionais e as causas de desvios de qualidade relatadas por Vogler (2018), demonstrando que as empresas brasileiras apresentam dificuldades no cumprimento desses requisitos de BPF e o SNVS precisa reforçar sua atuação, assegurando o cumprimento das BPF para diminuir a ocorrência de desvios de qualidade de medicamentos, que podem comprometer a eficácia tratamento ou causar danos à saúde.

#### **5.1.1.4. Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados**

O POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b) estabeleceu no Brasil uma ferramenta de análise de risco que permite categorizar os estabelecimentos farmacêuticos de acordo

com seu índice de risco, possibilitando definir a frequência da inspeção. Uma estratégia de planejamento de inspeções baseada no risco sanitário atribuído aos fabricantes é fundamental para decisões quanto à frequência, duração e escopo das inspeções para verificação das BPF. A aplicação da ferramenta resulta em três categorias de índice de risco: A corresponde a um índice de risco baixo; B corresponde a um índice de risco médio; e C, que corresponde a um índice de risco alto.

Estabelecimentos com índice de risco igual a “A” devem ser inspecionados pelo menos a cada três anos, enquanto que estabelecimentos com índice de risco igual a “B” devem ser inspecionados pelo menos a cada dois anos e estabelecimentos com índice de risco igual a “C” devem ser inspecionados anualmente.

De acordo com o POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b), o índice de risco deve ser determinado quando o resultado da inspeção for Satisfatória ou em Exigência. Durante o período estudado 411 estabelecimentos foram classificados nessas situações, entretanto o índice de risco somente foi informado para 227 destes. A avaliação é realizada em um formulário próprio, separado do relatório. Como no Brasil as atividades de inspeção estão descentralizadas para os órgãos de Visa das UF e municípios, em muitos casos o formulário não foi encaminhado juntamente com o relatório. A necessidade de informar à Anvisa o índice de risco de estabelecimento só foi definida em 2017, com a revisão do POP-O-SNVS-003 (Fluxo das Informações de Vigilância Sanitária Relacionadas aos Fabricantes, Distribuidores e Importadores de Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Produtos Para Saúde, Medidas Administrativas e Acompanhamento de Ações Corretivas) e atualização do sistema CANAIS para inclusão de um campo específico. Para aqueles que o índice de risco foi informado, a distribuição está indicada na figura 15.

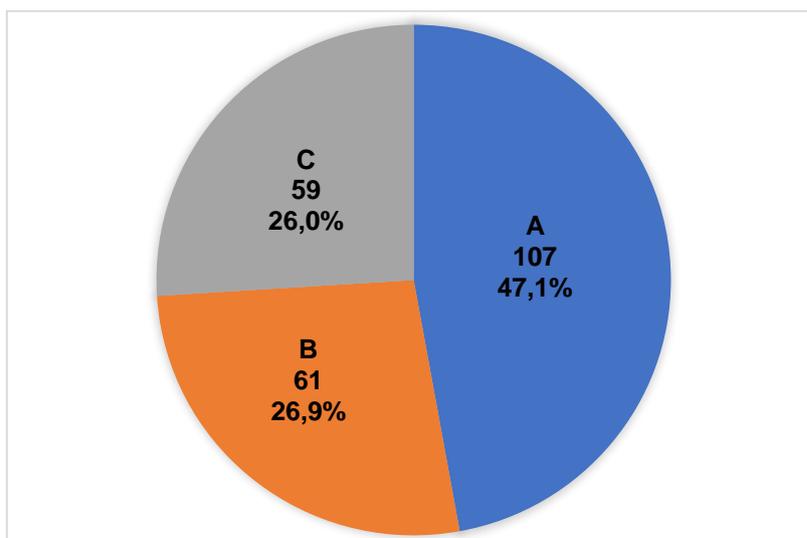


Figura 15. Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados pelo SNVS de 2015 a 2017. A: índice de risco baixo; B: índice de risco médio; C: índice de risco alto.

Um estudo realizado em 2016 pelo Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CHIEFFI; MORAIS, 2016), categorizou as fabricantes de medicamentos localizadas naquele estado, com exceção das empresas localizadas no município de São Paulo, onde a atividade está descentralizada para o órgão de Visa Municipal. O estudo concluiu que 44 dos 82 fabricantes (53,6%) estariam classificados como A, 20 (24,4%) como B e 14 (17,1%) como C. Ainda, o estudo destaca o avanço na harmonização da conduta com a realização de inspeção única, com duração e escopo definidos em procedimentos padronizados pelo SNVS, para subsidiar a concessão da emissão da licença de funcionamento e do CBPF.

Inspeções *in loco* de estabelecimentos fabricantes de medicamentos mobilizam muitos recursos tanto dos reguladores quanto das empresas inspecionadas (JIN; CARR; ROTHENFLUH, 2017). Neste sentido, as autoridades reguladoras tem implementado abordagens baseadas em risco para priorização de inspeções. A abordagem adotada no SNVS está baseada no modelo proposto pelo PIC/S em 2012 (PIC/S, 2012) e iniciou em julho de 2014 no Brasil. A OMS também recomendou em 2016 um modelo semelhante (WHO, 2016a), com a possibilidade de reduzir a frequência de inspeção para estabelecimentos de menor risco para até 48 meses.

### 5.1.2 Inspeções internacionais de medicamentos

Entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2017, a Anvisa recebeu 2236

pedidos de certificação de BPF para 840 empresas internacionais fabricantes de medicamentos, localizadas em 57 países<sup>10</sup>. A distribuição, por país, das empresas para as quais foi solicitada certificação internacional de BPF de medicamentos está representada na Figura 16.

Cabe ressaltar que até o final de 2017 havia 1315 fabricantes internacionais de medicamentos cadastrados na base de dados da Anvisa, o que significa que ao menos uma solicitação para certificação de BPF para estas empresas foi realizada em algum momento. Contudo, isso não significa que algum medicamento fabricado por esta empresa tenha sido registrado na Anvisa ou algum lote de medicamento fabricado por esta empresa foi importado para o Brasil.

No mesmo período, foram realizadas 419 inspeções internacionais em 393 empresas fabricantes de medicamentos, localizadas em 46 países. O número de inspeções realizadas por país está representada na Figura 17.

A Tabela 3 descreve a distribuição por país de empresas cadastradas, número de solicitações de certificação nos 3 anos avaliados, número de empresas cuja certificação foi solicitada nesses 3 anos e o número de empresas efetivamente inspecionadas, com a respectiva porcentagem de empresas cadastradas que foram inspecionadas por país durante o período avaliado. É possível que mais de uma solicitação de certificação tenha sido recebida para a mesma empresa internacional, isto se deve ao fato que a certificação é emitida por linha de produção e por empresa solicitante (importadora) e em alguns casos a empresa internacional possui múltiplas empresas parceiras no Brasil, o que esclarece a grande diferença entre o número de solicitações de certificação e o número de empresas cuja certificação foi solicitada.

---

<sup>10</sup> Nesse levantamento Porto Rico foi considerado como parte integrante dos EUA e Taiwan parte da China.

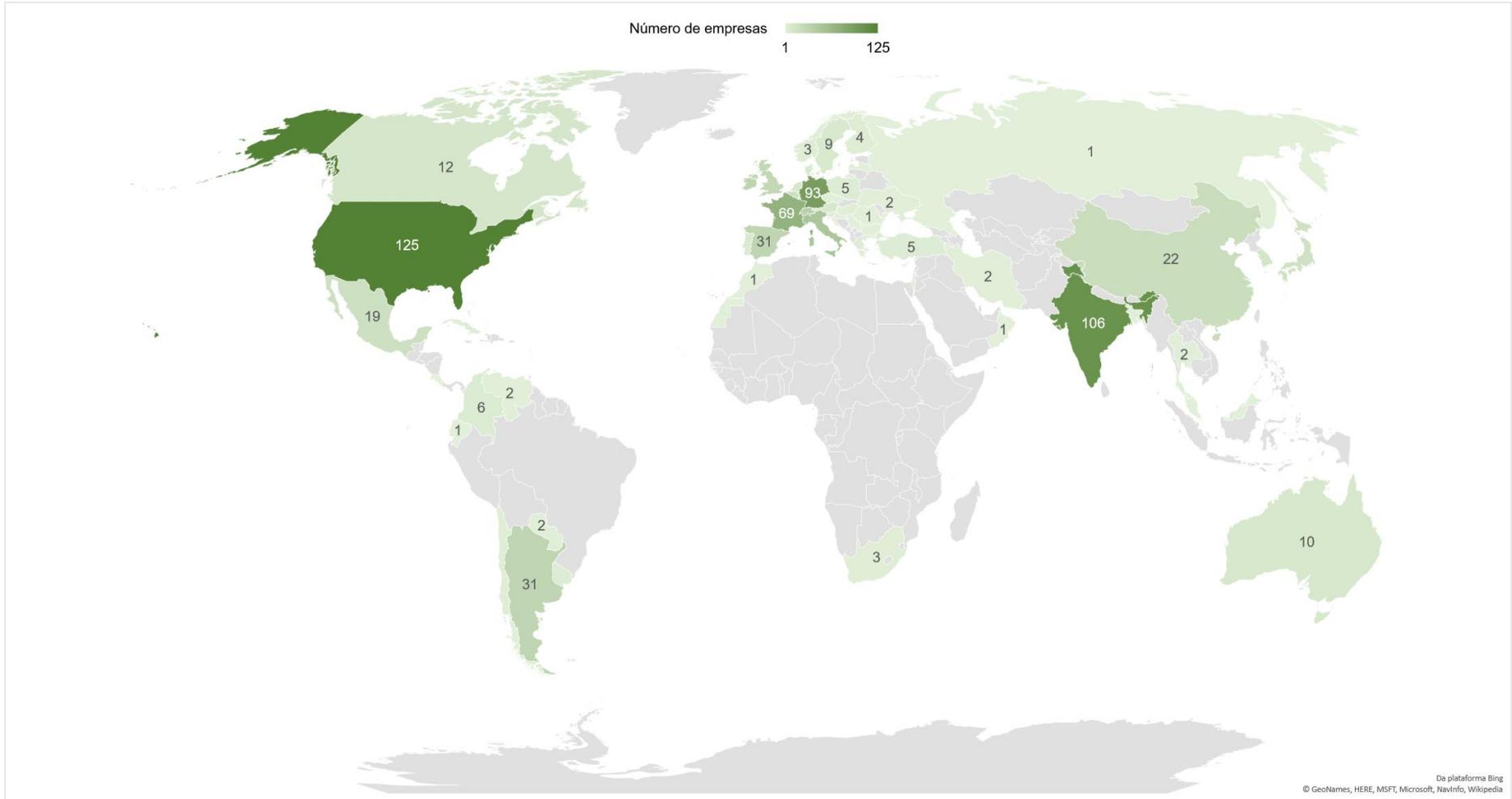


Figura 16. Número de empresas, por país, para as quais foi solicitada certificação internacional de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos em 3 anos (2015 a 2017).

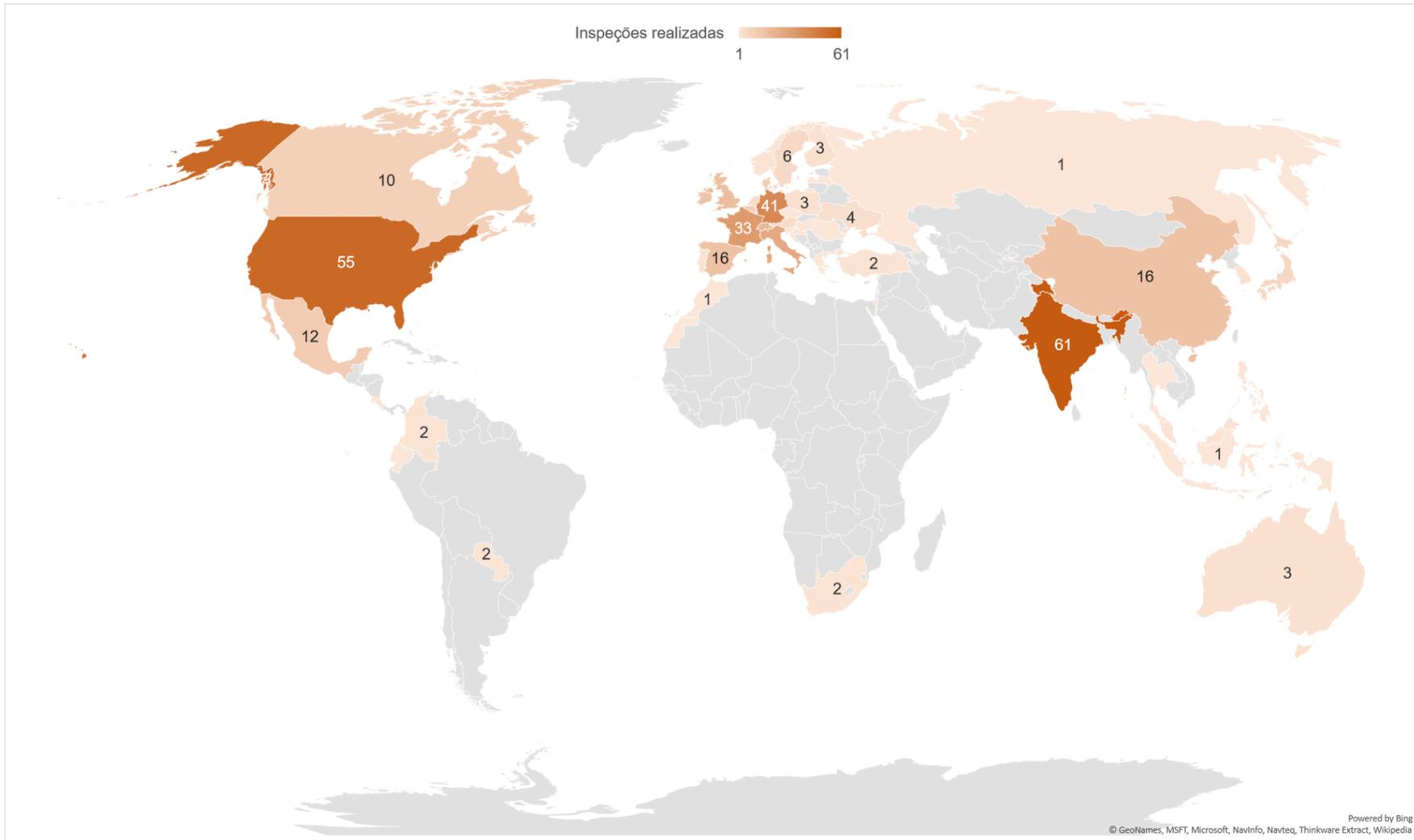


Figura 17. Quantidade de inspeções internacionais de fabricantes de medicamentos realizadas pela Anvisa por país em 3 anos (2015 a 2017).

Tabela 3. Situação de empresas estrangeiras cadastradas na Anvisa quanto a certificação de Boas Práticas de Fabricação e inspeções realizadas, no período entre 2015 e 2017.

País	Empresas Cadastradas	Solicitações de certificação			(continua)
			Número de empresas cuja certificação foi solicitada	Número de empresas inspecionadas	Porcentagem de empresas cadastradas inspecionadas
África do Sul	5	6	3	2	40,0%
Alemanha	126	365	93	39	31,0%
Argentina	67	63	31		0,0%
Austrália	13	17	10	3	23,1%
Áustria	15	20	9	4	26,7%
Bangladesh	2	2	1		0,0%
Bélgica	22	67	20	10	45,5%
Bulgária	2	2	1		0,0%
Canadá	24	45	12	9	37,5%
Chile	3	7	3		0,0%
China	49	29	22	14	28,6%
Chipre	1	1	1		0,0%
Colômbia	6	9	6	2	33,3%
Coreia	20	26	13	3	15,0%
Costa Rica	1	1	1	1	100,0%
Croácia	1	1	1	1	100,0%
Cuba	4	5	3		0,0%
Curaçao	1				0,0%
Dinamarca	15	15	8	9	60,0%
Egito	1				0,0%
El Salvador	1				0,0%
Emirados Árabes	1				0,0%
Equador	3	1	1	1	33,3%
Eslovênia	3	13	3	1	33,3%
Espanha	49	89	31	16	32,7%
Estados Unidos	223	331	125	52	23,3%
Filipinas	1			1	100,0%
Finlândia	6	7	4	3	50,0%
França	104	172	69	31	29,8%
Grécia	8	15	4	1	12,5%
Holanda	17	44	11	4	23,5%
Hungria	7	7	3	1	14,3%
Índia	151	278	106	57	37,7%
Indonésia	1	3		1	100,0%
Irã	2		2		0,0%
Irlanda	39	67	32	15	38,5%
Islândia	1				0,0%
Israel	7	7	5	2	28,6%
Itália	66	147	47	26	39,4%
Japão	30	29	17	7	23,3%
Letônia	1	1	1	1	100,0%

Tabela 3. Situação de empresas estrangeiras cadastradas na Anvisa quanto a certificação de Boas Práticas de Fabricação e inspeções realizadas, no período entre 2015 e 2017.

(conclusão)

País	Empresas Cadastradas	Solicitações de certificação	Número de empresas cuja certificação foi solicitada	Número de empresas inspecionadas	Porcentagem de empresas cadastradas inspecionadas
Lituânia	1				0,0%
Malásia	2	1	1	2	100,0%
Malta	2	7	2		0,0%
Marrocos	1	1	1	1	100,0%
México	32	51	19	12	37,5%
Noruega	5	7	3	2	40,0%
Oman	1	3	1		0,0%
Palestina	1				0,0%
Panamá	1				0,0%
Paraguai	3	2	2	2	66,7%
Polônia	6	7	5	3	50,0%
Portugal	8	16	7	2	25,0%
Reino Unido	43	91	28	15	34,9%
República Tcheca	4	5	2	1	25,0%
Romênia	3	1	1	1	33,3%
Rússia	2	1	1	1	50,0%
San Marino	2	1	1		0,0%
Sérvia	1	1	1		0,0%
Singapura	11	10	5	3	27,3%
Suécia	15	26	9	6	40,0%
Suíça	51	80	36	20	39,2%
Tailândia	3	2	2	1	33,3%
Turquia	7	6	5	2	28,6%
Ucrânia	2	11	2	2	100,0%
Uruguai	6	12	5		0,0%
Venezuela	4	2	2		0,0%

#### 5.1.2.1. Situação de conformidade

Das empresas inspecionadas, 254 (60,6%) apresentaram cumprimento satisfatório das BPF, 115 (27,4%) foram classificadas em exigência, e em 50 inspeções (11,9%) a empresa não cumpria as BPF, conforme apresentado na Figura 18.

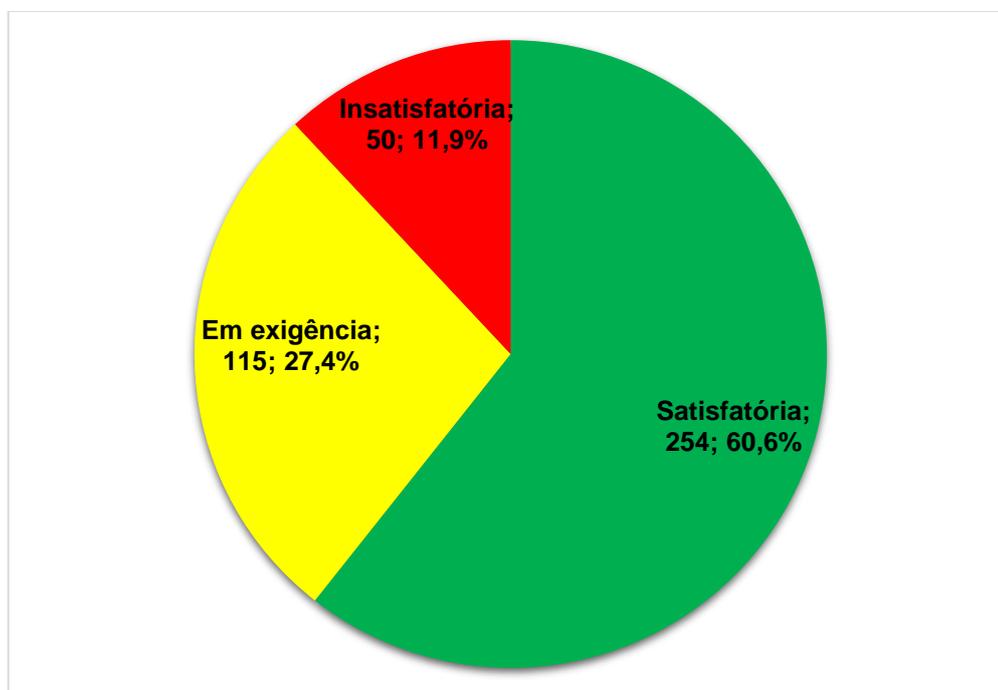


Figura 18. Situação de atendimento às BPF encontrada durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

O número de inspeções em cada país e as respectivas conclusões estão apresentados na Tabela 4. Considerando que uma inspeção pode cobrir mais de uma linha de produção e a conclusão pode ser diferente para cada uma das linhas, os resultados apresentados na Tabela 4 e figura 19 podem ser superiores a 100%.

Tabela 4. Inspeções, por país, e respectivas conclusões com relação às Boas Práticas de Fabricação (2015-2017).

(continua)

País	Quantidade (%)	Desfecho		
		Satisfatória	Exigência	Insatisfatória
Índia	61 (14,6%)	36 (59,0%)	21 (34,4%)	8 (13,1%)
Estados Unidos	55 (13,1%)	40 (72,7%)	9 (16,4%)	7 (12,7%)
Alemanha	41 (9,8%)	23 (56,1%)	15 (36,6%)	3 (7,3%)
França	33 (7,9%)	14 (42,4%)	11 (33,3%)	8 (24,2%)
Itália	27 (6,4%)	23 (85,2%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)
Suíça	20 (4,8%)	15 (75,0%)	4 (20,0%)	1 (5,0%)
Reino Unido	18 (4,3%)	12 (66,7%)	7 (38,9%)	1 (5,6%)
China	16 (3,8%)	8 (50,0%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)
Espanha	16 (3,8%)	11 (68,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)
Irlanda	16 (3,8%)	11 (68,8%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)
México	12 (2,9%)	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,3%)
Bélgica	11 (2,6%)	7 (63,6%)	5 (45,5%)	0 (0,0%)

Tabela 4. Inspeções, por país, e respectivas conclusões com relação às Boas Práticas de Fabricação (2015-2017).

País	Quantidade (%)	(conclusão)		
		Satisfatória	Exigência	Insatisfatória
Canadá	10 (2,4%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)
Dinamarca	10 (2,4%)	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)
Japão	7 (1,7%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)
Suécia	6 (1,4%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
Áustria	5 (1,2%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)
Holanda	5 (1,2%)	4 (80,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)
Ucrânia	4 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Austrália	3 (0,7%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
Cingapura	3 (0,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
Coréia	3 (0,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
Finlândia	3 (0,7%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
Polônia	3 (0,7%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
África do Sul	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)
Colômbia	2 (0,5%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Croácia	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Israel	2 (0,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Malásia	2 (0,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Noruega	2 (0,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Paraguai	2 (0,5%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
Portugal	2 (0,5%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Turquia	2 (0,5%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Taiwan	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Costa Rica	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Equador	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Eslovênia	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Filipinas	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Grécia	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hungria	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Indonésia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Letônia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Marrocos	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Romênia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Rússia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Tailândia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
República Tcheca	1 (0,2%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

A Figura 19 mostra a porcentagem de cada situação de cumprimento de BPF

observada por país, considerando os países onde mais que 10 inspeções foram realizadas. Os países onde menos que 10 inspeções foram realizadas foram agrupados como outros.

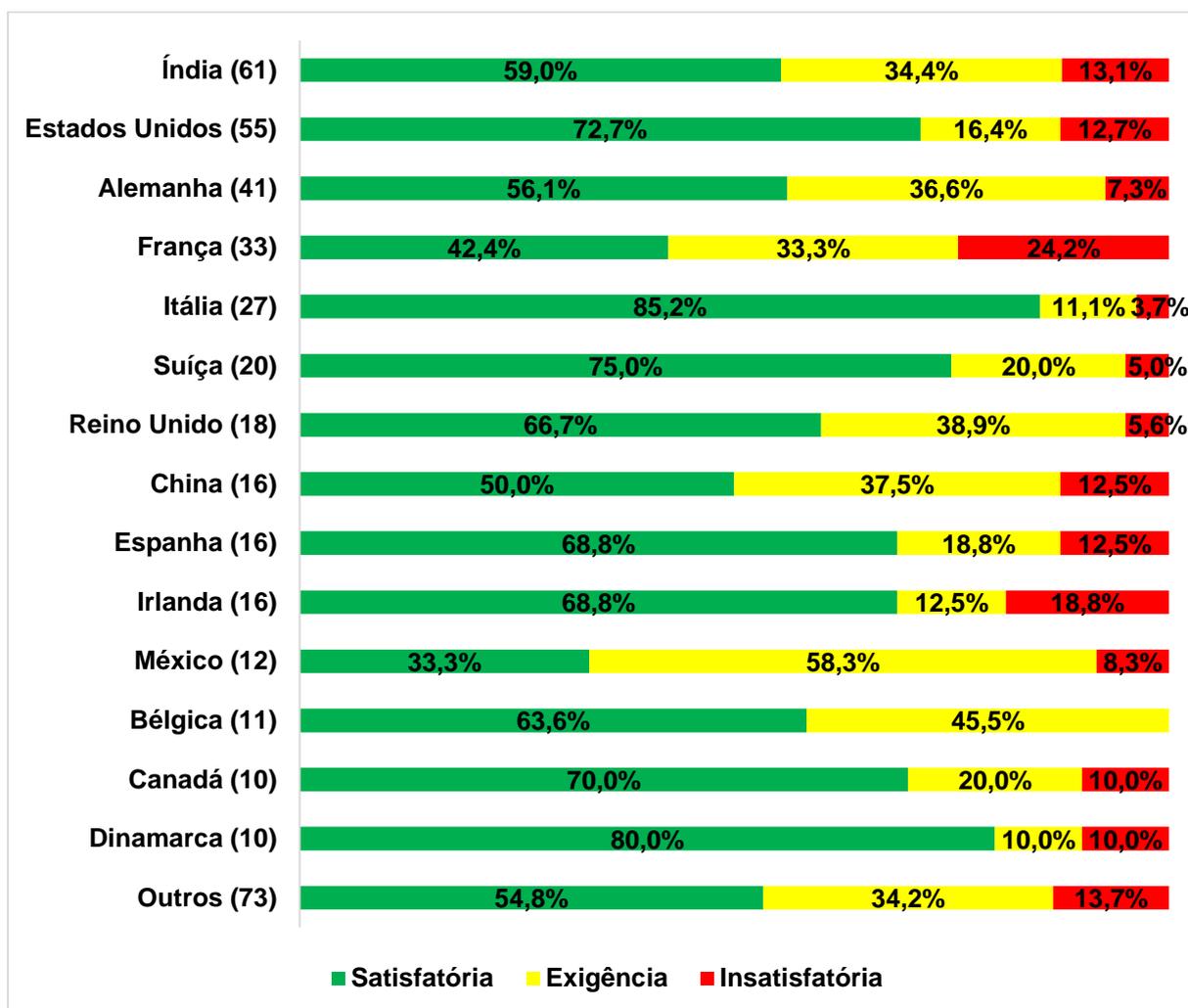


Figura 19. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada por país durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Países onde menos que 10 inspeções foram realizadas foram agrupados como outros.

Se for considerada a UE como bloco, foram realizadas 204 inspeções em países membro da UE, ou seja 48,7% das inspeções realizadas em 3 anos. Considerando todas as inspeções realizadas no bloco, 131 (64,2%) empresas foram consideradas satisfatórias (cumprimento das BPF), 56 (27,5%) em exigência e 22 (10,8%) empresas foram consideradas insatisfatórias.

Ainda, se forem consideradas todas as inspeções realizadas em países integrantes do PIC/S, foram realizadas 333 inspeções em países participantes do

esquema de cooperação, o que corresponde a 79,5% das inspeções realizadas em 3 anos. O resultado das inspeções em países integrantes do PIC/S é de 211 (63,4%) estabelecimentos satisfatórios, 92 (27,6%) em exigência e 37 (11,1%) insatisfatórios.

A FDA classifica o estado de conformidade de uma empresa como Ação Oficial Indicada (OAI- *Official Action Indicated*), Ação Voluntária Indicada (VAI - *Voluntary Action Indicated*), ou Nenhuma Ação Indicada (NAI - *No Action Indicated*). Uma classificação OAI ocorre quando condições ou práticas irregulares significativas foram encontradas e uma ação regulatória é justificada para corrigir a falta de conformidade do estabelecimento. Uma classificação de inspeção VAI ocorre quando condições ou práticas irregulares foram encontradas, mas não atingem um limiar de importância regulatória. Uma classificação de inspeção NAI ocorre quando não foram encontradas condições ou práticas irregulares durante a inspeção ou a significância das condições encontradas não justificam ações adicionais (FDA, 2018b). As classificações de inspeção podem ser pesquisadas no banco de dados de inspeções disponível no site da FDA (FDA, 2019).

Em 2017 foram apresentados os resultados das inspeções realizadas pelo FDA em 2016 na UE, Índia e China (FDA, 2017). A FDA tinha 1224 empresas fabricantes de medicamentos registrados<sup>11</sup> na UE e em 2016 foram inspecionados 32% desses estabelecimentos, sendo que em apenas 5% das empresas inspecionadas foi necessária alguma ação oficial (OAI). Dos 754 fabricantes chineses de medicamentos registrados na FDA, foram inspecionados 21%; desses, 22% receberam a classificação OAI. Na Índia, havia, em 2016, 722 estabelecimentos fabricantes de medicamentos com registro na FDA, dos quais 23% foram inspecionados; desses 14% foram classificados como OAI. Considerando que o número de empresas consideradas OAI na UE foi mais baixo que nos países asiáticos, a FDA iniciou um processo de reconhecimento mútuo com países da UE, que é esperado que se complete até julho de 2019 (FDA, 2018c). Segundo a FDA, o reconhecimento mútuo permitirá maior eficiência da ARN, evitando a duplicação de inspeções e permitindo a realocação de recursos para a inspeção de instalações de fabricação de

---

<sup>11</sup> A FDA considera também nesse levantamento as empresas fabricantes de insumos farmacêuticos ativos

medicamentos com riscos potenciais à saúde pública em países, como Índia e China (FDA, 2017). A FDA informou que continuaria realizando algumas inspeções em países da UE, como inspeções de avaliação de fabricação de produtos específicos para apoiar decisões de registro (*pre-approval inspections*), no entanto, com o acordo de reconhecimento mútuo menos inspeções de monitoramento de rotina em países da UE serão realizadas (FDA, 2018c).

A EMA elabora um relatório anual de atividades descrevendo o número de inspeções realizadas e o número de empresas consideradas “não conformes”. O relatório elaborado em 2018 descreve os resultados de inspeções de BPF<sup>12</sup> encontrados nos 5 anos anteriores (EMA, 2018). Considerando apenas os anos que foram avaliados no presente estudo, as autoridades da UE realizaram 302 inspeções na Índia e 166 na China, que levaram à emissão de declarações de não conformidade em, respectivamente, 8,3% e 6,6% dos casos para as empresas indianas e chinesas. Em empresas localizadas na UE ou Espaço Econômico Europeu (EEE)<sup>13</sup>, foram realizadas 6.376 inspeções no período de 3 anos com a emissão de apenas 17 (0,0026%) declarações de não conformidade. Para empresas localizadas nos EUA, foram emitidas declarações de não conformidade para 4 (1,3%) das 302 empresas inspecionadas e no restante do mundo foram emitidas duas (0,7%) declarações de não conformidade dentre as 297 empresas inspecionadas. O relatório descreveu, ainda, que em 2017, menos de 1% das inspeções de BPF realizadas pelas autoridades do EEE levou à declaração de não conformidade e que houve uma redução do número inspeções, refletindo a implementação do acordo de reconhecimento mútuo entre EUA e UE. As autoridades da UE/EEE somente classificam as empresas em conforme e não conforme, e quando as inspeções levam a achados, as empresas precisam implementar planos de ação corretiva acordados com os inspetores (EMA, 2018).

Em um relatório publicado em 2016, referente ao ano fiscal 2015-2016 (de 1º de abril de 2015 a 31 de março de 2016), foi informado que a ARN Canadense (*Health*

---

<sup>12</sup> O relatório descreveu o total de inspeções de BPF realizadas, considerando inspeções de BPF de IFA e também de produtos veterinários

<sup>13</sup> Espaço Econômico Europeu (EEE) ou *European Economic Area (EEA)* - inclui os países da UE e também Islândia, Liechtenstein e a Noruega

Canada) conduziu 440 inspeções em empresas envolvidas na fabricação, embalagem/rotulagem, ensaios, importação e distribuição de medicamentos no próprio território, sendo que 20 foram consideradas não conformes. No mesmo período, a Inspeção Canadense realizou 1.525 avaliações documentais de empresas estrangeiras de medicamentos e 16 inspeções de BPF internacionais. Das inspeções internacionais realizadas, 2 foram classificadas como não conformes (HEALTH CANADA, 2017).

Comparando os resultados obtidos pela Anvisa com outras ARN, a Anvisa apresentou mais resultados insatisfatórios do que outras autoridades. A grande diferença apresentada pode estar relacionada com as diferentes classificações adotadas por cada ARN e diferenças na avaliação de risco das não conformidades encontradas. Outra possibilidade reside no fato de que não há como averiguar se as empresas inspecionadas pela Anvisa, no período, foram as mesmas inspecionadas por outras ARN; ou, ainda, as empresas inspecionadas pela Anvisa podem apresentar um grau de conformidade menor com as BPF para os produtos destinados ao mercado brasileiro. Auditorias realizadas pelos farmacêuticos do Médicos sem Fronteiras (MSF) mostraram que fabricantes de medicamentos, mesmo os aprovados pelas agências reguladoras mais exigentes, ajustam seus padrões de acordo com o país receptor e, em muitos casos, os produtos fabricados apenas para exportação ou para países em desenvolvimento não são submetidos aos mesmos controles ou fiscalização dos fabricados para mercados melhor regulados (CAUDRON et al., 2008)

O relatório da ARN canadense citou, ainda, que para países com os quais o Canadá possui acordo de reconhecimento mútuo, a importação de medicamentos é facilitada pela troca de certificados de conformidade, em substituição de revisões documentais ou inspeções *in loco*. Para os países para os quais não há acordo de reconhecimento mútuo, a *Health Canada* analisa os relatórios de inspeção de reguladores parceiros confiáveis, para verificar se os fabricantes estrangeiros cumprem as BPF para medicamentos a serem importados para o Canadá. Se os relatórios de inspeção não estiverem disponíveis, ou mediante solicitação do importador, a *Health Canada* pode conduzir uma inspeção *in loco* (HEALTH CANADA, 2017).

A ARN da Austrália (TGA), realiza cerca de 80 a 120 inspeções de fabricantes internacionais e de 150 a 200 inspeções de fabricantes australianos a cada ano. No entanto, a Agência não tem recursos para manter um programa de inspeção regular para todos os fabricantes internacionais que fornecem IFA ou medicamentos para o mercado australiano. Dessa forma, a TGA desenvolveu um processo de avaliação documental baseado em risco, dependente de informações de outros reguladores reconhecidos. Este processo reduziu o número de inspeções internacionais a serem realizadas (JIN; CARR; ROTHENFLUH, 2017).

Existem duas vias de avaliação documental conduzidas pela TGA para tomada de decisão sobre a autorização de BPF para um fabricante internacional:

- Acordo de Reconhecimento Mútuo: A TGA aceita certificados de BPF emitidos por um país com o qual a Austrália possui um acordo de reconhecimento mútuo, com base em uma inspeção dentro de suas próprias fronteiras. Nesse caso há uma avaliação do certificado de BPF vigente para identificar o local de fabricação, para garantir que padrões equivalentes sejam aplicados e para verificar se o escopo (etapas de fabricação e formas farmacêuticas) estão de acordo com o produto a ser fornecido.
- Verificação da Conformidade: a TGA também pode aceitar evidências de uma autoridade regulatória com a qual tenha acordo de reconhecimento mútuo, para inspeções realizadas fora de suas próprias fronteiras, ou de uma autoridade reguladora reconhecida de um país com o qual a Austrália não possui um acordo de reconhecimento mútuo (por exemplo, membros do PIC/S) para inspeções realizadas dentro de suas próprias fronteiras. Esta via requer dados adicionais a serem fornecidos pelo solicitante.

A via de verificação de conformidade adotada pela TGA inclui uma avaliação detalhada do certificado vigente de BPF e um relatório de inspeção preparado por uma agência reguladora no exterior reconhecida pela TGA, juntamente com documentação de suporte fornecida pelo solicitante ou fabricante internacional. A extensão da avaliação depende da evidência regulatória necessária e aumenta com

o risco do produto e a complexidade da fabricação (JIN; CARR; ROTHENFLUH, 2017).

As inspeções *in loco* de empresas fabricantes internacionais de medicamentos envolvem a utilização intensiva de recursos de reguladores e fabricantes, especialmente com a globalização do mercado farmacêutico. Como pôde ser verificado, para otimizar a utilização dos limitados recursos, as ARN tem investido em uma abordagem baseada em risco no planejamento de inspeções.

Embora os resultados das inspeções realizadas pela Anvisa no período de 2015 a 2017 não terem evidenciado um maior número de empresas insatisfatórias na Índia e na China, como constatado por FDA e EMA, foram realizadas proporcionalmente mais inspeções na Índia que nos EUA (país com maior número de empresas cadastradas), provavelmente, devido à análise de risco prévia adotada pela Anvisa desde 2013, que avalia a necessidade de realização de nova inspeção no caso de empresas inspecionadas anteriormente. A análise de risco leva em consideração: histórico de cumprimento de BPF pelo estabelecimento; histórico de desvios comprovados, queixas técnicas e/ou infrações sanitárias comprovadas pelas autoridades competentes; inclusão de novos produtos ou linhas de produção; e avaliação dos documentos apresentados na solicitação de certificação (Arquivo Mestre de Planta e Revisão Periódica de Produto) (ANVISA, 2013a). Contudo, apesar de estar estabelecido na resolução que podem ainda ser solicitadas informações de outras autoridades sanitárias ou organismos com as quais a Anvisa possui acordos de confidencialidade, esta não tem sido uma prática da instituição. A avaliação de informações de outras autoridades, anteriormente à decisão de realização da inspeção, pode direcionar os recursos de inspeção para fabricantes de maior risco, uma vez que essas empresas já são rotineiramente inspecionadas pelas ARN de seus países.

A adesão ao PIC/S pode trazer muitos benefícios ao Brasil, pois permite um uso mais efetivo dos recursos de inspeção por meio do compartilhamento voluntário de relatórios de inspeção de BPF, assim como a participação no sistema de alerta rápido e de recolhimento do PIC/S, decorrente de defeitos na qualidade de lotes de medicamentos que foram distribuídos no mercado (PIC/S, 2019d). As informações

obtidas por meio do compartilhamento de informações com autoridades integrantes do PIC/S, semelhante ao procedimento adotado pela TGA e pela *Health Canada*, podem ser utilizadas de forma a aprimorar a análise de risco existente e conseguir um melhor aproveitamento dos recursos, com direcionamento das inspeções a estabelecimentos de maior risco.

Quanto à natureza dos produtos inspecionados, do total de inspeções internacionais realizadas de 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017, 223 (53,2%) referiam-se a produtos estéreis, 211 (50,4 %) a sólidos não estéreis, 34 (8,1 %) a líquidos não estéreis, e 11 (2,6 %) a semissólidos não estéreis. A situação encontrada por linha de produção está descrita na Figura 20.

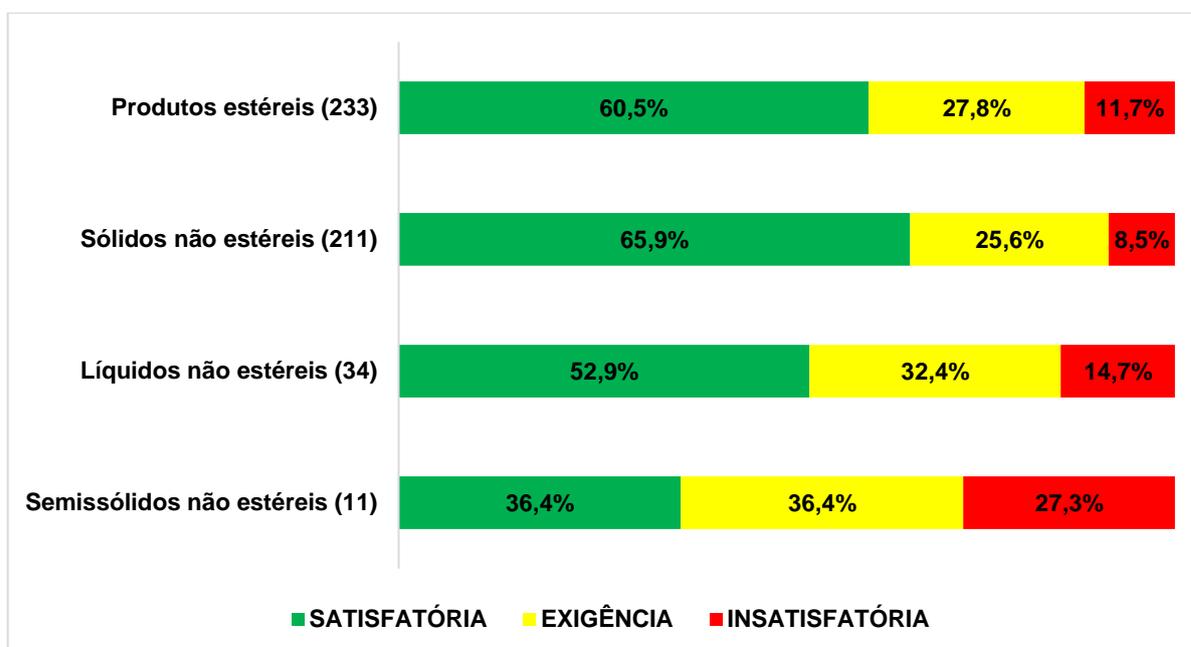


Figura 20. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação por linha de produção, durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

Assim como relatado para as inspeções nacionais, a proporção de empresas fabricantes de produtos estéreis consideradas insatisfatórias foi maior do que para sólidos não estéreis. Entretanto, não era esperada a porcentagem elevada de empresas insatisfatórias para as linhas de líquidos não estéreis e semissólidos não estéreis, consideradas linhas menos complexas. Por outro lado, o número de empresas fabricantes internacionais de líquidos e semissólidos inspecionadas foi pequeno, 34 para líquidos e 11 para semissólidos, o que limita a avaliação dos

resultados e sua correlação com as linhas inspecionadas. Além disso, deve ser considerado que as empresas internacionais passaram inicialmente pela avaliação de risco para determinação da necessidade de inspeção, o que significa que apenas as empresas consideradas como de maior risco foram inspecionadas.

Em 131 inspeções (31,3%) a empresa estava sendo inspecionada pela primeira vez pela Anvisa, enquanto que em 288 (68,7%), a empresa havia sido inspecionada pela Anvisa anteriormente. A situação encontrada para empresas inspecionadas pela primeira vez e empresas que já haviam sido inspecionadas anteriormente pela Anvisa está descrita na Figura 21. É possível perceber que empresas que já haviam sido inspecionadas anteriormente pela Anvisa apresentaram uma conformidade maior às BPF do que empresas que foram inspecionadas pela primeira vez.

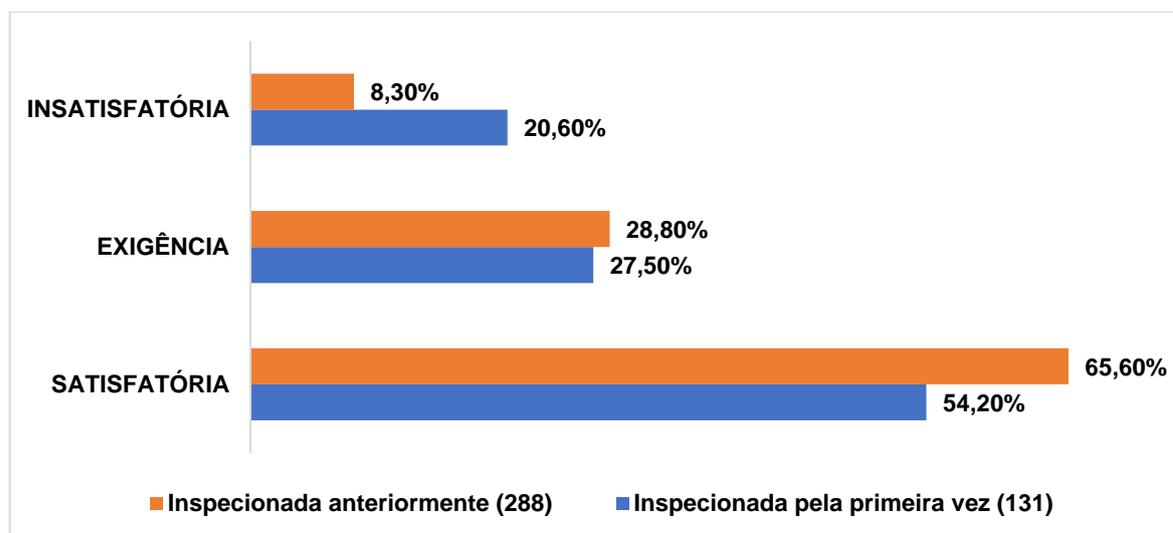


Figura 21. Situação de atendimento às Boas Práticas de Fabricação encontrada durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, para empresas internacionais inspecionadas pela primeira vez ou inspecionadas anteriormente

Considerando os diferentes anos desse estudo (Figura 22), não houve uma aumento do número de empresas satisfatórias, como foi observado para as inspeções nacionais. Houve um aumento do número de empresas insatisfatórias em 2016, e um leve aumento de empresas em exigência em 2017, acompanhado de uma leve redução das empresas satisfatórias. É preciso ressaltar que as empresas internacionais inspecionadas foram selecionadas com base na análise de risco implementada em 2013, e apenas 393 das 1315 empresas cadastradas foram inspecionadas no período. Desta forma, não é possível avaliar se há uma tendência

de melhoria no atendimento de BPF por parte das empresas internacionais, uma vez que não se sabe a situação de cumprimento de BPF de todas elas. Além disso, precisa ser considerado que as empresas internacionais inspecionadas estão submetidas ao regulamento de BPF de seus países, que na maioria dos casos é mais atual que a RDC 17/2010. Uma maior agilidade na atualização das diretrizes de BPF brasileiras é necessária para acompanhar o avanço das tecnologias de fabricação de medicamentos e permitir uma avaliação da relevância dos resultados encontrados.

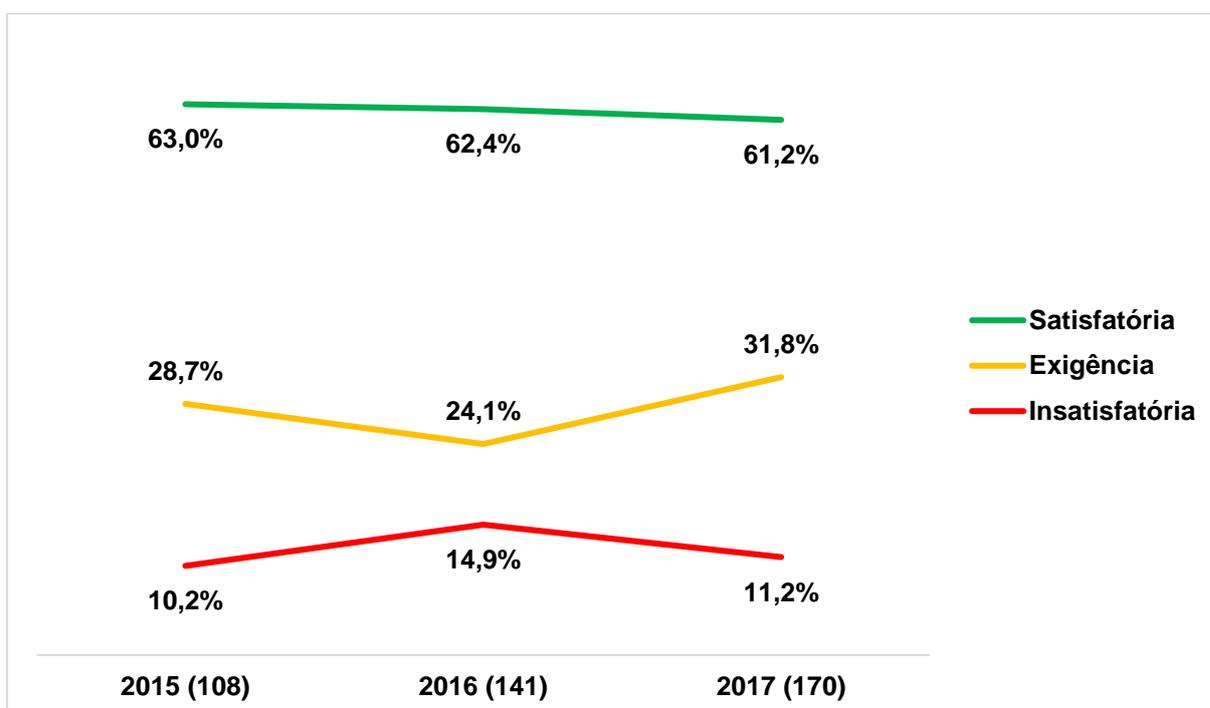


Figura 22. Situação de cumprimento de BPF por ano encontrada nas inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa 2015 a 2017.

#### 5.1.2.2. Classificação das não conformidades

Foram identificadas não conformidades em 309 inspeções (73,8%), sendo que em 30 (7,2%) foram identificadas não conformidades críticas, em 199 (47,5%) foram observadas não conformidades maiores e em 271 inspeções (64,7%) os inspetores relataram não conformidades menores. A proporção de empresas que apresentaram cada tipo de não conformidade está descrita na Figura 23.

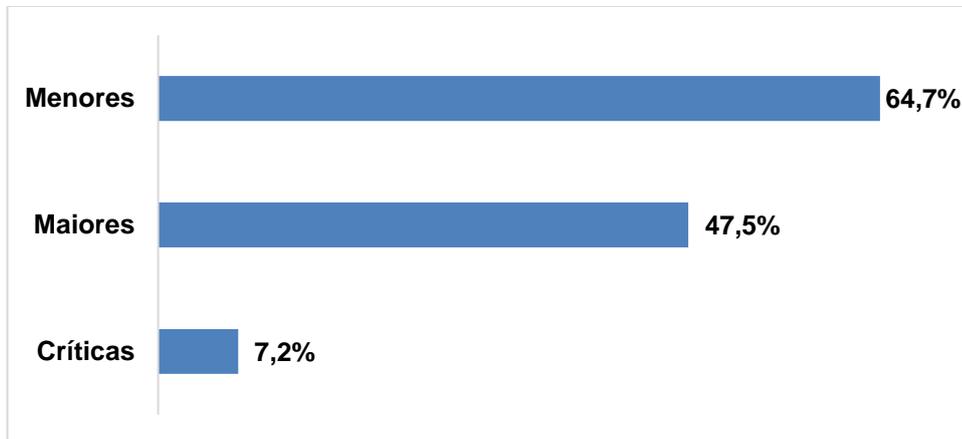


Figura 23. Empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas de 2015 a 2017 que apresentaram pelo menos uma não conformidade para a respectiva categoria (n=419).

No total foram relatadas 1986 não conformidades. Dessas, 55 (3%) foram consideradas críticas, 837 (42%) maiores e 1094 (55%) menores, conforme representado na Figura 24. A média de não conformidades encontradas por inspeção foi de 4,74, sendo 0,13 crítica, 2 maiores e 2,61 menores.

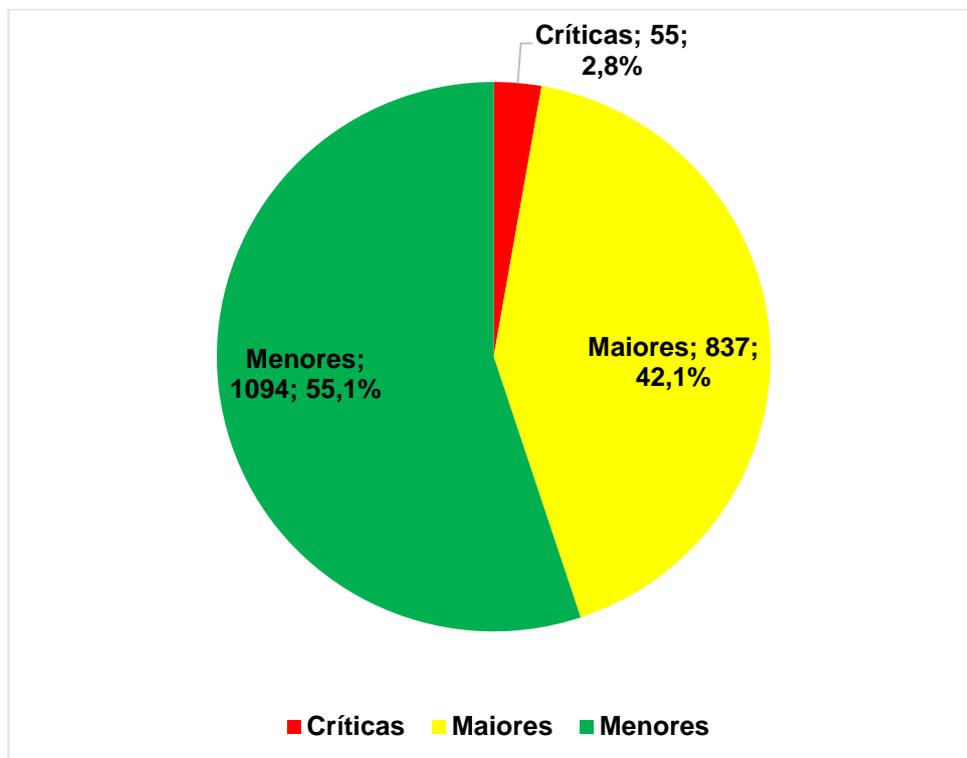


Figura 24. Categorização das não conformidades observadas durante as inspeções internacionais realizadas pela Anvisa de 2015 a 2017.

Segundo o relatório da ARN do Reino Unido (MHRA), referente ao ano 2016 (MHRA, 2017), foram realizadas 324 inspeções, sendo 242 no Reino Unido e 82 em outros países. Foram encontradas 143 (2,8%) não conformidades críticas, 1440 (29,0%) maiores e 3391 (68,2%) outras (menores).

A ARN Canadense relatou no período de um ano, 2.353 deficiências durante as 440 inspeções domésticas realizadas, sendo que 1% (23 observações) foi classificada como Risco 1 (crítico), 57% (1.336) foram classificadas como Risco 2 (maior) e 42% (994) foram classificadas como Risco 3 (menor) (HEALTH CANADA, 2017).

Não foram localizados dados mais atualizados ou de outras autoridade para comparação.

Comparando os dados obtidos nas inspeções internacionais realizadas pela Anvisa com os dados disponíveis nos relatórios da *Health Canada* e da MHRA, foi verificado que a proporção de não conformidades críticas encontradas pela Anvisa é superior à encontrada por outras autoridades; entretanto, o número total de deficiências encontradas por MHRA e *Health Canada*, assim como o número médio de não conformidades observadas por inspeção, é superior. Além disso, o número total de empresas não conformes apontado pela *Health Canada* e EMA<sup>14</sup> é inferior aos apontados pela Anvisa, demonstrando que os procedimentos adotados para classificação de uma empresa como não conforme divergem do procedimento adotado pelo SNVS.

De fato, o procedimento da *Health Canada* (HEALTH CANADA, 2012), no qual o POP-O-SNVS-014 (SNVS, 2017a) foi baseado, descreve que uma classificação “conforme” significa que as atividades do estabelecimento estão de acordo com os requisitos legais; não significa que não houve observações ou que ações corretivas não foram necessárias. Durante a inspeção podem ter sido constatadas observações menores ou até mesmo maiores, mas o estabelecimento demonstrou que suas atividades estavam sob controle. Uma classificação “não conforme” significa que as

---

<sup>14</sup> Durante o período estudado o Reino Unido ainda fazia parte da EU. Considerando que a MHRA não divulgou o número total de empresas não conformes, foi utilizado os dados disponíveis no relatório anual da EMA.

atividades do estabelecimento não cumprem com os requisitos legais e é atribuído quando a inspeção constata uma ou mais observações críticas que significam um problema sistêmico ou observações maiores que demonstram que as atividades não estão sob controle; ou, ainda, nenhuma ação corretiva foi tomada para tratar observações críticas ou maiores de uma inspeção anterior. Quando encontradas uma ou mais observação crítica, a *Health Canada* solicita um plano de ação especificando medidas corretivas e o tempo necessário para implementação. Uma classificação não conforme tem sérias consequências, podendo incluir o cancelamento de seu registro (HEALTH CANADA, 2012).

A EMA também descreve em seu relatório anual que quando as inspeções detectam não conformidades, as empresas precisam implementar planos de ação corretiva acordados com os inspetores (EMA, 2018); entretanto não descreve que obrigatoriamente deverá ser emitido uma declaração de não conformidade. De acordo com a recomendação do PIC/S (PIC/S, 2012) que referencia um procedimento da UE, o estabelecimento que apresenta uma ou mais deficiências críticas ou mais de 5 deficiências maiores é considerado um estabelecimento com alto risco de conformidade (*compliance*), e nesses casos pode ser necessária a suspensão de fabricação ou da licença do fabricante até que uma nova inspeção de acompanhamento (*follow-up/non-routine*) seja realizada e o estabelecimento seja considerado satisfatório.

Como pode ser observado na Figura 21, se forem considerados insatisfatórios apenas os estabelecimentos internacionais que apresentaram não conformidades críticas no período estudado, o índice geral de empresas insatisfatórias seria 7,2%.

Além disso, outra consideração que merece ser realizada refere-se à situação em exigência. De acordo com a RDC 39/2013 (ANVISA, 2013a), um estabelecimento classificado como “em exigência” é definido como o estabelecimento no qual foram detectadas não conformidades consideradas de baixa criticidade quando da realização de inspeção. A RDC ainda define que caso o estabelecimento seja classificado como “em exigência” após sua inspeção, as respectivas exigências devem ser cumpridas em até 120 dias contados a partir da data de seu conhecimento; e o não cumprimento das exigências no prazo acarreta o indeferimento das petições

de certificação de BPF. A interpretação da norma tem sido de que os itens não conformes precisam ser integralmente cumpridos no prazo de 120 dias, não são aceitos planos de ação como outras ARN.

Apesar do procedimento de elaboração de relatório de inspeção do PIC/S ter definido em 2007 os tipos de não conformidade em críticas, maiores e menores (PIC/S, 2007a), havia uma falta de clareza na definição e harmonização da categorização de uma não conformidade entre as ARN. O estudo conduzido pelo PIC/S em 2011 mostrou que não havia diferenças regionais significativas quanto à forma como as deficiências de BPF eram inspecionadas e citadas, significando uma harmonização entre as autoridades participantes do PIC/S; porém, concluiu que o nível de detalhes da classificação das deficiências necessitava de harmonização (SMALLENBROEK; HOE, 2012). Desde 2015, um grupo de trabalho do PIC/S estava elaborando um instrumento para harmonizar a classificação de risco das deficiências de BPF (PIC/S, 2016), e no início de 2019, o PIC/S publicou o novo guia específico (PIC/S, 2019e), destinado a apoiar a classificação baseada em risco das deficiências de BPF e estabelecer consistência entre as ARN. A harmonização da classificação também tem a intenção de simplificar a análise de tendências internacionais de deficiências e harmonizar as ações a serem tomadas em resposta à comunicação de deficiências críticas e maiores.

É possível perceber que diferentes procedimentos para categorização de não conformidades e classificação de estabelecimentos vem sendo adotados pelas ARN, o que dificulta a análise e comparação dos dados obtidos. A harmonização desses procedimentos, liderada pelo PIC/S, é essencial para aumentar a consistência e previsibilidade de ações internacionalmente.

### **5.1.2.3. Não conformidades mais frequentes**

As não conformidades encontradas nas inspeções internacionais estratificadas por título e capítulo da RDC 17/2010, com relação ao número total de inspeções e com relação ao número total de não conformidades estão mostradas na Tabela 5.

Tabela 5. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções internacionais.

(continua)

<b>Título/Capítulo (RDC 17/2010)</b>	<b>Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)</b>	<b>Número de não conformidades (% do total de não conformidades)</b>
<b>Título II – Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 908, 2003 - Annex 4 (WHO, 2003a)</b>		
Introdução (Art. 6-9)	4 (1,0%)	5 (0,2%)
Capítulo I – Garantia da Qualidade (Art. 10-12)	45 (10,7%)	48 (2,4%)
Capítulo II – Boas práticas de fabricação para medicamentos (BPF) (Art. 13)	73 (17,4%)	73 (3,6%)
Capítulo III – Sanitização e Higiene (Art. 14)	17 (4,1%)	17 (0,8%)
Capítulo IV – Qualificação e validação (Art. 15-25)	97 (23,2%)	140 (7,0%)
Capítulo V – Reclamações (Art. 26-34)	16 (3,8%)	18 (0,9%)
Capítulo VI – Recolhimento de produtos (Art. 35-42)	3 (0,7%)	3 (0,1%)
Capítulo VII – Contrato de produção e/ou análise (Art. 43-60)	5 (1,2%)	5 (0,2%)
Capítulo VIII – Auto-inspeção e auditorias de qualidade (Art. 61-69)	29 (6,9%)	37 (1,8%)
Capítulo IX – Pessoal (Art. 70-85)	64 (15,3%)	87 (4,3%)
Capítulo X – Treinamento (Art. 86-91)	9 (2,1%)	9 (0,4%)
Capítulo XI – Higiene Pessoal (Art. 92-101)	6 (1,4%)	6 (0,3%)
Capítulo XII – Instalações (Art. 102-138)	107 (25,5%)	225 (11,2%)
Capítulo XIII – Equipamentos (Art. 139-152)	49 (11,7%)	65 (3,2%)
Capítulo XIV – Materiais (Art. 153-196)	69 (16,5%)	86 (4,3%)
Capítulo XV – Documentação (Art. 197-244)	132 (31,5%)	218 (10,9%)
Capítulo XVI – Boas práticas de produção (Art. 245-280)	83 (19,8%)	136 (6,8%)
Capítulo XVII – Boas práticas de controle de qualidade (Art. 281-305)	106 (25,3%)	160 (8,0%)
<b>Título III – Produtos estéreis</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 902, 2002 - Annex 6 (WHO, 2002d)</b>		
Capítulo I – Considerações gerais (Art. 306-309)	2 (0,5%)	2 (0,1%)
Capítulo II – Controle de Qualidade (Art. 310-314)	19 (4,5%)	23 (1,1%)
Capítulo III – Sanitização (Art. 315-318)	23 (5,5%)	27 (1,3%)
Capítulo IV – Fabricação de preparações estéreis (Art. 319-347)	25 (6,0%)	35 (1,7%)
Capítulo V – Esterilização (Art. 348-427)	59 (14,1%)	97 (4,8%)
<b>Título IV – Produtos Biológicos</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 822, 1992 - Annex 1 (WHO, 1992c)</b>		
Capítulo I – Abrangência (Art. 428-430)		
Capítulo II – Considerações gerais (Art. 431-434)		
Capítulo III – Pessoal (Art. 435-439)		
Capítulo IV – Instalações e equipamentos (Art. 440-451)	2 (0,5%)	2 (0,1%)
Capítulo V – Instalações para os animais (Art. 452-460)		
<b>Título V – Validação</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 4 (WHO, 2006a)</b>		
Capítulo I – Introdução (Art. 461)	25 (6,0%)	25 (1,2%)

Tabela 5. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções internacionais.

(continua)

<b>Título/Capítulo (RDC 17/2010)</b>	<b>Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)</b>	<b>Número de não conformidades (% do total de não conformidades)</b>
<b>Título V – Validação</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 4 (WHO, 2006a)</b>		
Capítulo II – Relação entre validação e qualificação (Art. 462)	1 (0,2%)	1 (0,05%)
Capítulo III – Validação (Art. 463-474)	42 (10,0%)	55 (2,7%)
Capítulo IV – Qualificação (Art. 475-477)	27 (6,4%)	34 (1,7%)
Capítulo V – Calibração e verificação (Art. 478-483)	8 (1,9%)	13 (0,6%)
Capítulo VI – Plano mestre de validação (Art. 484)	12 (2,9%)	12 (0,6%)
Capítulo VII - Protocolo de Qualificação e Validação (Art. 485-488)	8 (1,9%)	10 (0,5%)
Capítulo VIII – Relatórios de qualificação e validação (Art. 489-495)	14 (3,3%)	19 (0,9%)
Capítulo IX – Estágios da Qualificação (Art. 496-521)	67 (16,0%)	95 (4,7%)
Capítulo X – Controle de mudanças (Art. 522-524)	18 (4,3%)	25 (1,2%)
Capítulo XI – Pessoal (Art. 525-526)		
<b>Título VI – Água para uso Farmacêutico</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 929, 2005 - Annex 3 (WHO, 2005)</b>		
Capítulo I – Exigências para sistemas de água para uso farmacêutico (Art. 527-531)	9 (2,1%)	9 (0,4%)
Capítulo II – Especificações de qualidade da água (Art. 532-538)	3 (0,7%)	4 (0,2%)
Capítulo III – Métodos de purificação da água (Art. 539-549)	13 (3,1%)	14 (0,7%)
Capítulo IV – Sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água (Art. 550-560)	25 (6,0%)	31 (1,5%)
Capítulo V – Considerações operacionais (Art. 561-567)	24 (5,7%)	33 (1,6%)
Capítulo VI – Manutenção de sistemas de água (Art. 568)	2 (0,5%)	2 (0,1%)
Capítulo VII – Revisões do sistema (Art. 569)	36 (8,6%)	36 (1,8%)
<b>Título VII – Sistemas de informação computadorizados</b>		
<b>Referência: EMA GMP Guide (Annex 11) e PIC/S GMP Guide. (EMA, 2011; PIC/S, 2007b)</b>		
Art. 570-590	27 (6,4%)	53 (2,6%)
<b>Título VIII – Boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos</b>		
<b>Referência: WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 3 (WHO, 2006b)</b>		
Capítulo I - Considerações gerais (Art. 591-592)		
Capítulo II – Garantia da Qualidade (Art. 593)		
Capítulo III – Sanitização e higiene (Art. 594)		
Capítulo IV – Validação (Art. 595)	4 (1,0%)	4 (0,2%)
Capítulo V – Auto-inspeção (Art. 596)		
Capítulo VI – Pessoal (Art. 597)		
Capítulo VII – Treinamento (Art. 598)	1 (0,2%)	1 (0,05%)
Capítulo VIII – Higiene pessoal (Art. 599)		
Capítulo IX – Equipamentos (Art. 600)	2 (0,5%)	2 (0,1%)

Tabela 5. Títulos e capítulos do regulamento de Boas Práticas de Fabricação brasileiro, referência internacional e frequência de não conformidades encontradas durante as inspeções internacionais. (conclusão)

Título/Capítulo (RDC 17/2010)	Número de Inspeções que relataram não conformidades (% do total de inspeções)	Número de não conformidades (% do total de não conformidades)
<b>Título VIII – Boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos</b>	Referência: <i>WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 3</i> (WHO, 2006b)	
Capítulo X – Amostras e padrões de referência (Art. 601-602)		
Capítulo XI – Documentação (Art. 603-606)		
Capítulo XII – Controle de Qualidade (Art. 607)		

Considerando o agrupamento de temas citado no item 4.1, a porcentagem de empresas internacionais que apresentaram pelo menos uma não conformidade em cada tema está representada na Figura 25.

A Figura 26 representa a porcentagem de não conformidades observadas por tema, considerando o total de não conformidades encontradas. Pode ser notado que, semelhante ao verificado nas inspeções nacionais, os assuntos que mais apresentaram não conformidades foram qualificação e validação (21,4%), instalações (11,2%) e documentação (10,9%).

Nas empresas nacionais havia sido observado um número proporcionalmente maior de não conformidades relacionadas à documentação (14,9%) do que nas empresas internacionais (10,9%), o que pode estar relacionado principalmente ao fato de que a verificação de procedimentos e registros na língua materna do inspetor facilita a identificação de inconsistências. As inspeções internacionais são realizadas, na maioria dos casos, em língua inglesa, mas em muitos casos a documentação de BPF da empresa estará na língua oficial do país, o que dificulta a verificação da acurácia de registros e procedimentos.



Figura 25. Inspeções internacionais em fabricantes de medicamentos realizadas de 2015 a 2017 que identificaram pelo menos uma não conformidade em cada um dos temas de Boas Práticas de Fabricação (n=419).

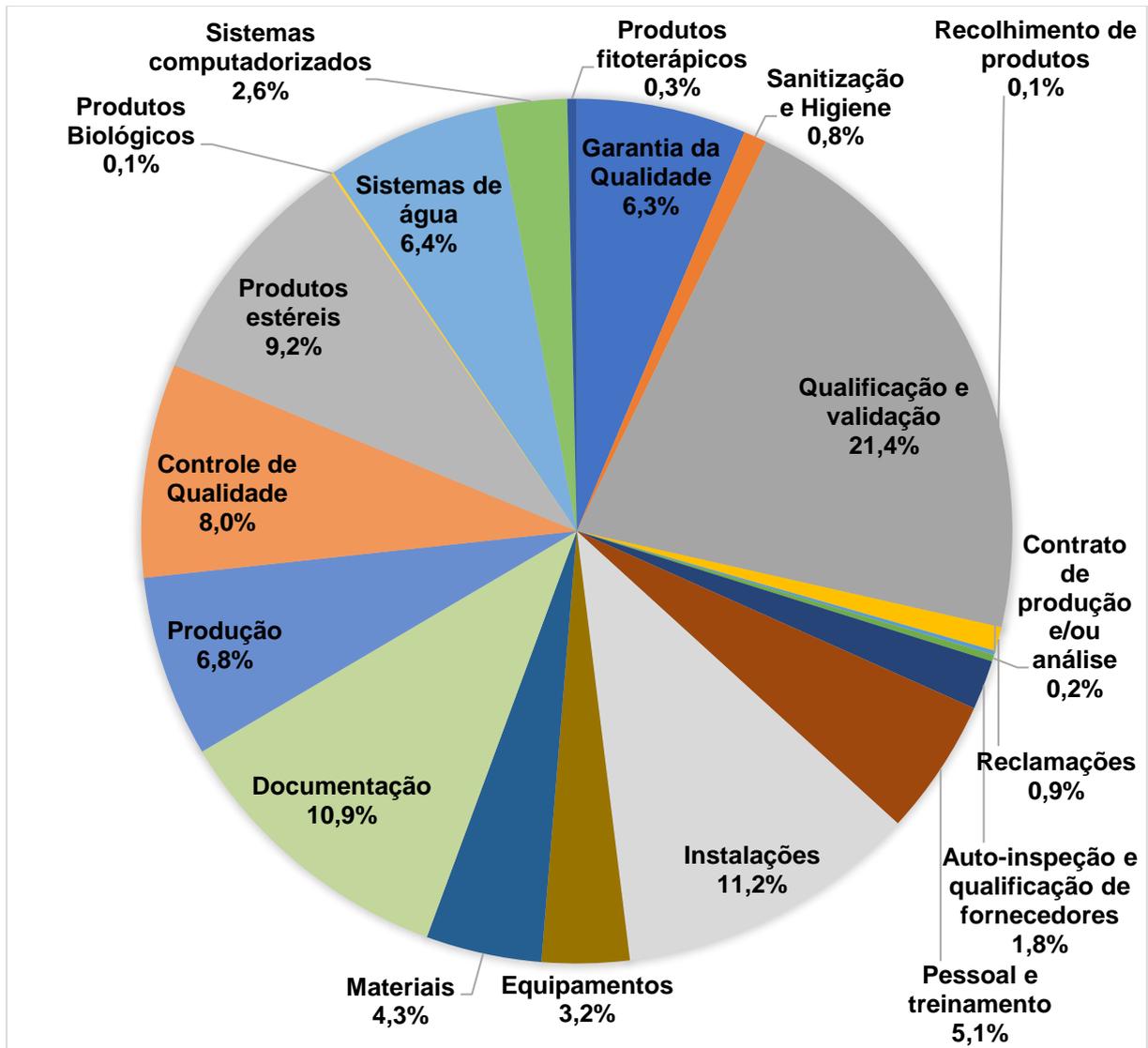


Figura 26. Proporção de não conformidades encontradas em cada tema das Boas Práticas de Fabricação para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas de 2015 a 2017 (n=1986).

O relatório de tendências elaborado pela MHRA em 2016, apontou, como categoria mais citada de deficiências, o Sistema da Qualidade, seguido por Garantia da esterilidade e Produção. Qualificação e Validação foi a quarta categoria mais citada. Documentação, que havia sido considerado o terceiro grupo mais citado em 2015, em 2016 foi a nona categoria mais citada. Instalações e equipamentos foi apontada, em 2015, como a sétima categoria mais citada e, em 2016, a sexta (MHRA, 2017). A ARN Canadense relatou, em 2017, que 40% das não conformidades observadas em 2015/2016 estavam relacionadas ao departamento de Controle da Qualidade, 18% aos controles de fabricação, 7% aos registros e 7% ao pessoal

(HEALTH CANADA, 2017). Na pesquisa realizada pelo PIC/S em 2011, as três categorias mais citadas foram: Documentação de fabricação; Desenho e manutenção de instalações; Documentação de sistemas da qualidade (SMALLENBROEK; HOE, 2012).

Durante uma inspeção, os inspetores da FDA listam as observações em um formulário (*Form 483*) quando as condições ou práticas observadas indicam alguma violação dos requerimentos. Relatórios sumarizando as observações mais citadas nos formulários 483 são disponibilizadas por ano fiscal no website da FDA (FDA, 2018a). Nos últimos anos, as observações mais comuns foram "Procedimentos não escritos ou completamente seguidos", seguido de "Controles laboratoriais não cientificamente sólidos" e "Falhas nas investigações de discrepâncias".

Embora a OMS publique em seu *website* os Relatórios Públicos de Inspeção (WHOPIR), não foi possível encontrar uma revisão das não conformidades encontradas mais frequentemente nas inspeções realizadas. Além disso, não são publicados os relatórios de inspeções consideradas com resultado negativo (WHO, 2016b), desta forma, não foi possível comparar os resultados obtidos com os dados oriundos das inspeções realizadas pela OMS, que seria o ideal considerando que a norma de BPF vigente no Brasil foi baseada nos guias dessa organização.

Fica claro que não há uma uniformidade das ARN com relação às não conformidades mais frequentemente apontadas. No workshop realizado em 2011 havia sido constatado que não há um modelo harmonizado de agrupamento das deficiências e de elaboração de análises de tendências entre as autoridades participantes do PIC/S (SMALLENBROEK; HOE, 2012). O recente guia publicado pelo PIC/S, para classificação de não conformidades, deve simplificar a análise de tendências internacionais de deficiências de BPF (PIC/S, 2019e). Seria importante também a definição das categorias/grupos a serem considerados nas análises de tendências, de forma que possa haver uma comparação internacional dos dados obtidos.

As três áreas onde foram observadas o maior número de não conformidades nas inspeções internacionais realizadas pela Anvisa, foram ainda estratificadas por assuntos, de forma a identificar as subtemas que apresentam maior número de

deficiências.

Para o tema qualificação e validação, 41,3% das empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas pela Anvisa no período avaliado apresentaram pelo menos uma não conformidade nesse tópico, que foi responsável por 21,4% do total de não conformidades observadas no período. A Figura 27 mostra a distribuição de não conformidades encontradas. A maioria das não conformidades encontradas estava relacionada ao escopo e à abordagem (30,3%) da validação, enquanto que 22,8% das não conformidades encontradas no tema se referiam à qualificação, calibração e verificação. Além disso, revisão periódica, requalificação e revalidação foram responsáveis por 21% das não conformidades de qualificação e validação.

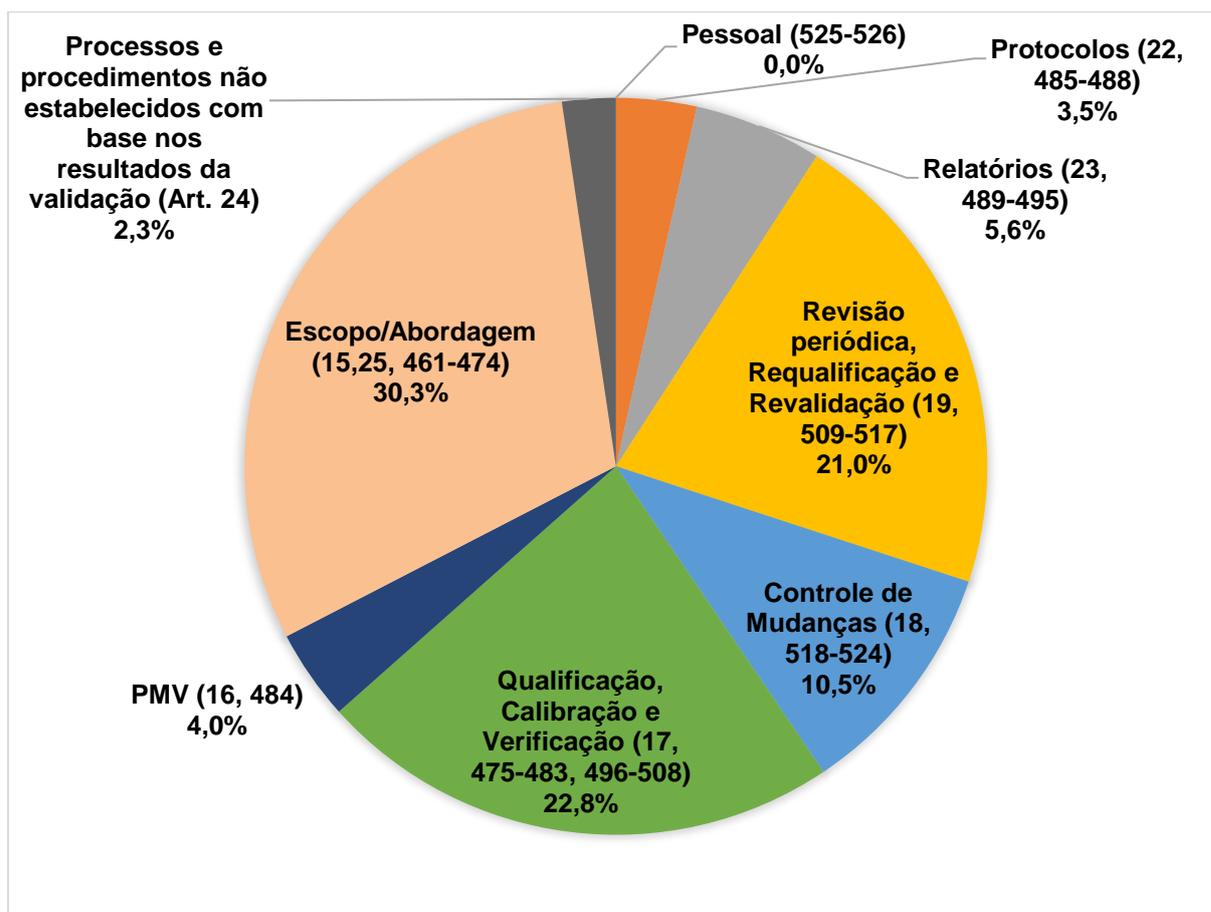


Figura 27. Proporção de não conformidades encontradas dentro do tema Qualificação e Validação para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas pela Anvisa de 2015 a 2017.

Deficiências referentes às instalações foram responsáveis por 11,2% do total de não conformidades encontradas nas inspeções internacionais de medicamentos

realizadas pela Anvisa nos anos de 2015 a 2017 e foram observadas em 25,5% das empresas inspecionadas. As não conformidades encontradas no tópico instalações divididas de acordo com as seções da norma vigente de BPF no Brasil, RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a), estão representadas na Figura 28.

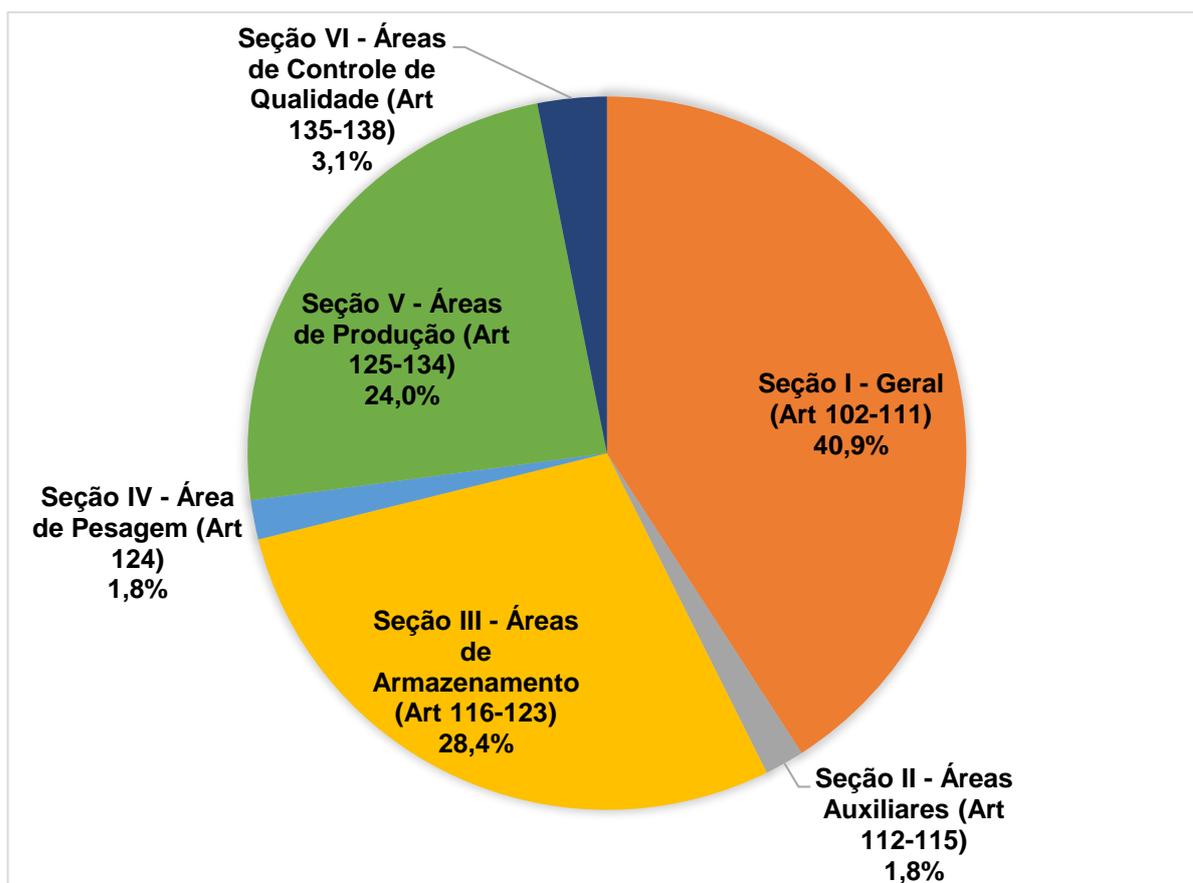


Figura 28. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Instalações para as empresas internacionais fabricantes de medicamentos inspecionadas pela Anvisa de 2015 a 2017.

Não conformidades de documentação foram relatadas em 31,5% das empresas internacionais inspecionadas pela Anvisa e corresponderam a 10,9% do total de não conformidades encontradas. A Figura 29 mostra a distribuição das não conformidades do tema documentação de acordo com as seções do capítulo XV do Título II da RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a). Mais da metade das não conformidades apontadas com relação à documentação estava relacionada aos requerimentos gerais de documentação, enquanto que POP e registros foram responsáveis por 21,1% das deficiências desse assunto.

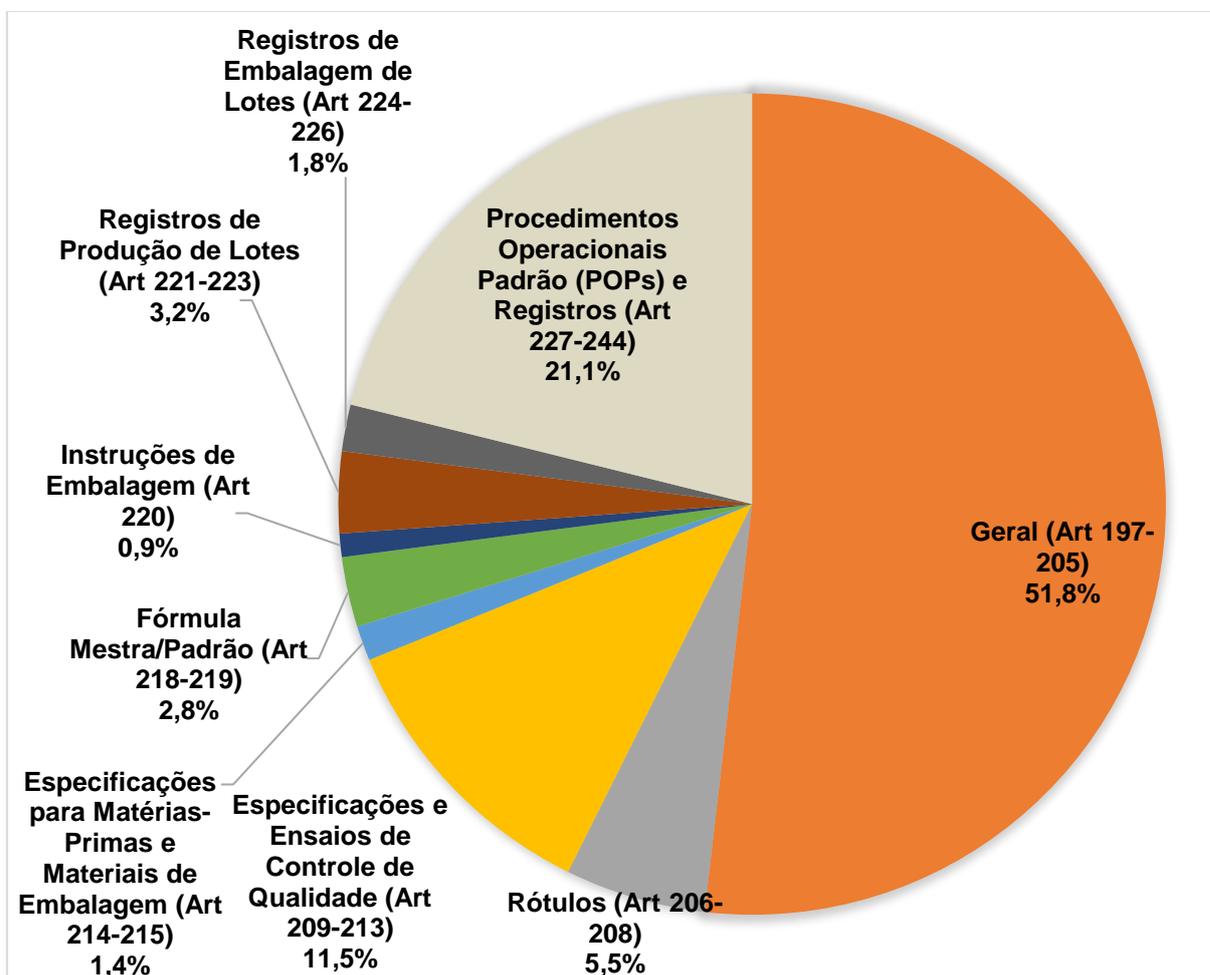


Figura 29. Distribuição das não conformidades encontradas dentro do tema Documentação para as empresas fabricantes de medicamentos inspecionadas no Brasil de 2015 a 2017.

Os dez artigos mais referenciados nas não conformidades descritas nos relatórios de inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017, estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Dez artigos mais citados durante as inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa no período de 2015 a 2017.

Artigo	Frequência de citação (% das inspeções)
Art. 25. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.	36 (8,6%)

(continua)

Tabela 6. Dez artigos mais citados durante as inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa no período de 2015 a 2017.

		(continua)
Artigo		Frequência de citação (% das inspeções)
Art. 263. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso. Parágrafo único. Os limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.		36 (8,6%)
Art. 569. Os sistemas de água (água purificada e água para injetáveis) devem ser revisados em intervalos regulares adequados. § 1º A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção. § 2º A revisão deve considerar tópicos tais como: I - mudanças realizadas desde a última revisão; II - desempenho do sistema; III - confiabilidade; IV - tendências de qualidade; V - falhas; VI - investigações; VII - resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento; VIII- alterações na instalação; IX - atualização da documentação de instalação; X - livros de registros; e XI - situação da lista atual de procedimentos operacionais.		36 (8,6%)
Art. 19. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.		33 (7,9%)
Art. 197. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. § 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. § 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística. § 3º Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.		33 (7,9%)
Art. 201. Os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados.		30 (7,2%)

Tabela 6. Dez artigos mais citados durante as inspeções internacionais de medicamentos realizadas pela Anvisa no período de 2015 a 2017.

<b>Artigo</b>	<b>Frequência de citação (% das inspeções)</b>
Art. 117. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.	29 (6,9%)
Art. 302. O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.	29 (6,9%)
Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que: X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;	26 (6,2%)
Art. 461. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular. § 1º Os princípios básicos da garantia da qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido. Estes princípios são: I - a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto; II - a qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto; e III - cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade. § 2º A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.	25 (6,0%)

Nos dados apresentados na Tabela 6, os artigos 11 e 13 foram contabilizados por seus parágrafos, alíneas e incisos, uma vez que são artigos que descrevem diferentes requisitos de BPF. O artigo 13, que resume os requerimentos gerais de BPF, foi citado 73 vezes nas inspeções internacionais, entretanto, o inciso mais citado (IV) foi referenciado em 16 inspeções. Por este motivo, o artigo 13 não consta entre os 10 artigos mais citados na Tabela 6. Por outro lado, o artigo 11 foi citado em 35 inspeções, sendo que em 26 foi citado especificamente o inciso X (os desvios sejam relatados, investigados e registrados), correspondendo à 9ª não conformidade mais frequente nas inspeções internacionais de medicamentos do período estudado.

Os três artigos mais citados (25, 263 e 569) nas inspeções internacionais

realizadas pela Anvisa foram referenciados em 36 das 419 (8,6%) inspeções realizadas.

O artigo 25 estabelece que devem ser validados os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados. A alta frequência de descumprimento desse artigo não era esperada para as empresas internacionais, uma vez que os requerimentos de validação de limpeza, métodos analíticos e sistemas computadorizados foram definidos há bastante tempo pelas principais ARN de referência mundial. O estabelecimento da necessidade de validação de limpeza iniciou com o guia da FDA em 1993 (FDA, 1993) e foi consolidado posteriormente pelo PIC/S em 2001 (PIC/S, 2001) e OMS em 2006 (WHO, 2006a).

A necessidade de validação de métodos analíticos também é amplamente conhecida internacionalmente, por meio do guia ICH Q2, amplamente adotado desde 1994 e complementado em 1996 (ICH, 2005b). Entretanto, neste ponto a regulamentação da Anvisa vigente até meados de 2017 (ANVISA, 2003b) apresentava algumas divergências com relação à diretriz do ICH, como por exemplo a necessidade de comprovação da robustez do método na sua validação, enquanto o ICH considerava a robustez um parâmetro de desenvolvimento. A divergência da norma brasileira com a regulamentação internacional pode ser responsável pelo elevado descumprimento desse artigo nas inspeções internacionais. A norma brasileira foi revisada em 2017 com adequação à diretriz do ICH (ANVISA, 2017b). No entanto, conforme foi observado por HUYNH-BA e SASSI (2018) a norma atualizada da Anvisa, contém um nível mais elevado de detalhes que a original do ICH, dificultando, assim, a adoção de abordagens baseadas em riscos (HUYNH-BA; SASSI, 2018).

O descumprimento do requisito de validação de sistemas computadorizados para empresas internacionais também não era esperado, uma vez que a parte específica do regulamento de BPF brasileiro para validação de sistemas computadorizados foi baseado nos guias da EMA e PIC/S (EMA, 2011; PIC/S, 2007b) e nos EUA este requisito foi estabelecido em 1997 (IMMEL, 2001). Uma análise mais aprofundada da localização das empresas que apresentaram descumprimento deste artigo mostrou que o maior número de empresas estava localizado na Índia (10 empresas de 36), país que segue as diretrizes de BPF da OMS.

O artigo 263 estabelece que devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso, e esses limites devem ser baseados em dados de validação (de limpeza). Ao examinar a diretriz da OMS na qual o regulamento brasileiro está baseado (WHO, 2003a), notamos que a OMS não estabelecia a necessidade de definição do tempo que o equipamento pode permanecer sujo antes da limpeza no item 16.18:

*16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on data.*

Na revisão da diretriz em 2014, a OMS estabeleceu que os tempos devem ser definidos com base em dados relevantes (WHO, 2014), mas não denominou como validação:

*16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on relevant data.*

Embora a redação adotada pelo regulamento brasileiro apresente algumas divergências com o original da OMS, a necessidade de avaliar o tempo que o equipamento pode permanecer sujo antes da limpeza e limpo antes do uso, sem que uma nova limpeza seja realizada, esta observação já fazia parte do guia da FDA de 1993 (FDA, 1993):

*identifying and controlling the length of time between the end of processing and each cleaning step. This is especially important for topicals, suspensions, and bulk drug operations. In such operations, the drying of residues will directly affect the efficiency of a cleaning process.*

Além disso, esse requisito já havia sido descrito no guia de validação de limpeza da OMS de 2006 (WHO, 2006b):

*the interval between the end of production and the commencement of the cleaning procedure (interval may be part of the validation challenge study*

*itself) - the maximum period that equipment may be left dirty before being cleaned as well as the establishment of the time that should elapse after cleaning and before use;*

Dessa forma, é possível concluir que este requisito já está estabelecido há bastante tempo e a divergência de redação não explica o número elevado de não conformidades encontradas para este artigo. Novamente, a Índia foi o país que apresentou mais empresas com deficiência nesse artigo (8 das 36 empresas inspecionadas).

O artigo 569, cujo descumprimento também foi constatado em 8,6% das empresas internacionais inspecionadas, estabelece a necessidade de revisão periódica de sistemas de água e descreve exaustivamente os tópicos que devem ser contemplados na revisão. Este requerimento está baseado no guia suplementar publicado pela OMS (WHO, 2005). Diferentemente da Anvisa, as ARN não costumam determinar os tópicos que devem ser considerados na revisão de sistemas de água como parte do regulamento de BPF, normalmente essas informações constam em guias orientativos ao setor regulado. No Brasil, esta não conformidade é considerada como menor.

O artigo 19, citado em 33 inspeções, está relacionado à necessidade de um programa contínuo de monitoramento para equipamentos e processos, embasado em revisão periódica. O requerimento está baseado na diretriz geral de BPF da OMS de 2003 (WHO, 2003a) e não sofreu alteração na versão publicada em 2014 (WHO, 2014).

O PIC/S estabelece em seu Anexo 15 (PIC/S, 2018d) que:

*4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.*

*[...]*

*5.30 The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.*

Desta forma, é possível concluir que não há diferenças significativas com relação à necessidade de uma revisão periódica de equipamentos e processos, inclusive o guia do PIC/S já esclarece a necessidade de avaliação estatística de

variabilidade e capacidade e importância dessa verificação para manutenção do estado de validação (PIC/S, 2018d):

*5.31 Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.*

*5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.*

Contudo, é importante ressaltar que tanto o guia do PIC/S (PIC/S, 2017) quanto a versão mais recente da diretriz da OMS (WHO, 2014) estabeleceram dentro dos princípios gerais de um sistema da qualidade farmacêutica os tópicos que devem constar em uma revisão periódica de produto, finalizando com a seguinte informação harmonizada para as duas diretrizes:

*The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System.*

A RDC 17/2010, não estabelece os pontos que precisam ser considerados em uma revisão periódica de produto, nem como devem ser conduzidas as avaliações de consistência ou avaliação de tendências identificadas. Apenas é informado no artigo 11, inciso XII que precisam ser conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua; e no artigo 19 que deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.

A atualização do regulamento brasileiro de BPF, com a adoção de uma abordagem de validação atualizada, com foco no ciclo de vida do produto, em consonância com ICH, PIC/S e a nova versão do apêndice 7 da OMS pode esclarecer as expectativas regulatórias com relação a esse ponto.

O artigo 197, também citado em 33 inspeções, define o princípio da documentação. As regras básicas de qualquer regulamento de BPF especificam que

o fabricante de produtos farmacêuticos deve manter documentação e registros adequados. A documentação é a chave para a conformidade com as BPF e garante a rastreabilidade de todas as atividades de desenvolvimento, fabricação e teste. É por meio da documentação que os inspetores avaliam a qualidade geral das operações dentro da empresa e do produto final (PATEL; CHOTAI, 2011). Uma deficiência de documentação (procedimentos não escritos ou totalmente seguidos) também vem sendo relatada como a deficiência mais frequente encontrada pela FDA nos últimos anos (FDA, 2018a).

Como mencionado anteriormente, a verificação da documentação nas inspeções internacionais é prejudicada, visto que as inspeções internacionais são realizadas na maioria das vezes em língua inglesa e muitas vezes esta não é a língua materna do país onde está localizada a empresa inspecionada. Então, muitas vezes há dificuldade em realizar avaliações mais detalhadas da documentação. Entretanto, mesmo com essa limitação, o artigo 197 foi citado como não conforme em 7,9% das inspeções internacionais, e o artigo 201 que estabelece que os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados em 30 (7,2% das inspeções).

O artigo 302 foi declarado não conforme em 29 inspeções internacionais, correspondendo a 6,9% das inspeções. Este artigo estabelece a necessidade de avaliação da estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel. A necessidade de realização de estudos de estabilidade dos produtos terminados está estabelecida no Brasil desde 2005 (ANVISA, 2005), e o estudo é avaliado nos processos de registro do medicamento para definição do prazo de validade. Durante as inspeções de BPF também são verificados os estudos de estabilidade de acompanhamento e estudos de estabilidade de intermediários de produção.

A norma brasileira para realização dos estudos de estabilidade está em revisão desde 2013 e uma versão para consulta pública foi disponibilizada em 2017 (ANVISA, 2017c). Como no caso da norma de validação de metodologia analítica, a principal reclamação do setor regulado se refere a um nível demasiado de detalhes não previsto na diretriz do ICH (ICH, 2003). Além disso, a diretriz do ICH se aplica apenas a medicamentos contendo novas entidades moleculares, e a proposta da Anvisa na

consulta pública era de utilizar a mesma regra para medicamentos genéricos. Outro ponto controverso foi a definição dos requisitos para estudos de acompanhamento na mesma norma e não nas diretrizes de BPF.

Atualmente, a norma de BPF vigente no Brasil, RDC 17/2010, não deixa claro os requisitos que precisam ser cumpridos para os estudos de estabilidade de acompanhamento ou avaliação de intermediários, assim como a OMS não define na diretriz de BPF, inclusive em sua versão mais recente (WHO, 2014). Entretanto, a OMS possui uma diretriz específica de estabilidade onde contempla estabilidade de IFA e produtos terminados, inclusive estudos de acompanhamento (WHO, 2009) e também um guia de avaliação de estabilidade de produtos intermediários (WHO, 2015b). O PIC/S define os requisitos para estudos de estabilidade de acompanhamento e de produtos intermediários no capítulo 6 (*Chapter 6 - Quality control*) da diretriz principal de BPF (PIC/S, 2017). A atualização da diretriz brasileira de estabilidade deve estar acompanhada à uma revisão da norma de BPF de forma que não haja sobreposição dos temas.

Outra divergência importante é que a norma vigente no Brasil estabelece que o estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem primária enquanto que o ICH Q1 (ICH, 2003) descreve que:

#### *2.2.4. Container Closure System*

*Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.*

*[...]*

#### *Container closure system*

*The sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A packaging system is equivalent to a container closure system.*

Nota-se uma divergência no guia do ICH que, primeiramente, define que o teste de estabilidade deve ser realizado com a embalagem proposta para comercialização, incluindo a embalagem secundária quando apropriado. Já na definição de sistema de embalagem é informado que este é composto pela embalagem secundária, quando

esta fornece proteção adicional ao produto. Essa divergência de interpretação pode resultar em não conformidades de BPF quando é verificado em inspeção que o estudo de estabilidade não está sendo conduzido com o produto somente em sua embalagem primária

O descumprimento do inciso X do artigo 11 foi citado em 6% das inspeções internacionais realizadas. Este dispositivo determina que os desvios sejam relatados, investigados e registrados. Conforme já relatado anteriormente no item 5.1.1, relativo às inspeções nacionais, este item é uma das observações mais frequentes da FDA e a versão mais recente da diretriz da OMS traz mais esclarecimentos que a RDC 17/2010. Considerando que aproximadamente 80% das inspeções internacionais foram realizadas em países cujas autoridades participam do PIC/S, e considerando que o processo de adesão envolve a avaliação de que a da normativa de BPF vigente do país é equivalente à diretriz do PIC/S, foi verificado que a diretriz do PIC/S (PIC/S, 2017) também é muito mais esclarecedora que a norma vigente no Brasil quanto à expectativa regulatória com relação à investigação de desvios:

*1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:*

*[...]*

*(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.*

*This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;*

*[...]*

*1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:*

*[...]*

*(vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;*

O artigo 461, também citado em 6% das inspeções internacionais realizadas, está embasado na parte introdutória do guia da OMS sobre validação (WHO, 2006a). É um item geral de validação, descrevendo a necessidade de validar as etapas críticas dos processos de fabricação. Este guia está em revisão pela OMS desde 2013 (WHO, 2018a), que publicou a revisão do apêndice 7 (Validação de processos não estéreis) em 2015 (WHO, 2015a); entretanto, a revisão do texto principal que deu origem ao título V da RDC 17/2010 ainda não foi publicada, embora a versão rascunho do texto tenha circulado para comentários em 2013 e em 2016 (WHO, 2016a). No texto proposto, e também na revisão do apêndice 7, a OMS encoraja a utilização de um modelo de validação baseado no ciclo de vida, com a utilização de ferramentas de gerenciamento de risco e análises estatísticas apropriadas. Na última versão *draft*, o item 1.1, que deu origem ao artigo 461, tem a seguinte redação:

*1.1 Validation is an essential part of good practices including good manufacturing practices (GMP) (4) and good clinical practices (GCP). It is therefore an element of the pharmaceutical quality system. Validation, as a concept, incorporates qualification and should be applied over the life cycle of, e.g. the applicable product, process, system, equipment or utility.*

Na reunião do comitê de especialistas em especificações para preparações farmacêuticas da OMS realizada em Genebra em outubro de 2016 ficou definido que a revisão do texto principal seria publicada juntamente com a revisão dos apêndices 4 (validação de métodos analíticos), 5 (validação de sistemas computadorizados) e 6 (qualificação), que estavam ainda em discussão naquele momento e deveriam ser apresentados ao comitê na 53ª reunião (WHO, 2018a), realizada de 22 a 26 de outubro de 2018. Até o momento da elaboração dessa tese, o relatório dessa última reunião do comitê ainda não estava disponível.

É perceptível que as autoridades de referência, inclusive a OMS, estão adequando suas diretrizes de validação para a nova visão de qualidade, em um modelo de ciclo de vida. Embora, a RDC 17/2010 não mencione claramente esta abordagem, alguns conceitos dessa nova visão foram citados no artigo 19 que descreve que a qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos e após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão

periódica, e no artigo 461 quando menciona que a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto; e que é por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações. Considerando que esses dois artigos descrevem os elementos essenciais de uma abordagem de ciclo de vida (desenvolvimento do processo e do produto, validação em escala comercial e manutenção do estado de controle), este pode ser um dos motivos que estes artigos foram frequentemente citados nas inspeções internacionais, visto que a maioria das empresas inspecionadas está localizada em países onde já é aplicado este conceito.

A verificação da localização das 25 empresas que descumpriram o artigo 461 mostrou que 5 estavam localizadas na França, 5 na Índia e 4 nos EUA. Empresas localizadas na China, Irlanda e México apresentaram 2 descumprimentos desse artigo; e Canadá, Costa Rica, Espanha, Reino Unido e Suíça, 1 descumprimento por país. Dos países elencados, somente Índia, China e Costa Rica não possuem autoridades participantes do PIC/S<sup>15</sup>.

Analisando os parágrafos e incisos citados nas não conformidades atribuídas ao artigo 461, é possível perceber que 13 citam o parágrafo 2º (A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto de validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações) e 8 citam o inciso III do parágrafo 1º (cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade).

A diretriz do PIC/S (PIC/S, 2017) com relação à consistência de processos e definição de parâmetros críticos de processo/atributos críticos de qualidade é bem mais clara que a RDC 17/2010:

*5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken*

---

<sup>15</sup> A ARN Mexicana (COFEPRIS) é membro oficial do PIC/S desde janeiro de 2018, ou seja, durante o período em que essas inspeções foram realizadas a COFEPRIS não era ainda um membro oficial, mas já era candidata.

*should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.*

*(...)*

*5.21 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.*

Considerando o elevado número de empresas internacionais localizadas em países participantes do PIC/S que descumpriram os artigos mais gerais que tratam do conceito de ciclo de vida do produto (artigos 19 e 461) e considerando ainda o guia publicado em 2015 pela Anvisa (ANVISA, 2015), infere-se que os inspetores da Anvisa têm verificado em inspeções internacionais os conceitos mais avançados de validação, embora estes ainda não estejam totalmente claros na norma vigente no Brasil.

#### 5.1.2.4. Índice de risco dos estabelecimentos inspecionados

A classificação de risco dos estabelecimentos internacionais inspecionados, de acordo com o POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b), está apresentada na Figura 30.

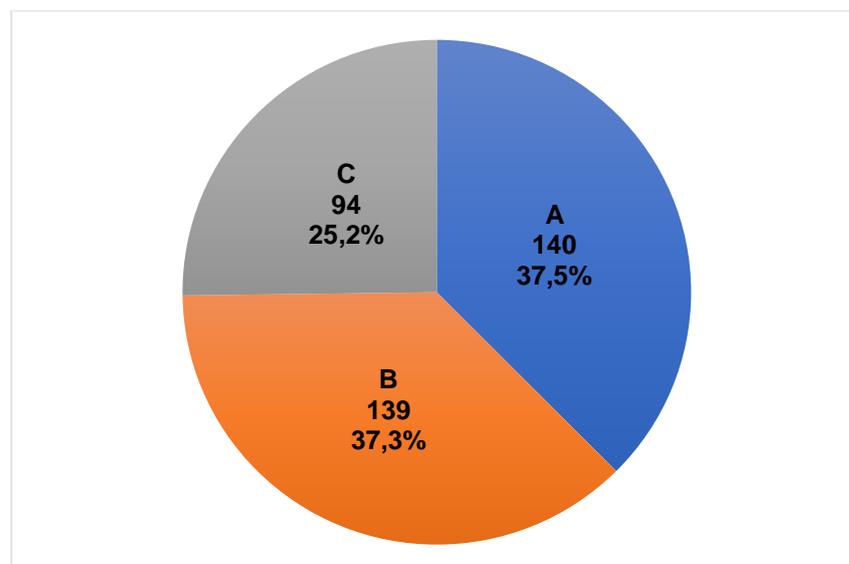


Figura 30. Índice de risco dos estabelecimentos internacionais inspecionados pela Anvisa de 2015 a 2017. A: índice de risco baixo; B: índice de risco médio; C: índice de risco alto.

Para as inspeções internacionais seria impraticável inspecionar todas as empresas internacionais no prazo máximo de 3 anos definido no POP-O-SNVS-015, mesmo que todos os fabricantes fossem considerados como categoria A, pois a Anvisa recebe cerca de 740 pedidos de certificação internacional de BPF para medicamentos por ano e, atualmente, há mais de 1.350 fabricantes internacionais de medicamentos registrados na base de dados de certificação internacional.

No período de três anos, a Anvisa realizou 419 inspeções internacionais e foi verificado que houve um aumento do número de inspeções realizadas por ano no período (108 em 2015, 141 em 2016 e 170 em 2017). Notou-se também que foi solicitada certificação para 840 das 1315 empresas cadastradas no banco de dados da Anvisa até o final de 2017. As inspeções foram realizadas em 393 empresas fabricantes internacionais, cuja análise de risco do processo de certificação determinou a necessidade de inspeção. No caso de empresas internacionais, a análise de risco leva em consideração, além do índice de risco do estabelecimento (A, B, C) outras informações, como relatos de queixas técnicas no sistema Notivisa, inclusão de novos produtos ou linhas de produção e documentos apresentados na petição de certificação (revisão periódica de produto e arquivo mestre de planta). Embora esteja descrito na RDC 39/2013 (ANVISA, 2013a) que podem ser solicitadas informações de outras autoridades sanitárias ou organismos com as quais a Anvisa possui acordos de confidencialidade, estas informações não têm sido solicitadas.

Seria importante também uma análise da situação das 475 empresas cadastradas para as quais não foi solicitada certificação no período. Uma grande parte dessas empresas pode ter sido cadastrada e posteriormente houve desinteresse da empresa solicitante na importação de medicamentos daquele local fabril para o Brasil, seja por realização de uma primeira inspeção insatisfatória, indeferimento do processo de registro ou por rompimento de acordos comerciais. Entretanto, podem existir casos em que a renovação do CBPF não foi solicitada simplesmente pelo fato de não existir obrigação legal da manutenção do certificado vigente e a certificação não ser mais exigida na renovação do registro de medicamentos. Dessa forma, seria importante uma avaliação conjunta da base de dados de registro de medicamentos com o cadastro de empresas internacionais e ainda dados de importação de medicamentos

e farmacovigilância para determinação da necessidade de inspeções internacionais, pois, atualmente, as inspeções internacionais somente são realizadas em resposta a um pedido de certificação.

A Anvisa adotou recentemente o sistema da OMS, Vigimed, para notificação de efeitos adversos (ANVISA, 2018c). É esperado que este sistema substitua o Notivisa também para notificação de queixas técnicas de qualidade, facilitando o envio e avaliação das notificações. Alguns autores já descreveram a utilização do Vigimed para identificação de desvios de qualidade (JUHLIN et al., 2015; TRIPPE et al., 2017). Desta forma, a utilização desse sistema pela Anvisa, também para análise das queixas técnicas, pode permitir uma melhoria no processo de identificação de fabricantes de maior risco que precisam ser inspecionados com maior frequência.

É importante ressaltar que as empresas localizadas em países cujas autoridades participam do PIC/S devem ser inspecionadas pelas suas respectivas ARN, pelo menos a cada 3 anos, de acordo com a sua classificação de risco. O PIC/S estimula o compartilhamento voluntário de relatórios de inspeção de BPF e facilita a conclusão de acordos, como por exemplo acordos de reconhecimento mútuo, entre membros, de forma a permitir um uso mais efetivo dos recursos. A adesão ao PIC/S é também uma medida de redução de custos para as ARN, confrontadas, atualmente, com um crescente número de empresas fabricantes localizadas fora de seus territórios.

A adesão da Anvisa ao PIC/S juntamente com a otimização dos procedimentos de análise de risco para inspeção internacional, incluindo a possibilidade de compartilhamento de informações proposto pelo PIC/S, pode diminuir significativamente a duplicação de esforços de inspeção, fazendo com que as inspeções sejam realizadas nas empresas que oferecem maior risco para a saúde da população brasileira, incluindo empresas nacionais.

Entretanto, é importante ressaltar a necessidade de avaliação, semelhante à adotada pela TGA/Austrália e pela *Health Canada*, para verificação da conformidade com os padrões estabelecidos, de forma a garantir que a empresa adota os mesmos requisitos e mesmas especificações para os produtos que serão disponibilizados no mercado brasileiro.

Embora o POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b) tenha sido baseado nas recomendações do PIC/S para análise de risco e definição da frequência de inspeções (PIC/S, 2012), foram realizadas algumas adaptações que podem comprometer o resultado da aplicação da ferramenta, e conseqüentemente a harmonização dos procedimentos de inspeção.

O modelo recomendado pelo PIC/S classifica um estabelecimento como de alto risco relacionado à conformidade, quando a inspeção aponta uma ou mais deficiência crítica ou mais de 5 deficiências maiores, apesar de reconhecer que para esses estabelecimentos pode ser necessário uma inspeção de acompanhamento em um período bem mais breve, por exemplo 3 meses. Essas inspeções devem ser consideradas pontuais, não de rotina, e o uso da ferramenta de gerenciamento de risco de qualidade deve ser suspensa até a realização desta inspeção, quando o programa de inspeção de rotina reiniciará e ao retomar o uso da ferramenta, a pontuação de risco de conformidade deve se basear nas deficiências identificadas durante a inspeção inicial (ou seja, aquela que identificou as deficiências críticas ou maiores), bem como quaisquer deficiências identificadas durante a inspeção de acompanhamento. O PIC/S ainda classifica como de risco de conformidade médio estabelecimentos nos quais foram detectadas até 5 deficiências maiores, e de risco baixo o estabelecimento no qual não foram identificadas não conformidades maiores ou críticas (PIC/S, 2012).

Nos procedimentos adotados pelo SNVS (SNVS, 2017a, 2017b) foi definido que o estabelecimento será classificado como insatisfatório quando forem detectadas durante a inspeção, uma ou mais não conformidades categorizadas como críticas, quando são identificadas mais de 5 não conformidades maiores. Ainda podem ser considerados insatisfatórios os estabelecimentos que falharem na adoção de ações corretivas propostas nos planos de adequação elaborados em decorrência de inspeção sanitária, recorrência da mesma não conformidades maior em duas inspeções consecutivas ou recorrência das mesmas duas não conformidades menores em três inspeções consecutivas. Além disso, foi definido como de risco

regulatório alto<sup>16</sup> estabelecimentos que apresentaram na última inspeção não conformidades classificadas como maiores em um número menor ou igual a 5. Caso o estabelecimento seja classificado como insatisfatório a classificação não se aplica, mas caso o estabelecimento tenha sido inspecionado novamente devido a resultado insatisfatório em inspeção prévia, este deverá ser classificado como risco regulatório alto, independentemente do número de não conformidades apresentadas. Risco regulatório médio é atribuído a estabelecimentos que apresentaram na última inspeção não conformidades classificadas somente como menores em um número maior que 5 e risco regulatório baixo corresponde a empresas que apresentaram não conformidades menores em um número menor ou igual a 5.

Fica claro que o procedimento adotado pelo SNVS foi mais rigoroso quanto ao risco regulatório, do que o modelo original de *compliance risk* recomendado do PIC/S. No modelo recomendado pelo PIC/S, apenas as empresas nas quais fossem constatadas ao menos uma não conformidade crítica ou a partir de 6 maiores, insatisfatórios de acordo com o POP-O-SNVS-015, seriam consideradas como alto risco regulatório, ao passo que, as empresas que apresentassem até 5 não conformidade maiores seriam consideradas como de médio risco regulatório e empresas que apresentassem somente não conformidades menores (em qualquer número), seriam consideradas de risco baixo.

O risco regulatório corresponde a 50% da avaliação do índice de risco final do estabelecimento (A, B ou C), que determina a frequência de inspeção e leva em consideração também o risco intrínseco do estabelecimento (complexidade e criticidade). Ao considerar como risco regulatório alto, tanto empresas que foram consideradas insatisfatórias em uma inspeção anterior quanto empresas que apresentaram até 5 não conformidades maiores, o procedimento adotado no Brasil acaba comprometendo a avaliação do risco de conformidade, e conseqüentemente a utilização da ferramenta de avaliação de risco para determinação da frequência de inspeção.

Considerando que o recente guia publicado pelo PIC/S para classificação de

---

<sup>16</sup> Estimativa, baseada nos dados da última inspeção que reflete o nível de cumprimento das BPF, semelhante ao *compliance risk* estabelecido pelo PIC/S.

deficiências (PIC/S, 2019e) tem a intenção de harmonizar a resposta das ARN com relação à gestão das deficiências e melhorar a consistência entre as ARN, de forma a facilitar a comunicação entre elas, e considerando ainda o interesse da Anvisa de se tornar uma autoridade participante do PIC/S em 2019, os procedimentos de classificação de não conformidades no âmbito do SNVS (POP-O-SNVS-014) e planejamento de inspeções com base no risco sanitário associado (POP-O-SNVS-015) precisam ser revisados e adequados para que as informações que venham a ser compartilhadas com outras autoridades estejam no mesmo formato e padrão.

### **5.1.3 Avaliação conjunta dos resultados obtidos nas inspeções nacionais e internacionais**

No período avaliado (2015-2017) as autoridades do SNVS realizaram 485 inspeções nacionais e 419 inspeções internacionais de medicamentos. A proporção de empresas consideradas satisfatórias quanto ao cumprimento das BPF foi semelhante para fabricantes nacionais e internacionais (61,4% e 60,6%, respectivamente), entretanto o número de empresas consideradas insatisfatórias foi maior no Brasil (15,3%) do que nas empresas internacionais inspecionadas (11,9%), conforme demonstrado nas figuras 4 e 18.

Era esperado que empresas internacionais apresentassem um número ainda mais baixo de empresas insatisfatórias, levando-se em consideração que são empresas exportadoras de medicamentos, e ainda que a inspeção internacional é realizada pela Anvisa em resposta a um pedido de certificação. Desta forma, a partir do momento que a empresa peticona a certificação no Brasil infere-se que ela possui conhecimento das normativas de BPF vigentes no Brasil e encontra-se em condições de atendê-las. Para empresas nacionais, o cumprimento de BPF é mandatório, e as empresas são inspecionadas independente do pedido de certificação.

Em virtude da globalização do mercado farmacêutico e da impossibilidade de inspecionar todos os fabricantes de medicamentos que exportam, ou pretendem exportar, medicamentos para o Brasil, uma análise de risco vem sendo utilizada para determinar quais fabricantes internacionais serão inspecionados.

No Brasil, o POP-O-SNVS-015 (SNVS, 2017b) estabeleceu desde 2014 uma metodologia que permite categorizar os estabelecimentos farmacêuticos de acordo com seu índice de risco, sendo que empresas classificadas como A (risco baixo) podem ser inspecionadas a cada 3 anos, empresas classificadas como B (risco médio) a cada 2 anos e fabricantes classificados como C (risco alto) devem ser inspecionados anualmente.

Nota-se que a proporção de empresas de alto risco (C) internacionais inspecionadas foi semelhante ao encontrado no Brasil (Figuras 15 e 30), entretanto foram inspecionadas mais empresas internacionais de médio risco (B), enquanto que as empresas nacionais apresentaram uma proporção maior de baixo risco (A). Como o índice de risco do estabelecimento leva também em consideração a complexidade da empresa e produtos fabricados, e as empresas internacionais normalmente fabricam produtos mais complexos do que os fabricados no Brasil, e considerando ainda que as empresas internacionais são selecionadas com base em uma análise de risco prévia, esperava-se que a Anvisa inspecionasse mais empresas de alto risco no exterior. Esta observação demonstra a necessidade urgente de revisão da análise de risco utilizada para determinação das empresas internacionais inspecionadas. Além disso, a Anvisa deve considerar a possibilidade de utilizar as informações de inspeções realizadas por outras autoridades reguladoras, principalmente as integrantes do PIC/S que passam por uma avaliação periódica desse organismo com relação ao seu sistema da qualidade, evitando a duplicação de inspeções e concentrando seus recursos em empresas internacionais ou nacionais de maior risco.

Quando se analisa o número de inspeções nacionais e internacionais realizadas por linha de produção (Figuras 6 e 20) observa-se que foram inspecionados no Brasil mais fabricantes de medicamentos não estéreis enquanto que para as empresas internacionais foram inspecionados mais produtos estéreis. A ferramenta para determinação do índice de risco de estabelecimento (SNVS, 2017b) atribuí maior risco às empresas fabricantes de medicamentos estéreis, e conseqüentemente, a análise de risco realizada pela Anvisa para determinação de empresas internacionais que serão inspecionadas também acaba direcionando mais inspeções para esses fabricantes. Desta forma, foi avaliado também o número total de petições de

certificação internacional e as linhas solicitadas, e foi verificado que das 2236 solicitações de certificação, 1036 (46,3%) eram referentes a produtos estéreis, 1018 (45,5%) a medicamentos sólidos não estéreis, 126 (5,6%) a líquidos e 56 (2,5%) a semissólidos, enquanto no Brasil 62% das empresas inspecionadas fabricavam sólidos não estéreis, 48% líquidos, 29% semissólidos e 38% produtos estéreis. Desta forma, conclui-se que no Brasil são fabricados medicamentos de tecnologia de fabricação considerados mais simples (não estéreis) e são importados medicamentos com tecnologia de fabricação mais complexa (estéreis).

O número de empresas que apresentaram pelo menos uma não conformidade durante a inspeção foi superior nas empresas internacionais do que nas nacionais (73,8% e 57,7% respectivamente), entretanto o número de empresas que apresentaram não conformidades críticas foi superior nas empresas nacionais (Figuras 9 e 23). O número médio de não conformidades também foi superior nas empresas nacionais. É importante ressaltar que foram inspecionadas, no período desse estudo, 393 das 840 empresas internacionais para as quais o CBPF foi solicitado na Anvisa. As demais empresas foram consideradas de baixo risco e, conseqüentemente, uma inspeção *in loco* não foi necessária. Portanto, não era esperado que apresentassem alguma não conformidade crítica ou que fossem consideradas insatisfatórias. Considerando este cenário, teríamos que apenas 5,9% das empresas internacionais cuja certificação foi emitida pela Anvisa no período foram consideradas insatisfatórias e 3,6% apresentaram não conformidades críticas. Esses números se aproximam mais aos relatos das autoridades internacionais com relação ao número de empresas insatisfatórias e não conformidades críticas encontradas. Ainda, conforme já mencionado anteriormente, uma análise das 475 empresas cadastradas que não solicitaram certificação no período é importante para avaliação da conformidade global das empresas que exportam medicamentos para o Brasil.

As não conformidades mais frequentes encontradas tanto em inspeções nacionais quanto internacionais estão relacionadas à qualificação e validação (Figuras 10 e 25), sendo que o número de empresas internacionais que apresentaram não conformidades relacionadas a esse ponto foi superior ao das empresas nacionais (41,3% e 35,1% respectivamente). No entanto, considerando o número total de não

conformidades observadas nos dois casos, deficiências em qualificação e validação representaram 21,4% do total (Figuras 11 e 26). As causas destas não conformidades parecem ter origem diferente para empresas nacionais e internacionais. É provável que a dificuldade das empresas nacionais esteja relacionada a questões históricas de validação de processo, não exigida até a entrada em vigência da RDC 17/2010, enquanto que empresas internacionais já aplicam a abordagem mais atualizada de validação de processo, baseada no ciclo de vida do produto.

Nota-se também, que nas inspeções internacionais foram feitas mais observações relacionadas a revisão periódica, requalificação e revalidação, enquanto que nas inspeções nacionais foram feitas mais observações relacionadas aos protocolos e relatórios de validação (Figuras 12 e 27), refletindo que a maioria das empresas internacionais já adotam a abordagem por ciclo de vida do produto enquanto as empresas nacionais ainda demonstram dificuldades em validar seus processos na abordagem tradicional utilizando 3 lotes do produto em escala comercial. Corrobora com essa observação, o fato dos artigos 19 e 461 constarem entre os mais citados para inspeções internacionais enquanto para as empresas nacionais, consta entre os dez artigos mais citados o artigo 17 (qualificação de equipamentos e validação de processo).

Além disso, Vogler (2018) demonstrou que qualificação de equipamentos, validação de processo produtivo e validação de método analítico constavam entre as causas mais frequentes de desvios de qualidade comprovados em medicamentos fabricados em território nacional no período de 2009 a 2016.

A OMS, PIC/S e FDA (FDA, 2011; PIC/S, 2017; WHO, 2015a), tem revisado suas diretrizes recomendando uma abordagem baseada em risco e no ciclo de vida do produto, vinculando o desenvolvimento de produtos e processos, a validação do processo de fabricação comercial e a manutenção do processo em um estado de controle durante a produção comercial de rotina, alinhando, assim, as atividades de validação de processo com os conceitos estabelecidos pelo ICH (ICH, 2005a, 2008, 2009).

A RDC 17/2010, apenas estabelece que precisam ser conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência

do processo e assegurar sua melhoria contínua, entretanto não define os tópicos obrigatórios para esta revisão, diferentemente das diretrizes do PIC/S (PIC/S, 2017) e da versão mais recente da OMS (WHO, 2014). Um guia sobre revisão periódica de produtos foi publicado inicialmente em 2012 e revisado em 2018 (ANVISA, 2018d), entretanto o guia apenas expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas, não confere ou cria novas obrigações. A atualização do regulamento brasileiro de BPF, com a adoção de uma abordagem de validação atualizada, com foco no ciclo de vida do produto, e definição dos temas para revisão periódica de produto, é fundamental para alinhamento da norma brasileira ao cenário internacional.

O artigo 25 foi o mais citado nas inspeções nacionais (12,6%) e também foi um dos três mais citados nas inspeções internacionais (8,6%). Como já discutido anteriormente, as empresas nacionais provavelmente têm dificuldade em cumprir o artigo 25 devido ao requerimento de validação de sistemas computadorizados ter sido estabelecido no Brasil apenas em 2010. Esta constatação também pode ser verificada nas Figuras 10 e 25, onde pode ser observado que 10,1% das empresas nacionais apresentaram alguma não conformidade no Título VII (Sistemas de informação computadorizados), enquanto que 6,4% das empresas internacionais inspecionadas apresentaram algum descumprimento neste tópico. Para as empresas internacionais, é provável que o descumprimento do artigo 25 esteja, na maioria dos casos, relacionado ao requisito de validação de métodos analíticos divergente do ICH (ICH, 2005b) vigente no Brasil até meados de 2017 (ANVISA, 2003b).

A proporção de empresas inspecionadas que apresentou alguma não conformidade relacionada à documentação foi semelhante para fabricantes nacionais e internacionais (32,2% e 31,5%). Como já foi mencionado, nas empresas nacionais foi observado um número proporcionalmente maior de não conformidades de documentação (14,9%) do que nas empresas internacionais (10,9%), o que pode estar relacionado principalmente ao fato de que a verificação de procedimentos e registros na língua materna do inspetor facilita a identificação de inconsistências. Corroborando com essa observação, está o fato do artigo 200 (O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo) ser o terceiro artigo mais citado nas inspeções nacionais, apontado em 10,1% das inspeções realizadas, e não estar listado entre os dez mais citados nas

inspeções internacionais.

Nos dois casos, a seção mais descumprida do Capítulo XV (Documentação) do Título II foi a seção I (Geral – artigos 197-205). Nota-se porém, que as empresas nacionais apresentaram mais não conformidades relacionadas às especificações e ensaios de controle de qualidade (Seção III – artigos 209-113) do que as empresas internacionais, devido ao fato já descrito anteriormente, que o artigo 209, segundo mais citado nas inspeções nacionais, estabeleceu no Brasil a necessidade de se comprovar a adequabilidade de métodos analíticos compendiais, embora os requisitos para tal somente foram claramente definidos no Brasil com a revisão da norma de validação de métodos analíticos, em 2017 (ANVISA, 2017b).

Com relação ao terceiro tema onde as empresas apresentaram mais dificuldades (Instalações), nota-se nas Figuras 14 e 29 uma proporção maior de não conformidades em empresas nacionais relacionadas às áreas de armazenamento (Seção III do capítulo XII), enquanto que nas inspeções internacionais a maioria das não conformidades de instalações estava relacionadas à seção I (Geral).

O artigo 117, relacionado às áreas de armazenamento, foi citado entre os dez mais frequentes motivos de não conformidade para as empresas nacionais (9,5%) e internacionais (6,9%), demonstrando que as empresas tem dificuldade em manter essas áreas limpas, secas, organizadas e dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.

Outro ponto que merece ser destacado é que o número de descumprimentos relacionados às áreas de produção (Seção V do Capítulo XII do Título II da RDC 17/2010) em empresas internacionais (24,0%) foi maior que em empresas nacionais (16,2%). O artigo 125, contemplado nesta seção é um dos mais polêmicos da RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a), estabelecendo:

*Art. 125. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada.*

*§ 1º Em alguns casos, tais como materiais altamente sensibilizantes, a segregação deve também ocorrer entre eles.*

*§ 2º A produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos,*

*certos hormônios, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas.*

*§ 3º Em casos excepcionais, como sinistros (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.) o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).*

Mesmo a OMS em sua diretriz de 2003 (WHO, 2003a) que deu origem a RDC 17/2010 não havia restringido de forma veemente a necessidade de segregação:

*12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made.*

Nota-se portanto, que a regulamentação vigente no Brasil foi mais rigorosa que a original da OMS, estabelecendo a obrigatoriedade de segregação para medicamentos citotóxicos e hormônios altamente ativos, sem a possibilidade de aceitação em situações excepcionais do princípio do trabalho em campanha, a não ser sinistros ou situações de emergência. A diretriz da OMS de 2014 não atualizou o requisito, entretanto, é visível que a diretriz da OMS pode ser aplicada em situações consideradas excepcionais com relação ao cumprimento de BPF, como por exemplo quando a empresa toma todas as medidas necessárias para mitigação do risco e prevenção da contaminação cruzada.

A diretriz do PIC/S (PIC/S, 2017) descreve que a contaminação cruzada deve ser evitada para todos os produtos por meio de projeto e operação apropriados das instalações de fabricação. Instalações dedicadas somente são necessárias quando um medicamento apresentar um risco que não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas. Em 2018, o PIC/S publicou um guia específico para os inspetores para avaliação do risco de contaminação cruzada em fabricantes que compartilham instalações para fabricação de diferentes produtos (PIC/S, 2018e).

Historicamente, as diretrizes regulatórias da indústria farmacêutica atribuíram a certos fármacos categorias de preocupação, como “citotóxicos”, “hormônios” e “esteroides”. Essas categorias foram usadas para identificar os fármacos que exigem segregação ou dedicação, a fim de evitar a contaminação cruzada e proteger a qualidade e a segurança dos medicamentos. Esses termos nunca foram definidos pelas autoridades reguladoras, e muitos novos mecanismos farmacológicos desafiam essas categorias. A aplicação de uma abordagem baseada em risco usando um limite baseado em saúde, como a exposição diária aceitável (ADE), é mais apropriada para o desenvolvimento de um programa de QRM do que o uso de categorias que requerem segregação ou dedicação. O controle da contaminação no ar e de resíduos em superfícies de contato, de acordo com valores derivados de avaliações de risco quantitativas, pode prevenir a contaminação cruzada, independentemente de designações categóricas específicas às quais esses fármacos foram atribuídas. Além disso, com base nos resultados da avaliação de risco, a segregação e a dedicação também podem ser determinadas para algumas substâncias (SUSSMAN et al., 2016).

Novamente, entende-se que é necessário que a regulamentação brasileira acompanhe os avanços científicos e tecnológicos mundiais em harmonização com as demais ARN para que a indústria brasileira possa avançar e esteja alinhada com as demais tendências internacionais.

O inciso X do artigo 11, que determina que os desvios sejam relatados, investigados e registrados consta entre os mais descumpridos nas inspeções nacionais (9,1%) e internacionais (6,2%). Falhas na investigação de discrepâncias também foi relatada como a terceira observação mais frequentes da FDA de 2015 a 2017 (FDA, 2018a). Um sistema de gerenciamento de desvios deve garantir que os desvios sejam relatados imediatamente, a severidade avaliada rapidamente, as ações corretivas e preventivas (CAPA) identificadas e a causa raiz corrigida. No entanto, não se deve focar apenas na eliminação de desvios individuais no interesse de um objetivo de curto prazo, como uma decisão sobre a liberação de lote, mas também em como usar as informações sobre as variações do processo para melhoria contínua (BOLTIC et al., 2010). A RDC 17/2010 não é clara nesse sentido, embora tenha sido verificado nesse estudo que os inspetores estão atentos a este requisito. Uma atualização deste

ponto se mostra urgente para esclarecimento das expectativas regulatórias e alinhamento às diretrizes internacionais.

No Brasil, o artigo 292 (investigação de resultados fora de especificação) foi o décimo mais citado (6,6% das inspeções realizadas), entretanto este artigo não aparece entre os dez mais citados para empresas internacionais. Essa diferença, provavelmente se deve ao fato de que guias internacionais já estavam disponíveis desde 2006 (FDA, 2006b), enquanto que a Anvisa somente publicou um guia expressando sua expectativa com relação ao tema em 2017, e uma atualização foi publicada em 2018 (ANVISA, 2018b).

Outro ponto que merece destaque é que 15,1% do total das empresas nacionais inspecionadas e 20,5% das empresas internacionais apresentaram não conformidades relativas à fabricação de produtos estéreis, correspondendo a 7,5% e 9,2% do total de não conformidades encontradas, respectivamente, nas inspeções nacionais e internacionais. Entretanto, é preciso ressaltar que 38,3% das empresas nacionais e 53,2% das empresas internacionais inspecionadas no período fabricavam este tipo de produto. Considerando apenas as empresas fabricantes de medicamentos estéreis, descumprimentos dos requisitos específicos de BPF de medicamentos estéreis (Título III da RDC 17/2010) foram observados em 39,4% das empresas nacionais e 38,5% das internacionais inspecionadas. O Título III da RDC 17/2010 descreve os requisitos específicos sobre a fabricação de medicamentos estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, partículas viáveis ou não viáveis, e garantir a esterilidade dos produtos.

Vogler (2018) descreveu um elevado número de desvios de qualidade de natureza físico-química em medicamentos estéreis fabricados no Brasil no período de 2009 a 2016, sendo que a maioria era relativa a problemas de aspecto da amostra ou mais especificamente à presença de partículas e corpos estranhos no interior das ampolas ou frasco-ampolas. Ainda, foram descritos seis desvios de qualidade em produtos injetáveis devido à presença de microrganismos ou endotoxina.

Esterilidade é definida como a ausência de microrganismos viáveis. Como a obtenção da esterilidade de qualquer item isolado de uma população submetida ao processo de esterilização não pode ser garantida nem demonstrada, a esterilidade de

um lote é definida em termos probabilísticos por meio de um processo de produção adequadamente validado. Um resultado satisfatório no teste de esterilidade indica que não foi encontrado microrganismo contaminante somente naquela amostra examinada. A extensão desse resultado ao restante do lote requer a segurança de que todas as unidades do mesmo lote tenham sido preparadas de modo a garantir grande probabilidade de que todo o lote passaria pelo teste, o que depende das precauções tomadas durante os processos operacionais de fabricação, de acordo com as BPF (ANVISA, 2010c).

Os resultados apresentados demonstram a necessidade de reforço na fiscalização e atuação constante da vigilância sanitária para garantir o cumprimento das normas de BPF nas empresas de maior risco, como é o caso das empresas fabricantes de medicamentos estéreis, onde torna-se ainda mais importante o cumprimento das BPF, pois a utilização desse tipo de medicamento contaminado pode resultar em morte do paciente ou sérios danos à saúde.

A comparação direta dos dados encontrados para as empresas nacionais e internacionais apresenta como limitante a descentralização das atividades de inspeção estabelecida no Brasil pela Lei 8.080/1990 (BRASIL, 1990), uma vez que os inspetores podem, em certos casos, realizar inspeções de BPF de medicamentos em um número limitado de empresas, o que, conseqüentemente, limita a sua experiência e exposição a diferentes realidades. Além disso, muitos dos órgãos de vigilância sanitária estaduais e municipais enfrentam a carência de recursos humanos especializados para realizar as inspeções de BPF.

Lucchese (2001) observou que a descentralização deveria ser pensada e executada de forma a permitir a complementaridade às ações de cada nível de governo, principalmente porque há uma necessária divisão de trabalho entre eles na conformação do sistema, e que, quando a unidade de execução preferencial não for competente ou suficiente para executar o controle necessário, as outras unidades deveriam agir suplementarmente. Além disso comentou que, o SNVS é precaríssimo em termos de instrumentos jurídicos que definam formalmente as relações e estipulem as sanções ou formas de superar a inação, a inépcia ou a falta de recursos de alguma unidade em cumprir com a sua parte de competências. Espera-se que a RDC

207/2018 (ANVISA, 2018a) permita a efetiva organização das ações de vigilância sanitária, levando ao fortalecimento do SNVS e das atividades de inspeção sanitária em fabricantes de medicamentos. Entretanto, até o momento da finalização desse trabalho a Instrução Normativa sobre os procedimentos, fluxos, instrumentos e cronograma, prevista no artigo 28 da referida resolução ainda não havia sido publicada pela Anvisa.

Com relação as inspeções internacionais, também existe a limitação relacionada ao fato que as empresas inspecionadas já foram selecionadas com base em uma análise de risco prévia, o que pode explicar os resultados negativos e não conformidades encontradas acima do esperado para países considerados como mais avançados que o Brasil com relação a regulamentação de BPF.

## **5.2 Avaliação do regulamento de BPF de medicamentos vigente no Brasil**

A RDC 17/2010 está dividida em oito títulos, sendo que os dois primeiros tratam dos princípios gerais de BPF, e o restante dos títulos abordam temas específicos, como produtos estéreis, produtos biológicos, validação, água para uso farmacêutico, sistemas de informação computadorizados e medicamentos fitoterápicos. As principais diferenças entre a resolução anterior (RDC 210/2003) e a atual versão do regulamento estão na abordagem de temas não contemplados em edições anteriores como validação de sistemas computadorizados, produtos fitoterápicos e necessidade de execução de revisão periódica de produto (VOGLER, 2013).

O regulamento brasileiro sobre as BPF baseia-se principalmente nas diretrizes da OMS, porém essas diretrizes foram revisadas pela OMS após a publicação da RDC 17/2010. O Quadro 1 apresenta a comparação dos títulos da norma brasileira, referência internacional e suas atualizações.

Quadro 1. Comparação da norma de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos vigente no Brasil, referência internacional e suas atualizações.

<b>RDC 17/2010</b>	<b>Referência internacional</b>	<b>Atualização da referência internacional</b>
Título I - Das Disposições Iniciais (Artigo 1º a 5º)		
Título II - Gerenciamento da Qualidade na Indústria de Medicamentos: Filosofia e Elementos Essenciais (Artigo 6º a 318)	WHO Technical Report Series 908, 2003 - Annex 4	WHO Technical Report Series 986, 2014 - Annex 2
Título III - Produtos Estéreis (Artigo 319 a 427)	WHO Technical Report Series 902, 2002 - Annex 6	WHO Technical Report Series 961, 2011 - Annex 6
Título IV - Produtos Biológicos (Artigo 360 a 460)	WHO Technical Report Series 822, 1992 - Annex 3	WHO Technical Report Series 996, 2016 - Annex 3
Título V – Validação (Artigo 461 a 526)	WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 4	WHO Technical Report Series 992, 2015 - Annex 3 <sup>17</sup>
Título VI – Água para Uso Farmacêutico (Artigo 527 a 569)	WHO Technical Report Series 929, 2005 - Annex 3	WHO Technical Report Series 970, 2012 - Annex 2
Título VII - Sistemas de Informação Computadorizados (Artigo 570 a 590)	EMA (Annex 11) e PIC/S Guide, 2007	EMA - Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 11: Computerised Systems, 2011
Título VIII - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos (Artigo 591 a 607)	WHO Technical Report Series 937, 2006 - Annex 3	WHO TRS 1010, 2018 – Annex 8

Como pode ser verificado, há uma defasagem considerável na norma brasileira em relação às diretrizes internacionais, visto que todas possuem uma atualização posterior à publicação da RDC 17/2010. Vogler (2017) também observou que a defasagem das versões brasileiras das BPF em relação à OMS variaram de 7 a 20 anos, demonstrando a morosidade no processo de regulamentação brasileiro.

Considerando que a Anvisa aderiu ao ICH em 2016 e está solicitando adesão ao PIC/S, as diretrizes brasileiras de BPF precisam de uma atualização urgente, para alinhamento ao cenário internacional. Foi realizada também a comparação da norma

<sup>17</sup> A revisão da diretriz da OMS sobre validação contemplou apenas a revisão do apêndice 7 (validação de processos não estéreis).

brasileira com a diretriz do PIC/S, considerada a mais harmonizada internacionalmente, uma vez que atualmente é composto por 52 ARN e o processo de adesão envolve a avaliação da equivalência da diretriz de BPF vigente no país à do PIC/S. A comparação da norma brasileira com a diretriz do PIC/S e com a versão mais atualizada das diretrizes da OMS, é apresentada no Quadro 2 .

Quadro 2. Comparação entre as diretrizes do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), Organização Mundial da Saúde e norma de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos vigente no Brasil.

PIC/S (PIC/S, 2017, 2018d)	OMS	RDC 17/2010 (ANVISA, 2010a)
<b>GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS</b>	<b>WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles</b> (WHO, 2014)	<b>Título II – Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais</b>
CHAPTER 1 - PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Principle Pharmaceutical Quality System Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP) Quality Control Product Quality Review Quality Risk Management	Quality management in the medicines industry: philosophy and essential elements 1. Pharmaceutical quality system Quality risk management Product quality review 2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products 17. Good practices in quality control (17.1, 17.3)	Introdução (Art. 6-9) Capítulo I – Garantia da Qualidade (Art. 10-12) Capítulo II – Boas práticas de fabricação para medicamentos (BPF) (Art. 13) Capítulo XVII – Boas práticas de controle de qualidade (Art. 281 e 283)
CHAPTER 2 – PERSONNEL Principle General Key Personnel Training Personnel Hygiene Consultants	9. Personnel General Key personnel 10. Training 11. Personal hygiene 3. Sanitation and hygiene	Capítulo IX – Pessoal (Art. 70-85) Seção I - Geral Seção II - Pessoal Chave Capítulo X – Treinamento (Art. 86-91) Capítulo XI – Higiene Pessoal (Art. 92-101) Capítulo III – Sanitização e Higiene (Art. 14)
CHAPTER 3 - PREMISES AND EQUIPMENT Principle Premises General Production Area Storage Areas Quality Control Areas	12. Premises General Ancillary areas Storage areas Weighing areas Production areas Quality control areas 13. Equipment	Capítulo XII – Instalações (Art. 102-138) Seção I - Geral Seção II - Áreas Auxiliares Seção III - Áreas de Armazenamento Seção IV - Área de Pesagem Seção V - Áreas de Produção Seção VI - Áreas de Controle de Qualidade

<p>Ancillary Areas Equipment</p>	<p>9. Personnel (9.5) 16. Good practices in production (16.9, 16.23, 16.24)</p>	<p>Capítulo XIII – Equipamentos (Art. 139-152) Capítulo IX – Pessoal (Art. 74) Capítulo XVI – Boas práticas de produção (Art. 253, 268 e 269)</p>
<p>CHAPTER 4 – DOCUMENTATION Principle Required GMP Documentation (by type) Generation and Control of Documentation Good Documentation Practices Retention of Documents Specifications     Specifications for starting and packaging materials     Specifications for intermediate and bulk products     Specifications for finished products Manufacturing Formula and Processing Instructions     Packaging Instructions     Batch Processing Records     Batch Packaging Records Procedures and Records     Receipt     Sampling     Testing     Other</p>	<p>15. Documentation     General     Documents required</p>	<p>Capítulo XV – Documentação (Art. 197-244)     Seção I – Geral     Seção II – Rótulos     Seção III - Especificações e Ensaio de Controle de Qualidade     Seção IV - Especificações para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem     Seção V - Especificações para Produtos Intermediários e a Granel     Seção VI - Especificações para Produtos Terminados     Seção VII - Fórmula Mestra/Padrão     Seção VIII - Instruções de Embalagem     Seção IX - Registros de Produção de Lotes     Seção X - Registros de Embalagem de Lotes     Seção XI - Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e Registros</p>
<p>CHAPTER 5 – PRODUCTION Principle</p>	<p>14. Materials     General</p>	<p>Capítulo XIV – Materiais (Art. 153-196)     Seção I – Geral</p>

<p>General Prevention of cross-contamination in production Validation Starting materials Processing operations - Intermediate and bulk products Packaging materials Packaging operations Finished products Rejected, recovered and returned materials</p>	<p>Starting materials Packaging materials Intermediate and bulk products Finished products Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials Recalled products Returned goods Reagents and culture media Reference standards Waste materials Miscellaneous 16. Good practices in production General Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production Processing operations Packaging operations 3. Sanitation and hygiene 15. Documentation (15.10) 4. Qualification and validation (4.4, 4.8)</p>	<p>Seção II - Matérias-Primas Seção III - Material de Embalagem Seção IV - Produtos Intermediários e a Granel Seção V - Produtos Terminados Seção VI - Materiais Reprovados, Recuperados e Reprocessados Seção VII - Produtos Recolhidos Seção VIII - Produtos Devolvidos Seção IX - Reagentes e Meios de Cultura Seção X - Padrões de Referência Seção XI - Materiais Residuais Seção XII - Materiais Diversos Capítulo XVI – Boas práticas de produção (Art. 245-280) Seção I - Geral Seção II - Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana durante a Produção Seção III - Operações de Produção Seção IV - Operações de Embalagem Capítulo III – Sanitização e Higiene (Art. 14) Capítulo XV – Documentação (Art. 206) Capítulo IV – Qualificação e validação (Art. 18 e 22)</p>
<p>CHAPTER 6 - QUALITY CONTROL Principle General Good Quality Control Laboratory Practice</p>	<p>17. Good practices in quality control Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products Test requirements</p>	<p>Capítulo XVII – Boas práticas de controle de qualidade (Art. 281-305) Seção I - Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados</p>

Documentation Sampling Testing On-going Stability Programme Technical Transfer of Testing Methods	Batch record review Stability studies 14. Materials (14.34, 14.35, 14.39, 14.42) 9. Personnel (9.12)	Seção II - Ensaio Necessários Matérias-Primas e Materiais de Embalagem Seção III - Controle em Processo Seção IV - Produtos Terminados Seção V - Amostras de Referência Seção VI - Estudos de Estabilidade Capítulo XIV – Materiais (Art. 184, 185, 188, 191)
CHAPTER 7 - OUTSOURCED ACTIVITIES Principle General The Contract Giver The Contract Acceptor The Contract	7. Contract production, analysis and other activities General The contract giver The contract acceptor The contract	Capítulo VII – Contrato de produção e/ou análise (Art. 43-60) Seção I - Geral Seção II - Do Contratante Seção III - Do Contratado Seção IV - Do Contrato
CHAPTER 8 - COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL Principle Complaints Recalls	5. Complaints 6. Product recalls	Capítulo V – Reclamações (Art. 26-34) Capítulo VI – Recolhimento de produtos (Art. 35-42)
CHAPTER 9 - SELF INSPECTION Principle	8. Self-inspection, quality audits and suppliers' audits and approval Items for self-inspection Self-inspection team Frequency of self-inspection Self-inspection report Follow-up action Quality audit Suppliers' audits and approval	Capítulo VIII – Auto-inspeção e auditorias de qualidade (Art. 61-69) Seção I - Itens para Auto-Inspeção Seção II - Equipe de Auto-Inspeção Seção III - Frequência da Auto- Inspeção Seção IV - Relatório de Auto-Inspeção Seção V - Ações de Acompanhamento Seção VI - Auditoria da Qualidade Seção VII - Auditorias e Qualificação dos Fornecedores

<b>Annex 1 (Manufacture of sterile medicinal products)</b>	<b>WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products (WHO, 2011b)</b>	<b>Título III – Produtos estéreis</b>
Principle General	1. General considerations	Capítulo I – Considerações gerais (Art. 306-309)
Clean room and clean air device classification Clean room and clean air device monitoring	4. Manufacture of sterile preparations	Capítulo IV – Fabricação de preparações estéreis (Art. 319-322)
Isolator technology	8. Isolator technology	Capítulo V – Esterilização Seção VII - Tecnologia de Isoladores (Art. 421-425)
Blow/fill/seal technology	9. Blow/fill/seal technology	Capítulo V – Esterilização Sopro/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology) (Art. 426-427)
Terminally sterilised products Aseptic preparation	6. Terminal sterilization 7. Aseptic processing and sterilization by filtration	Capítulo IV – Fabricação de preparações estéreis Seção I - Produtos Esterilizados Terminalmente (Art. 323-325) Seção II - Preparação Asséptica (Art. 326-331)
Personnel	10. Personnel	Capítulo V – Esterilização Seção III – Pessoal (Art. 390-400)
Premises	11. Premises	Capítulo V – Esterilização Seção IV – Instalações (Art. 401-412)
Equipment	12. Equipment	Capítulo V – Esterilização Seção V – Equipamentos (Art. 413-418)
Sanitation	3. Sanitation	Capítulo III – Sanitização (Art. 315-318)
Processing	7. Aseptic processing and sterilization by filtration	Capítulo IV – Fabricação de preparações estéreis Seção III – Produção (Art. 332-347)

<p>Sterilisation Sterilisation by heat Moist heat Dry heat Sterilisation by radiation Sterilisation with ethylene oxide Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container</p>	<p>5. Sterilization</p>	<p>Capítulo V – Esterilização (Art. 348-356) Seção I - Esterilização Terminal (Art. 357-378)     Subseção I - Esterilização por Calor     Subseção II - Esterilização por Calor Umido     Subseção III - Esterilização por Calor Seco     Subseção IV - Esterilização por Radiação     Subseção V - Esterilização por Gases e Fumigantes Seção II - Processo Asséptico e Esterilização por Filtração (Art. 379-389)</p>
<p>Finishing of sterile products</p>	<p>13. Finishing of sterile products</p>	<p>Capítulo V – Esterilização Seção VI - Finalização das Etapas de Fabricação (Art. 419-420)</p>
<p>Quality control</p>	<p>2. Quality control</p>	<p>Capítulo II – Controle de Qualidade (Art. 310-314)</p>
<p><b>Annex 2 (Manufacture of biological medicinal substances and products for human use)</b></p>	<p><b>WHO good manufacturing practices for biological products (WHO, 2016c)</b></p>	<p><b>Título IV – Produtos Biológicos</b></p>

<p>Scope Principle Part A. General guidance Personnel Premise and equipment Animals Documentation Production Quality control Part B. Specific guidance on selected product types</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Introduction</li> <li>2. Scope</li> <li>3. Terminology</li> <li>4. Principles and general considerations</li> <li>5. Pharmaceutical quality system and quality risk management</li> <li>6. Personnel</li> <li>7. Starting materials</li> <li>8. Seed lots and cell banks</li> <li>9. Premises and equipment</li> <li>10. Containment</li> <li>11. Clean rooms</li> <li>12. Production</li> <li>13. Campaign production</li> <li>14. Labelling</li> <li>15. Validation</li> <li>16. Quality control</li> <li>17. Documentation (batch processing records)</li> <li>18. Use of animals</li> </ol>	<p>Capítulo I – Abrangência (Art. 428-430) Capítulo II – Considerações gerais (Art. 431-434) Capítulo III – Pessoal (Art. 435-439) Capítulo IV – Instalações e equipamentos (Art. 440-451) Capítulo V – Instalações para os animais (Art. 452-460)</p>
<b>Annex 3 (Manufacture of radiopharmaceuticals)</b>	<b>Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products</b> (WHO, 2003b)	Regulamentado no Brasil por meio da RDC 63/2009 (ANVISA, 2009)
<b>Annex 4 (Manufacture of veterinary medicinal products other than immunologicals)</b>		Os produtos de uso veterinário no Brasil são regulados e fiscalizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)
<b>Annex 5 (Manufacture of immunological veterinary medical products)</b>		Os produtos de uso veterinário no Brasil são regulados e fiscalizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)
<b>Annex 6 (Manufacture of medicinal gases)</b>		Regulamentado no Brasil por meio da RDC 69/2008 (ANVISA, 2008)

<b>Annex 7 (Manufacture of herbal medicinal products)</b>	<b>Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines (WHO, 2018b)</b>	<b>Título VIII – Boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos (Art. 591 – 607)</b>
Principle Premises Storage areas Production area Equipment Documentation Specifications for starting materials Processing instructions Quality Control	Introduction General considerations Glossary 1. Quality assurance in the manufacture of herbal medicines 2. Good manufacturing practice for herbal medicines 3. Sanitation and hygiene 4. Qualification and validation 5. Complaints 6. Product recalls 7. Contract production and analysis 8. Self-inspection 9. Personnel 10. Training 11. Personal hygiene 12. Premises 13. Equipment 14. Materials 15. Documentation 16. Good practices in production 17. Good practices in quality control	Capítulo I - Considerações gerais Capítulo II – Garantia da Qualidade Capítulo III – Sanitização e higiene Capítulo IV – Validação Capítulo V – Auto-inspeção Capítulo VI – Pessoal Capítulo VII – Treinamento Capítulo VIII – Higiene pessoal Capítulo IX – Equipamentos Capítulo XI – Documentação Capítulo X – Amostras e padrões de referência Capítulo XII – Controle de Qualidade
<b>Annex 8 (Sampling of starting and packaging materials)</b>	<b>WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles (WHO, 2014)</b> <b>17. Good practices in quality control</b>	<b>Título II</b> <b>Capítulo XVII – Boas práticas de controle de qualidade</b>

Principle Personnel Starting materials Packaging material	Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products (17.7-17.11) Test requirements - Starting and packaging materials (17.14)	Seção I - Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados (Art. 287 a 291) Seção II - Ensaio Necessários - Matérias-Primas e Materiais de Embalagem (Art. 294 e 295)
<b>Annex 9 (Manufacture of liquids, creams and ointments)</b>		
<b>Annex 10 (Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation)</b>		
<b>Annex 11 (Computerised systems)</b>	<b>Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation Appendix 5 - Validation of computerized systems</b> (WHO, 2006a)	<b>Título VII – Sistemas de informação computadorizados (Art. 570-590)</b>
<b>Annex 12 (Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products)</b>		
<b>Annex 13 (Manufacture of investigational medicinal products)</b>	<b>Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for the clinical trials in humans</b> (WHO, 1996b)	
<b>Annex 14 (Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma)</b>	<b>WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments</b> (WHO, 2011c)	
<b>Annex 15 (Qualification and validation)</b>	<b>WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles 4. Qualification and validation</b> (WHO, 2014)	<b>Título II/Capítulo IV – Qualificação e validação (Art. 15-25)</b> <b>Título V – Validação (Art. 461-526)</b>

	<b>Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation (WHO, 2006a)</b>	
Principle General Organising and Planning for Qualification and Validation Documentation, including VMP Qualification Stages for Equipment, Facilities and Systems Re-qualification Process Validation Verification of Transportation Validation of Packaging Qualification of Utilities Validation of Test Methods Cleaning Validation Change Control	1. Introduction 2. Scope 3. Glossary 4. Relationship between validation and qualification 5. Validation 5.1. Approaches to validation 5.2. Scope of validation 6. Qualification 7. Calibration and verification 8. Validation master plan 9. Qualification and validation protocols 10. Qualification and validation reports 11. Qualification stages 12. Change control 13. Personnel Appendix 1 - Validation of heating, ventilation and air-conditioning systems Appendix 2 - Validation of water systems for pharmaceutical use Appendix 3 - Cleaning validation Appendix 4 - Analytical method validation Appendix 5 - Validation of computerized systems Appendix 6 - Qualification of systems and equipment Appendix 7 - Non-sterile process validation	Capítulo I – Introdução Capítulo II – Relação entre validação e qualificação Capítulo III – Validação Capítulo IV – Qualificação Capítulo V – Calibração e verificação Capítulo VI – Plano mestre de validação Capítulo VII - Protocolo de Qualificação e Validação Capítulo VIII – Relatórios de qualificação e validação Capítulo IX – Estágios da Qualificação Capítulo X – Controle de mudanças Capítulo XI – Pessoal

<b>Annex 16 [Qualified person and batch release]<sup>18</sup></b>		
<b>Annex 17 (Real Time Release Testing and Parametric Release)</b>		Regulamentado no Brasil por meio da RDC 112/2016 (ANVISA, 2016b)
<b>Annex 18 [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients] Part II of the PIC/S GMP Guide<sup>19</sup></b>	<b>WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients</b> (WHO, 2010)	Regulamentado no Brasil por meio da RDC 69/2014 (ANVISA, 2014)
<b>Annex 19 (Reference and retention samples)</b>	<b>WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles</b> (WHO, 2014) 17. Good practices in quality control (17.21)	<b>Título II - Capítulo XVII – Seção V Amostras de Referência (Art. 301)</b>
<b>Annex 20 (Quality risk management)</b> This Annex is voluntary	<b>WHO guidelines on quality risk management</b> (WHO, 2013)	
	<b>WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use</b> (WHO, 2012)	<b>Título VI – Água para uso Farmacêutico (Art. 527-569)</b>
	1. Introduction 2. General principles for pharmaceutical water systems 3. Water quality specification 4. Application of specific types of water to processes and dosage forms 5. Water purification systems 6. Water storage and distribution systems 7. Operational considerations 8. Inspection of water systems	Capítulo I – Exigências para sistemas de água para uso farmacêutico Capítulo II – Especificações de qualidade da água Capítulo III – Métodos de purificação da água Capítulo IV – Sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água Capítulo V – Considerações operacionais Capítulo VI – Manutenção de sistemas de água Capítulo VII – Revisões do sistema

<sup>18</sup> Esse anexo é específico para UE e não foi adotado pelo PIC/S.

<sup>19</sup> A UE adotou o guia ICH Q7 (BPF de IFA) como o anexo 18 enquanto que o PIC/S adotou inicialmente como um documento separado (PE 007). Atualmente, o guia é considerado a segunda parte do guia principal de BPF do PIC/S.

A diretriz do PIC/S está dividida em um texto principal com 9 capítulos (PIC/S, 2017) mais 20 anexos que tratam de temas específicos (PIC/S, 2018d), enquanto que a RDC 17/2010 está dividida em um texto principal (Título II) com 17 capítulos, como o texto original da OMS (WHO, 2003a), e outros 6 títulos que tratam de temas específicos. Alguns temas específicos abordados pelo PIC/S nos anexos foram abordados pela Anvisa em outras normas, diferentes da RDC 17/2010.

Comparando a norma brasileira com as diretrizes do PIC/S e a versão atualizada das diretrizes da OMS, é possível constatar a desatualização da norma brasileira em relação ao cenário internacional. Os pontos considerados mais discrepantes com relação às diretrizes internacionais estão descritos a seguir.

### **5.2.1 Princípios gerais de Boas Práticas de Fabricação**

Os princípios gerais de BPF de medicamentos estão descritos no Título II da RDC 17/2010, que foi baseado nas diretrizes da OMS descritas no Anexo 4 do *Technical Report Series 908* de 2003 (WHO, 2003a). Este anexo foi atualizado duas vezes pela OMS posteriormente à publicação da RDC 17/2010, em 2011 (WHO, 2011b) e 2014 (WHO, 2014). Os itens que deveriam constar na Revisão Periódica de Produto foram incluídos na revisão de 2011 e na atualização de 2014, a diretriz da OMS já demonstra estar bastante alinhada com o cenário internacional, incluindo itens semelhantes ao PIC/S e ICH com relação aos requisitos para sistema de qualidade farmacêutico (*Pharmaceutical Quality System*) e gerenciamento de risco de qualidade (*Quality Risk Management*). Entretanto, na diretriz de 2014 a estrutura da diretriz da OMS continua estruturada em 17 capítulos, como a RDC 17/2010. A estrutura da diretriz do PIC/S em 9 capítulos e diretrizes específicas na forma de anexos, é mais objetiva e menos repetitiva.

Nos capítulos I e II do Título II da norma brasileira ainda é possível destacar a ausência da exigência de um nível apropriado de análise de causa raiz para as investigações de desvios, adoção de ações corretivas e/ou preventivas (CAPA) e monitoramento da eficácia das CAPA. Conforme demonstrado anteriormente, não conformidades relacionadas a investigação de desvios constam entre as dez mais

relatadas tanto para as inspeções nacionais quanto internacionais relatadas neste estudo.

Além disso, no ponto 1.4 da diretriz do PIC/S e 1.5 da diretriz da OMS, correspondentes ao artigo 11 da RDC 17/2010, há considerações específicas para monitoramento do processo e manutenção do estado de controle, obtida através da concepção, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permite a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados. Esse novo conceito de qualidade, alinhado ao ICH, reconhece que um estado de controle é estabelecido e mantido pelo desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e a qualidade do produto e a melhoria contínua é facilitada através da implementação de melhorias de qualidade adequadas ao nível conhecimento de processo e produto.

Outro ponto que merece destaque em uma possível revisão da RDC 17/2010, é a definição das responsabilidades do pessoal chave. A OMS e o PIC/S estabelecem a necessidade de uma pessoa autorizada assegurar que cada lote de medicamentos foi fabricado e verificado em conformidade com a legislação em vigor no país e em conformidade com os requisitos da autorização de mercado (Registro). A pessoa autorizada deve satisfazer os requisitos de qualificação estabelecidos na legislação nacional. Na Europa, a pessoa autorizada é chamada de *Qualified Person* (Pessoa Qualificada), sendo responsável por garantir que cada lote individual tenha sido fabricado e verificado em conformidade com a legislação em vigor no Estado-Membro da EU, de acordo com os requerimentos da autorização de mercado (Registro) e com as BPF. Portanto, a pessoa autorizada (ou qualificada) deveria ser o equivalente no Brasil ao responsável técnico, conforme definido na Lei 6.360/1976 (BRASIL, 1976):

#### *TÍTULO IX*

##### *Da Responsabilidade Técnica*

*Art. 53 - As empresas que exerçam as atividades previstas nesta Lei ficam obrigadas a manter responsáveis técnicos legalmente habilitados suficientes, qualitativa e quantitativamente, para a adequada cobertura das diversas espécies de produção, em cada estabelecimento.*

*Art. 54 - Caberá ao responsável técnico elaborar o relatório a ser apresentado ao Ministério da Saúde, para fins de registro do produto, e dar assistência técnica efetiva ao setor sob sua responsabilidade profissional.*

Na RDC 17/2010 (Artigos 80 a 85) as atribuições da pessoa autorizada, previstas na diretriz da OMS de 2003 nos pontos 9.11 a 9.14 (WHO, 2003a), ficaram divididas entre o responsável pela garantia da qualidade, responsável técnico e a pessoa designada para aprovação e liberação de um lote.

Embora o artigo 12 da RDC 17/2010 estabeleça a responsabilidade da administração superior da empresa pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada, não se vislumbra, no Brasil, a responsabilização dos responsáveis técnico e legal pelo descumprimento das BPF.

Este ponto revela outra fragilidade com relação ao cumprimento da legislação e regulamentos no Brasil, a falta de responsabilização e a impunidade. Conforme já observado por Attaran (2015), em muitos países, leis inadequadas permitem a fabricação ou distribuição de medicamentos de qualidade inferior, pois a lei dificilmente pune aqueles que intencionalmente ou imprudentemente fabricam esses medicamentos, quando claramente deveria criminalizar os responsáveis, pelo dano grave à saúde pública (ATTARAN, 2015). Levantamento realizado entre 2008 e 2011, demonstrou que o valor arrecadado em multas aplicadas pelo governo federal não chega 5,7% do valor estipulado, uma vez que as empresas dispõem de eficientes mecanismos legais de defesa para protelar o cumprimento da penalidade (O ESTADO DE SÃO PAULO, 2012). Nota-se que mecanismos de responsabilização adequados também são necessários para que as normas de BPF sejam cumpridas e evitem a ocorrência de medicamentos de qualidade inferior no mercado brasileiro.

Com relação aos requerimentos para instalações de produção, conforme já descrito anteriormente, os artigos 125 e 256 da RDC 17/2010, apresentam diferenças significativas com relação a sua diretriz original da OMS de 2003 (WHO, 2003a). Estes artigos destoam do cenário internacional, uma vez que exigem a produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios, substâncias citotóxicas em áreas segregadas, e somente permite a fabricação de acordo com o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações em casos excepcionais,

como sinistros (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.). Tanto a OMS quanto o PIC/S reconhecem o risco associado à fabricação de produtos altamente ativos em instalações compartilhadas com outros produtos devido a possibilidade de contaminação cruzada, entretanto não vedam expressamente essa possibilidade. Pela leitura das diretrizes da OMS, fica claro que as situações excepcionais previstas nestas orientações estão mais relacionadas às medidas adotadas pela empresa fabricante no controle da contaminação cruzada do que situações emergenciais.

A necessidade de segregação da fabricação de produtos altamente ativos surgiu devido aos acidentes de contaminação cruzada relatados no passado. Entretanto, nunca houve uma definição clara do que seria um produto altamente ativo. Além disso, os avanços tecnológicos na área de quantificação de resíduos, a descoberta de novos mecanismos de ação e o desenvolvimento das ferramentas de gerenciamento de risco não mais justificam tal segregação de forma taxativa (SUSSMAN et al., 2016). A necessidade de segregação deve ser avaliada a partir de um conjunto de fatores, que leva em consideração as características do produto e também as medidas de mitigação do risco adotadas pela empresa. Considerando o cenário internacional e que o requerimento da norma brasileira pode elevar os custos de fabricação dos medicamentos, dificultando o acesso da população, este artigo da norma merece revisão e adequação urgente.

Outro artigo que deve ter prioridade para adequação ao contexto internacional é o artigo 295, que permite a amostragem para o teste de identificação de matérias-primas em somente uma parte dos volumes (e não em todos os volumes recebidos), quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. De acordo com a norma brasileira, esta isenção não se aplica a matérias-primas fornecidas por intermediários, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento; matérias-primas fracionadas; e matérias-primas utilizadas para produtos parenterais. A diretriz da OMS que embasou a RDC 17/2010 (WHO, 2003a) exigia a realização do teste de identificação em todos os volumes recebidos de matéria prima, sem nenhuma possibilidade de isenção. Desta

forma, infere-se que este artigo da norma brasileira foi baseado na diretriz do EMA, vigente à época, hoje também estabelecida no anexo 8 do PIC/S, *Sampling of starting and packaging materials* (PIC/S, 2018d). A OMS também revisou o requisito na versão de 2011 (WHO, 2011a), alinhando ao EMA. Entretanto, todas as diretrizes internacionais (PIC/S, EMA e OMS) descrevem como improvável que um sistema de controle possa ser adequadamente validado para isentar o teste de identidade em todos os volumes de matérias-primas fornecidas por intermediários, onde o fabricante é desconhecido ou não auditado e matérias primas utilizadas na fabricação de produtos parenterais, e novamente não vedam expressamente essa possibilidade como a RDC 17/2010.

No caso de fabricantes de medicamentos parenterais, um teste de identificação rápido em todos os volumes de matérias-primas nem sempre é possível e, pela norma brasileira, é necessário que se colete amostras de cada volume recebido de matéria prima para o ensaio de identificação em laboratório, independentemente da empresa possuir um procedimento robusto de qualificação de fornecedores estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. A possibilidade de isenção, vedada pela norma brasileira para fabricantes de produtos parenterais, acaba onerando os fabricantes que possuem sistemas adequados de controle para garantir a segurança da não realização do teste de identificação em todos os volumes recebidos de matéria-prima.

O requisito regulatório deve sempre possuir uma justificativa técnica adequada, caso contrário, acaba sendo apenas um requisito burocrático que encarece o preço do medicamento, dificultando seu acesso pela população, sem agregar qualidade ou segurança ao produto.

### **5.2.2 Fabricação de produtos estéreis**

A norma brasileira descreve em seu Título III pontos específicos sobre a fabricação de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, partículas viáveis ou não viáveis. Embora em geral a RDC 17/2010 tenha sido baseada na diretriz da OMS de 2002 (WHO, 2002d) alguns pontos

foram baseados na diretriz da EMA (EMA, 2008), como por exemplo os limites para contaminação microbiológica em classe A, que já estava mais atualizada na época. Em 2011, a OMS também alinhou as diretrizes às da EMA (WHO, 2011b). Embora a RDC 17/2010 tenha alinhado alguns pontos à diretriz da EMA, alguns pontos ainda permaneceram sem atualização como a necessidade de monitoramento de partículas não viáveis durante operações assépticas e os requerimentos de finalização das etapas de produção.

Além disso, nota-se que houve erro na numeração de capítulos e seções da norma brasileira, uma vez que a diretriz da OMS (WHO, 2002d) estava dividida em 11 capítulos e o Título III da norma brasileira contém apenas 5. A sequência da norma brasileira seguiu a diretriz da OMS até o capítulo V (Esterilização), entretanto, os capítulos seguintes da diretriz da OMS foram transformados, equivocadamente, em seções do capítulo V.

Em 2015, a EMA em conjunto com o PIC/S apresentaram a necessidade de atualização do Anexo 1, justificando que a versão atual das BPF sobre o fabricação de medicamentos estéreis foi elaborada antes do desenvolvimento dos conceitos de gestão de risco descritos no guia ICH Q9, que oferecem uma abordagem sistemática ao gerenciamento de risco de qualidade, e ICH Q10 que descreve um sistema de qualidade moderno, a fim de estabelecer e manter um estado de controle, e facilitar a melhoria contínua durante todo o ciclo de vida (EMA, 2015). Em 2017, foi aberta a consulta pública da nova versão do texto (EMA, 2017) e a OMS, que também estava revisando a diretriz, informou que estava participando no processo de revisão realizada pelo PIC/S e EMA e que suas diretrizes seriam harmonizadas em conjunto (WHO, 2018a). Até o momento, a versão final da diretriz não foi publicada, entretanto, considerando que a Anvisa é uma autoridade candidata ao PIC/S, uma atualização da norma brasileira já deve estar alinhada com a revisão proposta pelo PIC/S.

O novo texto conjunto (PIC/S, EMA e OMS) está estruturado em 11 capítulos, com numeração e temas diferentes da diretriz atual do EMA e PIC/S, e da correspondente da OMS. As informações sobre classificação de salas limpas (seguindo a nova norma ISO 14644) e sua qualificação seguem após a seção geral das instalações. Embora o requerimento de partícula de tamanho maior ou igual que

5 µm tenha sido removido para a qualificação das salas, como na ISO 14644, esse requerimento foi mantido nos limites recomendados para o monitoramento de partículas não viáveis. Há um novo capítulo sobre utilidades, que abrange sistemas de água, vapor usado para esterilização, sistemas de gases comprimidos, vácuo e refrigeração. O capítulo Produção e tecnologias específicas aborda de forma mais abrangente produtos esterilizados terminalmente e preparação asséptica, finalização das etapas de fabricação e as variações de esterilização, incluindo filtração. Além disso, várias seções abordam questões como a tecnologia Sopro/Envase/Selagem, bem como sistemas de uso único. A seção sobre envase de meio de cultura (*Media Filp<sup>o</sup>*), anteriormente descrita no capítulo *Processing* aparece sob o título *Aseptic Process Simulation*, com mais detalhes sobre a validação do processo asséptico.

Outro ponto que merece atenção da Anvisa no processo de regulamentação de preparações estéreis está relacionado aos medicamentos fabricados a partir de IFA estéreis, onde o processo de esterilização é realizado pela fabricante do IFA e não pela fabricante do medicamento. A RDC 17/2010 não estende a aplicabilidade do Título III aos IFA estéreis, uma vez que na abrangência descreve que os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes desta resolução em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos. Embora o guia ICH Q7 (ICH, 2000) defina claramente que a esterilização e o processamento asséptico de IFA estéreis não estão cobertos por esta diretriz e devem ser realizados de acordo com as diretrizes de BPF para medicamentos conforme definido pelas ARN, esta informação não consta na RDC 69/2014 (ANVISA, 2014), que adotou o guia no Brasil. Esta fragilidade da regulamentação brasileira precisa ser corrigida com urgência, uma vez que muitas vezes os IFA já são adquiridos estéreis e apenas envasados pela empresa fabricante do medicamento, e atualmente o CBPF da fabricante do IFA estéril nem sempre é exigido para registro do medicamento no Brasil e, desta forma, estas empresas não são monitoradas com relação ao cumprimento de BPF de medicamentos.

A separação dos requisitos específicos como adotado pelo PIC/S na forma de

---

<sup>20</sup> termo internacional utilizado para denominar a simulação de envase asséptico com meio de cultura

anexos, ou pela OMS em diretrizes separadas, parece mais adequada, uma vez que facilita o processo de revisão e atualização dos regulamentos. Além disso, uma norma separada para preparações estéreis já poderia contemplar a informação relativa aos IFA estéreis, a exemplo do proposto no texto apresentado para consulta pelo PIC/S e EMA (EMA, 2017).

### **5.2.3 Fabricação de produtos biológicos**

O Título IV da RDC 17/2010, relativo à fabricação de produtos biológicos, está baseado nas recomendações da OMS de 1992 (WHO, 1992c), que foram revisadas pela OMS em 2016 (WHO, 2016c). Em que pese o fato dos requerimentos específicos relativos a fabricação de IFA biológicos obtidos por fermentação ou cultura celular terem sido incorporados na norma de BPF de IFA (ANVISA, 2014), nota-se uma defasagem considerável com relação aos requerimentos internacionais para este tipo de produto, tendo em vista os avanços tecnológicos nesta área desde 1992.

Além disso, é importante ressaltar que não há diretriz específica no Brasil sobre fabricação de produtos derivados de sangue e plasma, estabelecida no anexo 14 do PIC/S (PIC/S, 2018d) e em 2011 pela OMS (WHO, 2011c).

Novamente, ressalta-se a necessidade urgente de revisão e a oportunidade de separação das diretrizes específicas, para facilitar a revisão e atualização constante das normas, em consonância com o cenário internacional e os avanços tecnológicos.

### **5.2.4 Validação e Qualificação**

Conforme já foi mencionado anteriormente nesta tese, as diretrizes descritas na RDC 17/2010 sobre validação e qualificação encontram-se extremamente defasadas em relação ao cenário internacional. Entretanto, mesmo com esta defasagem, este tema foi relatado como a maior causa de não conformidades nas inspeções nacionais e internacionais realizadas no período de 2015 a 2017.

A diretriz do PIC/S a respeito de qualificação e validação (Anexo 15) (PIC/S, 2018d) encontra-se mais atualizada que a correspondente diretriz da OMS (WHO,

2006a), em revisão desde 2013 (WHO, 2018a). Todavia a OMS publicou em 2015 a revisão do apêndice 7, relativo à validação de processos não estéreis (WHO, 2015a), recomendando uma abordagem baseada em gerenciamento de risco e ciclo de vida do produto, vinculando o desenvolvimento de produtos e processos, a validação do processo de fabricação comercial e a manutenção do processo em um estado de controle durante a produção comercial de rotina, alinhando aos requerimentos da FDA (FDA, 2011) e conceitos definidos pelo ICH (ICH, 2005a, 2008, 2009).

A validação de processos e sistemas é fundamental para garantia da produção consistente de medicamentos adequados ao uso pretendido. A atualização do regulamento brasileiro de BPF, com a adoção de uma abordagem de validação atualizada, com foco no ciclo de vida do produto, em consonância com ICH, PIC/S, FDA e OMS pode esclarecer as expectativas regulatórias, melhorar o cumprimento das BPF e, conseqüentemente, agregar qualidade e segurança aos medicamentos fornecidos à população brasileira.

### **5.2.5 Demais requerimentos específicos**

É possível constatar ainda a defasagem da norma brasileira com relação aos sistemas computadorizados e fabricação de medicamentos fitoterápicos e ainda a ausência de requerimentos específicos constantes em diretrizes da OMS e PIC/S.

O anexo 11 da diretriz da EMA e PIC/S que embasou o Título VII da RDC 17/2010, foi atualizado em 2011 pela EMA (EMA, 2011) e em 2018 pelo PIC/S (PIC/S, 2018d). A atualização contempla o esclarecimento sobre os requisitos existentes para garantir que os sistemas informatizados sejam gerenciados adequadamente, particularmente em relação ao gerenciamento e à integridade dos dados. Em alguns casos, a redação dos itens tornou-se menos prescritiva para permitir um melhor uso dos princípios de gestão de risco de qualidade na validação e controle de sistemas computadorizados. Conforme já relatado anteriormente, este tema demonstrou um elevado nível de não conformidades, principalmente nas inspeções nacionais, provavelmente relacionado ao estabelecimento do requisito de forma tardia no Brasil. A atualização da norma brasileira neste tema deve obrigatoriamente estar

acompanhada do alinhamento aos princípios de gerenciamento de risco descrito nas diretrizes internacionais.

Com relação à fabricação de medicamentos fitoterápicos a revisão da diretriz da OMS publicada em 2018 (WHO, 2018b), apenas atualizou definições e referências. Entretanto, nota-se que nem todas as diretrizes descritas pela OMS em 2006 (WHO, 2006b), foram incorporadas na RDC 17/2010. De fato, muitos tópicos ficariam repetidos com relação aos princípios gerais de BPF (Título II) se esta diretriz tivesse sido incorporada na íntegra. O anexo 7 da diretriz do PIC/S (PIC/S, 2018d) é muito mais simples e objetivo com relação aos requerimentos específicos para medicamentos fitoterápicos, contendo apenas 5 páginas, em comparação com a diretriz da OMS que tem 24 páginas. A adoção dos requisitos do PIC/S poderia simplificar os requerimentos e auxiliar o crescimento do mercado nacional de medicamentos fitoterápicos, considerando o grande potencial deste setor no Brasil.

Além disso, comparando-se a norma vigente no Brasil com as diretrizes internacionais, foi constatada a ausência de regulamentação específica no Brasil para fabricação de preparações farmacêuticas líquidas, cremes e pomadas; aerossóis; uso de radiação ionizante na fabricação de medicamentos; fabricação de medicamentos para uso em pesquisa clínica; medicamentos hemoderivados; e gerenciamento de risco de qualidade.

Ainda, é possível constatar na norma Brasileira a adição de um tópico que não está presente em outras diretrizes internacionais, o Título VI – Água para uso Farmacêutico. Este assunto apenas consta como um guia adicional da OMS (WHO, 2012) que na introdução do documento esclarece que se trata de um guia suplementar aos princípios gerais de BPF. Entende-se que este Título poderia ser adotado no Brasil apenas na forma de guia, e não como parte do regulamento de BPF, pois apresenta detalhamento específico de caráter recomendatório.

Como observado por Huynh-ba (2018), a Anvisa vem se esforçando para revisar muitas de suas resoluções e atualizá-las, especialmente os tópicos que possuem as diretrizes correspondentes do ICH. No entanto, muitas dessas diretrizes atualizadas contêm um nível mais elevado de detalhes com estrutura concreta, dificultando, assim, a adoção de abordagens baseadas em riscos. Em alguns casos,

são exigidos testes desnecessários sem um nível apropriado de justificativa. A Anvisa se juntou ao ICH em 2016, assim espera-se mais atividades de harmonização internacional para encontrar equilíbrio suficiente para garantir dados adequados de qualidade dos produtos distribuídos no Brasil.

Uma comparação realizada por autores indianos em 2015 (KOTHARI; PATEL, 2015) mostrou que as diretrizes de BPF da OMS são mais rigorosas que as do PIC/S; entretanto a adesão ao PIC/S traz mais benefícios às autoridades, como por exemplo, auxilia a comercialização dos medicamentos em outros países e fornece uma plataforma para promover a uniformidade nas decisões, bem como para garantir os altos padrões de garantia de qualidade no desenvolvimento, fabricação e controle de medicamentos.

Neste sentido, considerando a necessidade de harmonização internacional e a intenção da Anvisa de se juntar ao PIC/S, recomenda-se a atualização das diretrizes de BPF, seguindo o modelo adotado por esse esquema de cooperação, uma vez que apresentam os requisitos de forma mais clara e objetiva que a OMS. Além disso, é sugerida a divisão das diretrizes específicas do guia principal, na forma de separadas normas complementares, o que facilitaria a revisão e a atualização temporal do regulamento, acompanhando o desenvolvimento tecnológico do setor farmacêutico.

## 6 CONCLUSÃO

É inegável a necessidade do cumprimento das BPF para que a população receba medicamentos com qualidade, segurança e eficácia assegurados. O estabelecimento das BPF no Brasil aconteceu apenas em 1995, apresentando considerável atraso em relação ao cenário internacional e provocando reflexos visíveis até hoje com relação ao cumprimento das BPF.

O presente estudo demonstrou que mesmo após 7 anos da publicação da atualização da norma de BPF de medicamentos no Brasil, baseada nas defasadas diretrizes da OMS de 2003, cerca de 15% das inspeções realizadas no Brasil ainda demonstram que a empresa não cumpre os requerimentos, com 10% das inspeções realizadas identificando não conformidades críticas, que são não conformidades que provavelmente resultam em um produto em desacordo com os atributos críticos de seu registro (atributo diretamente responsável pela pureza, identidade, segurança ou eficácia de um produto) ou que possa apresentar risco latente ou imediato à saúde. Esse número é maior do que o relatado por autoridades internacionais e representa um elevado risco de fabricação de medicamentos de qualidade inferior no Brasil.

As não conformidades mais frequentes encontradas no período avaliado estavam relacionadas à validação e qualificação, demonstrando a fragilidade das empresas brasileiras no cumprimento desses requisitos devido ao fato da norma anterior de BPF, que ficou vigente até 2010, ter permitido que as empresas não possuíssem todos os seus processos de fabricação validados. Enquanto as ARN de referência internacional estão migrando para um conceito de validação baseado no ciclo de vida do produto, no Brasil ainda existem empresas que demonstram dificuldade no cumprimento dos requerimentos ultrapassados de validação.

Foi também verificada a relação das principais não conformidades encontradas nas inspeções nacionais com as causas de desvios de qualidade descritas por Vogler (2018), demonstrando que as empresas brasileiras apresentam dificuldades no cumprimento desses requisitos de BPF e o SNVS precisa reforçar sua atuação, assegurando o cumprimento das BPF para diminuir a ocorrência de desvios de qualidade de medicamentos, que podem comprometer a eficácia do tratamento ou

causar danos à saúde.

Um aprimoramento do sistema de notificação e identificação de desvios de qualidade também é necessário para que o SNVS possa adequar o seus procedimentos de inspeção e fiscalização. A Anvisa adotou recentemente o Vigimed (ANVISA, 2018c), sistema da OMS para notificação de eventos adversos, que também permite a aplicação de algoritmos para detecção de desvios de qualidade (JUHLIN et al., 2015; TRIPPE et al., 2017). Entretanto, esta funcionalidade ainda não está sendo empregada pela Anvisa, devido a necessidade de ajustes para sua utilização.

Com relação às empresas internacionais inspecionadas pela Anvisa, foi constatado um número mais alto do que o esperado de empresas consideradas insatisfatórias (11,9%), tendo em vista que são empresas exportadoras de medicamentos e que solicitaram certificação de BPF no Brasil, do que conclui-se que a empresa conhece as normativas de BPF vigentes no Brasil e encontra-se em condições de atendê-las.

Foi observado que a Anvisa apresentou mais resultados insatisfatórios que outras autoridades internacionais. A grande diferença apresentada pode estar relacionada com as diferentes classificações adotadas por cada ARN, diferenças na avaliação de risco das não conformidades encontradas ou, ainda, as empresas inspecionadas pela Anvisa podem apresentar um grau de conformidade menor com as BPF para os produtos destinados ao mercado brasileiro, devido ao fato do Brasil não ser considerado um mercado fortemente regulado, considerando a defasagem da norma brasileira.

Outra limitação relacionada a avaliação dos resultados de inspeções internacionais reside no fato das empresas inspecionadas já serem previamente selecionadas com base em uma análise de risco, o que pode explicar os resultados negativos e não conformidades encontradas acima do esperado para países considerados como mais avançados que o Brasil em relação à regulamentação de BPF.

Um aprimoramento da análise de risco para definição da necessidade de inspeção também é necessário, de forma a evitar duplicação de esforços de inspeção, uma vez que o arcabouço regulamentar vigente permite que sejam solicitadas

informações de outras autoridades sanitárias ou organismos com os quais a Anvisa possui acordos de confidencialidade e atualmente estas informações não têm sido solicitadas para decisão com relação às empresas que serão inspecionadas. Adicionalmente, deveria ser realizada uma avaliação conjunta da base de dados de registro de medicamentos com o cadastro de empresas internacionais e ainda dados de importação de medicamentos e farmacovigilância para determinação da necessidade de inspeções internacionais, pois, atualmente, as inspeções internacionais somente são realizadas em resposta a um pedido de certificação.

Muitos esforços internacionais de convergência regulatória e harmonização das diretrizes de BPF têm sido adotados com o objetivo de melhorar a competição e eliminar barreiras técnicas ao comércio. Entretanto, nota-se que a regulamentação brasileira não consegue acompanhar o cenário internacional de avanço das BPF.

A entrada da Anvisa no PIC/S, prevista para 2020, poderá beneficiar a agência na atualização dos regulamentos de BPF, harmonizando os requerimentos com o cenário internacional, auxiliar o SNVS na capacitação dos inspetores, além de possibilitar a troca de informações a respeito de fabricantes internacionais de medicamentos, o que pode diminuir a carga de inspeções internacionais realizadas e possibilitar o direcionamento dos recursos nas inspeções que oferecem maior risco à população. Além disso, as empresas nacionais fabricantes de medicamentos se beneficiam da entrada da Anvisa no PIC/S pela facilitação de exportação e aumento do acesso ao mercado internacional.

É urgente também a necessidade de rediscussão do processo de inspeção e regulamentação sanitária brasileira, considerando a velocidade com que os requisitos de BPF são atualizados pelos países desenvolvidos e as dificuldades ainda enfrentadas pelo SNVS para garantir a harmonização dos procedimentos de inspeção.

A Anvisa precisa, ainda, aprimorar os mecanismos de transparência regulatória no que se refere a divulgação de informações e dados a inspeções, com o objetivo de fortalecer a regulação e promover a confiança da sociedade no trabalho da autoridade sanitária. A divulgação dos resultados de inspeção e principais não conformidades encontradas de forma periódica e estruturada pode permitir a adoção de ações corretivas de forma proativa pelas empresas, resultando na melhoria da situação de

conformidade com as BPF e conseqüentemente no asseguramento da qualidade e segurança dos medicamentos distribuídos à população, além de permitir demonstração das atividades realizadas pela vigilância sanitária, fortalecendo a confiança da sociedade no trabalho da agência.

Além disso, a identificação das principais não conformidades encontradas pode auxiliar a ARN na definição de pontos que carecem de atualização na norma vigente, ou ainda orientar a definição de ações orientativas, como publicação de guias ou documentos do tipo “Perguntas & Respostas”, com o objetivo de que as empresas consigam cumprir as BPF.

Mecanismos de responsabilização adequados também são necessários para que as normas de BPF sejam efetivamente cumpridas e evitem danos graves à saúde pública, causados por medicamentos de qualidade inferior no mercado brasileiro.

Por fim, espera-se que os resultados apresentados neste estudo possam contribuir como orientação para: definição das estratégias de inspeção da Anvisa e demais entes do SNVS; atualização da norma de BPF brasileira; e fortalecimento da vigilância sanitária no Brasil, assegurando medicamentos de qualidade para a população brasileira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. DE F. M. **Validação de Limpeza para Indústrias de Medicamentos - Critérios para Escolha de “Pior Caso” em Equipamentos Não Dedicados**. [s.l.] Monografia (Especialização) - Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, 2016.

ALMUZAINI, T.; CHOONARA, I.; SAMMONS, H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. **BMJ open**, v. 3, 2013.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I. Substandard and falsified medicines in the UK: A retrospective review of drug alerts (2001-2011). **BMJ Open**, v. 3, n. 7, 2013.

ALMUZAINI, T.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I. Quality of medicines in Canada : a retrospective review of risk communication documents ( 2005 – 2013 ). **BMJ Open**, v. 4, p. 1–9, 2014.

ANVISA. Resolução RDC nº. 134, de 13 de julho de 2001. **Diário Oficial da União**, v. 16 jul, n. Seção 1, p. 32–76, 2001.

ANVISA. Resolução - RE nº 475, de 19 de março de 2002. **Diário Oficial da União**, n. 20mar, 2002.

ANVISA. RDC nº. 210, de 4 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**, v. 14 ago, n. Seção 1, p. 24–50, 2003a.

ANVISA. RESOLUÇÃO – RE Nº 899, DE 29 DE MAIO DE 2003. **Diário Oficial da União**, v. 104, n. 02jun, 2003b.

ANVISA. RESOLUÇÃO - RE Nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005. **Diário Oficial da União**, v. 146, n. 1ago, 2005.

ANVISA. **Memorando de entendimentos entre Anvisa e Anmat**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/2985862/ANVISA\\_ANMAT+-+MoU%2C+Intercâmbio+de+relatórios+de+inspeção+%28ES%2C+2006%29+%282%29.pdf/90b29da-a-7152-4caa-aa5f-e526c6d8b564](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/2985862/ANVISA_ANMAT+-+MoU%2C+Intercâmbio+de+relatórios+de+inspeção+%28ES%2C+2006%29+%282%29.pdf/90b29da-a-7152-4caa-aa5f-e526c6d8b564)>. Acesso em: 2 jan. 2019a.

ANVISA. **Guias relacionados à garantia de qualidade**, 2006b.

ANVISA. **Memorando de entendimentos entre Anvisa e MSP**, 2007. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/3043231/ANVISA\\_MSP+-+MoU%2C+Intercâmbio+de+relatórios+de+inspeção+%28BR%2C+2007%29.pdf/ef9c848a-a893-40da-9c00-1a7d324b8308](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/3043231/ANVISA_MSP+-+MoU%2C+Intercâmbio+de+relatórios+de+inspeção+%28BR%2C+2007%29.pdf/ef9c848a-a893-40da-9c00-1a7d324b8308)>. Acesso em: 2 jan. 2019

ANVISA. RDC Nº 69, DE 1º DE OUTUBRO DE 2008. **Diário Oficial da União**, v. 191, n. 02/10, 2008.

ANVISA. RDC Nº 63, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009. **Diário Oficial da União**, v. 245, n. 23/12, 2009.

ANVISA. Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial da União**, v. 19 abr, n. Seção 1, p. 94–110, 2010a.

ANVISA. **Guia de validação de sistemas computadorizados**, 2010b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/Guia+de+validação+de+sistemas+computadorizados/034889a7-6b3f-439d-b8e5-32a0061ab395>>. Acesso em: 23 jul. 2018

ANVISA. Farmacopeia Brasileira. **Farmacopeia Brasileira**, v. 2, p. 546, 2010c.

ANVISA. Resolução RDC nº 47, de 19 de setembro de 2011. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em Boas Práticas de. **Diário Oficial da União**, v. 21 set, n. Seção 1, p. 96–97, 2011a.

ANVISA. **Autoridades Reguladoras de Referência Regional - Compromissos**, 2011b. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/3041824/ANVISA\\_ARNr+-+Compromissos+%28ES%2C+2011%29.pdf/130010d0-1834-464b-8643-357c0c25f7b6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33788/3041824/ANVISA_ARNr+-+Compromissos+%28ES%2C+2011%29.pdf/130010d0-1834-464b-8643-357c0c25f7b6)>. Acesso em: 2 jan. 2019

ANVISA. Resolução RDC nº 39 de 14 de agosto de 2013. **Diário Oficial da União**, v. 15 ago, n. Seção 1, p. 50–52, 2013a.

ANVISA. Resolução RDC nº 34, de 8 de julho de 2013. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em empresas de medicame. **Diário Oficial da União**, v. 11 jul, n. Seção 1, p. 295, 2013b.

ANVISA. RESOLUÇÃO - RDC Nº 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014. **Diário Oficial da União**, v. 238, n. 09dez, p. 43–52, 2014.

ANVISA. **Guia 01\_2015 - Elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos**, 2015. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3475010&\\_101\\_type=document&inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3475010&_101_type=document&inheritRedirect=false)>. Acesso em: 16 dez. 2018

ANVISA. **Anvisa é novo membro do ICH**, 2016a. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset\\_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 1 jan. 2019

ANVISA. RDC Nº 112, DE 12 DE SETEMBRO DE 2016. **Diário Oficial da União**, v. 176, n. 13/09, 2016b.

ANVISA. **ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO MERCADO FARMACÊUTICO**, 2017a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+de+Medicamentos+2017/9f8fb420-e4b7-4a2e-8d76-6edf4b6cb856>>. Acesso em: 13 jan. 2019

ANVISA. RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Diário Oficial da União**, v. 141, n. 25jul, 2017b.

ANVISA. Consulta Pública nº 453, de 28 de dezembro de 2017. **Diário Oficial da União**, n. 29dez, 2017c.

ANVISA. RESOLUÇÃO-RDC Nº 207, DE 03 DE JANEIRO DE 2018. **Diário Oficial da União**, n. 05/01, 2018a.

ANVISA. **INVESTIGAÇÃO DE RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO**, 2018b. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3422944/Guia8\\_versao2\\_out2018.pdf/34ebdc1f-802c-4be0-9d93-dcb6f635c19a](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3422944/Guia8_versao2_out2018.pdf/34ebdc1f-802c-4be0-9d93-dcb6f635c19a)>. Acesso em: 13 jan. 2019

ANVISA. **Vigimed**, 2018c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>>. Acesso em: 3 fev. 2019

ANVISA. **Guia sobre Revisão Periódica de Produtos**, 2018d. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3423013/Guia9-2017\\_v2.pdf/602ca22b-c136-49c0-9231-b31731799201](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3423013/Guia9-2017_v2.pdf/602ca22b-c136-49c0-9231-b31731799201)>. Acesso em: 13 jan. 2019

ANVISA. **Convergência Regulatória**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>>. Acesso em: 2 jan. 2019a.

ANVISA. **Consulta de Certificado de Boas Práticas**, 2019b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/consulta-certificado-boas-praticas>>. Acesso em: 6 fev. 2019

ANVISA; IDEC. **VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ALIMENTOS, MEDICAMENTOS, PRODUTOS E SERVIÇOS DE INTERESSE À SAÚDE. Guia Didático**, 2007.

ARAYNE, M. S.; SULTANA, N.; ZAMAN, M. K. Historical incidents leading to the evolution of good manufacturing practice. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 13, n. 8, p. 431–432, 2008.

ATTARAN, A. Stopping Murder by Medicine: Introducing the Model Law on Medicine Crime. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. Suppl 6, p. 127–132, 2015.

BARCELOS, J. C. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: antecedentes, evolução, tendências e perspectivas**. [s.l.] Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, 2009.

BOLTIC, Z. et al. Measuring the performance of quality assurance processes: Pharmaceutical industry deviation management case study. **Accreditation and Quality Assurance**, v. 15, n. 11, p. 629–636, 2010.

BRASIL. Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, 24 set. 1976.

BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. **Diário Oficial da União**, 1977a.

BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 1977b.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**, 1988.

BRASIL. Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 20 set. 1990.

BRASIL. Portaria n. 16, de 6 de março de 1995. **Diário Oficial da União**, v. 9 mar, n. Seção 1, p. 3176–91, 1995a.

BRASIL. Portaria n. 15, de 4 de abril de 1995. **Diário Oficial da União**, v. 5 abr, n. Seção 1, p. 4790–800, 1995b.

BRASIL. Portaria n. 17, de 3 de março de 1995. **Diário Oficial da União**, v. 9 mar, n. Seção 1, p. 3191, 1995c.

BRASIL. DECRETO Nº 1.901, DE 09 DE MAIO DE 1996. **Diário Oficial da União**, 1996.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 27 jan. 1999.

BRASIL. Medida Provisória no. 2.190-34, de 23 de agosto de 2001. **Diário Oficial da União**, v. 24ago2011, n. Seção 1, p. 15, 2001a.

BRASIL. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. **Diário Oficial da União**, 2001b.

CARMO, A. C. M. **Panorama de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015**. [s.l.] Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2017.

CARMO, A. C. M. DO et al. Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). **BioMed Research International**, p. 1–10, 2017.

CASTANHEIRA, L. G.; BARBANO, D. B. A.; RECH, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. **Biologicals**, v. 39, n. 5, p. 308–311, 2011.

CAUDRON, J.-M. et al. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. **Tropical Medicine & International Health**, v. 13, n. 8, p. 1062–1072, 2008.

CHIEFFI, A. L.; MORAIS, I. DE L. A. A avaliação de risco sanitário como ferramenta para a realização de inspeção em fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos. **BEPA**, v. 13, n. 152–154, p. 37–43, 2016.

COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária: Proteção e defesa da saúde**. São Paulo: Sobravime, 2005.

DATASUS. **FormSUS**, 2019. Disponível em: <<http://formsus.datasus.gov.br/site/default.php>>. Acesso em: 1 fev. 2019

DE WEERDT, E. et al. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 251–258, 2015.

DOCARMO, A. C. M. et al. Evolution of quality on pharmaceutical design: regulatory requirement? **Accreditation and Quality Assurance**, v. 22, n. 4, p. 199–205, 2017.

EMA. Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. **EudraLex**, v. 4, n. November, p. 1–16, 2008.

EMA. **Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 11: Computerised Systems** EudraLex, 2011.

EMA. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. **EudraLex**, v. 4, p. 1–8, 2012.

EMA. **Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.**, 2014. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2018

EMA. **Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products**, 2015. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)>

EMA. **Consultation on the revision of annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products**, 2017.

EMA. **Annual Report 2017**, 2018. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2018/04/WC500248201.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/04/WC500248201.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2018

EMA. **EudraGMP**, 2019. Disponível em: <<http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/index.do>>. Acesso em: 1 fev. 2019

EUROPEAN COMMUNITIES. Commission Directive 91/356/EEC. **Official Journal of European Communities**, v. 193, n. 17.7.91, p. 30–33, 1991.

EUROPEAN UNION. Commission Directive 2003/94/EC. **Official Journal of the European Union**, v. 262, n. 14.10.2003, p. 22–26, 2003.

FDA. **GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES**, 1993. Disponível em: <<https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074922.htm>>. Acesso em: 16 dez. 2018

FDA. **Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century — a Risk-Based Approach Final Report**, 2004. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/questionsandanswersoncurrentgoodmanufacturingpracticescgmppfordrugs/ucm176374.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2017

FDA. **The History of Drug Regulation in the United States**, 2006a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeand>

EffectiveDrugsfor100Years/UCM114468.pdf>. Acesso em: 28 maio. 2017

FDA. **Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production**, 2006b. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>>. Acesso em: 13 jan. 2019

FDA. **Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices**, 2011. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>>. Acesso em: 16 dez. 2018

FDA. **Facts About the Current Good Manufacturing Practices (cGMPs)**, 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm169105.htm>>. Acesso em: 2 maio. 2019

FDA. **The Mutual Reliance Initiative: A New World for Pharmaceutical Inspections**, 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/UCM558402.pdf>>

FDA. **Inspection Observations**, 2018a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/iceci/inspections/ucm250720.htm>>. Acesso em: 18 jul. 2018

FDA. **Inspections Database Frequently Asked Questions**, 2018b. Disponível em: <Inspections Database Frequently Asked Questions>. Acesso em: 2 fev. 2019

FDA. **Mutual Recognition Agreement (MRA)**, 2018c. Disponível em: <<https://www.fda.gov/internationalprograms/agreements/ucm598735.htm>>. Acesso em: 2 jan. 2019

FDA. **Inspection Classification Database Search**, 2019. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/inspsearch/>>. Acesso em: 1 fev. 2019

FISHER, A. C. et al. **Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality** *International Journal of Pharmaceutics*, 2016.

FOX, E. R. et al. ASHP Guidelines on Managing Drug products in Hospitals and Health Systems. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. Aug 1, p. 1399–1405, 2009.

HEALTH CANADA. **Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations**, 2012. Disponível em: <[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0023-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0023-eng.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2018

HEALTH CANADA. **Inspectorate Program Annual Inspection Summary Report 2014-2015**, 2016. Disponível em: <[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/pubs/compli-conform/2014-2015-ar-ra/2014-2015-ar-ra-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/pubs/compli-conform/2014-2015-ar-ra/2014-2015-ar-ra-eng.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2018

HEALTH CANADA. **Inspectorate Program Annual Inspection Summary Report 2015 – 2016**, 2017. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/compliance-enforcement/inspectorate-program-annual-inspection-summary-report-2015-2016.html#a43>>. Acesso em: 23 jul. 2018

HUYNH-BA, K.; SASSI, A. B. ANVISA: an introduction to a new regulatory agency with many challenges. **AAPS Open**, v. 4, n. 9, p. 0–5, 2018.

HVISDAS, C. et al. US Propofol Drug Shortages : A Review of the Problem and Stakeholder Analysis. n. June, p. 171–175, 2013.

ICH. **Concept paper Q7: Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Ingredients**, 1998. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q7/Concept\\_papers/Q7\\_Concept\\_Paper.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Concept_papers/Q7_Concept_Paper.pdf)>. Acesso em: 1 jan. 2019

ICH. **Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients**, 2000. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf)>. Acesso em: 2 jan. 2019

ICH. **Q1A(R2) - STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS**, 2003. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)>. Acesso em: 4 jan. 2019

ICH. **Q9 - Quality Risk Management**, 2005a. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/quality-risk-management.html>>. Acesso em: 16 dez. 2018

ICH. **Q2(R1) - VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY**, 2005b. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)>. Acesso em: 4 jan. 2019

ICH. **Q10 - Pharmaceutical Quality System**, 2008. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2018

ICH. **Q8(R2) - Pharmaceutical Development**, 2009. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2018

ICH. **Q12 Final Concept Paper**, 2014. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_July\\_2014.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf)>. Acesso em: 1 jan. 2019

ICH. **Q12 Draft Guideline - Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management**, 2017. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_July\\_2014.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf)>

ICH. **History**, 2019a. Disponível em: <<https://www.ich.org/about/history.html>>. Acesso em: 1 fev. 2019

ICH. **Quality Guidelines**, 2019b. Disponível em: <<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 2 fev. 2019

ICMRA. **History of ICMRA**, 2019. Disponível em: <<http://www.icmra.info/drupal/history>>. Acesso em: 2 fev. 2019

IMMEL, B. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. **Pharmaceutical technology**, n. July, p. 44–52, 2001.

IMS HEALTH. **Global Medicines Use in 2020 Outlook and Implications**, 2015. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf?la=uk-ua&hash=968B71C0B0769A179F3A56E331C62754EEF74752>>. Acesso em: 21 jul. 2018

IQVIA. **The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023**. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

JIN, H.; CARR, N.; ROTHENFLUH, H. Regulating medicine manufacturers: is an on-site inspection the only option? **WHO Drug Information**, v. 31, n. 2, p. 153–7, 2017.

JOHNSTON, A.; HOLT, D. W. Substandard drugs: A potential crisis for public health. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 2, 2014.

JUHLIN, K. et al. Using VigiBase to Identify Substandard Medicines : Detection Capacity and Key Prerequisites. **Drug Safety**, v. 38, p. 373–382, 2015.

KAWANO, D. F. et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 487–495, 2006.

KOVACS, S. et al. Technologies for detecting falsified and substandard drugs in low and middle-income countries. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, 2014.

LI, E. et al. Development of biosimilars in an era of oncologic drug shortages. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 3247–55, 2015.

LUCA, S.; MIHAESCU, T. History of BCG Vaccine. **MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 1, p. 53–58, 2013.

LUCHESE, G. **Globalização e regulação sanitária: Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil**. [s.l.] Tese (Doutorado em Saúde Pública), ENSP/FIOCRUZ, 2001.

LUKULAY, P. H. et al. Monitoring the Quality of Medicines: Results from Africa, Asia, and South America. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 6\_Suppl, 2015.

MCCORMICK, K. Good manufacturing practice. **Quality**, p. 57–92, 2002.

MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES. N° 15/09.** Disponível em: <[https://gd.mercosur.int/SAM/GestDoc/PubWeb.nsf/OpenFile?OpenAgent&base=SAM%5CGestDoc%5CDocOfic0Arch.nsf&id=832579C700726F0D0325760100679857&archivo=RES\\_015-2009\\_PT\\_BPF\\_ProdFarma-Revoga 14-96 e 61-00.pdf](https://gd.mercosur.int/SAM/GestDoc/PubWeb.nsf/OpenFile?OpenAgent&base=SAM%5CGestDoc%5CDocOfic0Arch.nsf&id=832579C700726F0D0325760100679857&archivo=RES_015-2009_PT_BPF_ProdFarma-Revoga%2014-96%20e%2061-00.pdf)>. Acesso em: 2 jan. 2019a.

MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES. N° 16/09.** Disponível em: <[https://gd.mercosur.int/SAM/GestDoc/PubWeb.nsf/OpenFile?OpenAgent&base=SAM%5CGestDoc%5CDocOfic0Arch.nsf&id=832579C700726F0D03257601006A165A&archivo=RES\\_016-2009\\_PT\\_ProcComInspEstabelFarma-Revoga 23-96 e 34-99.pdf](https://gd.mercosur.int/SAM/GestDoc/PubWeb.nsf/OpenFile?OpenAgent&base=SAM%5CGestDoc%5CDocOfic0Arch.nsf&id=832579C700726F0D03257601006A165A&archivo=RES_016-2009_PT_ProcComInspEstabelFarma-Revoga%2023-96%20e%2034-99.pdf)>. Acesso em: 2 jan. 2019b.

MHRA. **MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2016**, 2017. Disponível em: <[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/609030/MHRA\\_GMP\\_inspection\\_Deficiency\\_Data\\_Trend\\_2016.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/609030/MHRA_GMP_inspection_Deficiency_Data_Trend_2016.pdf)>. Acesso em: 3 jan. 2019

NASCIMENTO, Á. **30 anos da Lei 6360: um marco na história da Vigilância Sanitária Brasileira**, 2006. Disponível em: <<http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/3525>>. Acesso em: 19 ago. 2018

NEWTON, P. N. et al. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: A proposal. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 3, p. 0252–0257, 2009.

NEWTON, P. N. et al. The primacy of public health considerations in defining poor quality medicines. **PLoS Medicine**, v. 8, n. 12, p. 6–10, 2011.

NEWTON, P. N.; GREEN, M. D.; FERNÁNDEZ, F. M. Impact of poor-quality medicines in the “developing” world. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 31, n. 3, p. 99–101, 2010.

NWOKIKE, J.; CLARK, A.; NGUYEN, P. P. Medicines quality assurance to fight antimicrobial resistance. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 2, p. 135–137, 2018.

O ESTADO DE SÃO PAULO. **Multas para não pagar**. Disponível em: <<https://opinioao.estadao.com.br/noticias/geral,multas-para-nao-pagar-imp-,897796>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

PAHO. **Resolution CD50.R9. Strengthening national regulatory authorities for medicines and biologicals**. Disponível em: <<http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50.R9-e.pdf>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

PANZITTA, M. et al. The strategic relevance of manufacturing technology: An overall quality concept to promote innovation preventing drug shortage. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 516, n. 1–2, p. 144–157, 2017.

PATEL, D. S.; PATEL, A. R.; PATEL, N. A. The FDA cGMP inspection is coming: make the best of it. **Journal of GXP Compliance**, v. 16, n. 4, p. 64, 2012.

PATEL, K. T.; CHOTAI, N. P. Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements. **Journal of young pharmacists : JYP**, v. 3, n. 2, p. 138–50, 2011.

PIC/S. **PI 006-1 - Recommendations on Validation Master Plan; Installation and Operational Qualification; Non-Esterile Process Validation; Cleaning Validation**, 2001.

PIC/S. **PIC/S Standard Operating Procedure - PIC/S Inspection Report Format**, 2007a. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=137>>. Acesso em: 26 jul. 2018

PIC/S. **PI 011 - Good Practices for Computerised Systems in Regulated “Gxp” Environments**, 2007b.

PIC/S. **PI 006-3 - Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation**, 2007c.

PIC/S. **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**, 2011.

PIC/S. **PI 037-1 - A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning in the GMP Environment**, 2012. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=160>>. Acesso em: 26 jul. 2018

PIC/S. **Annual Report 2015, 2016**. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=717>>. Acesso em: 26 jul. 2018

PIC/S. **Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products**, 2017.

PIC/S. **Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II**, 2018a. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=1609>>. Acesso em: 2 jan. 2019

PIC/S. **PI 048-1 - GMP inspection reliance**, 2018b. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=1403>>. Acesso em: 12 jan. 2019

PIC/S. **Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities**, 2018c. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/en/publications>>. Acesso em: 16 dez. 2018

PIC/S. **Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - Annexes**, 2018d. Disponível em: <<https://picscheme.org/layout/document.php?id=1407>>. Acesso em: 4 jan. 2019

PIC/S. **CROSS-CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES**, 2018e. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=1411>>. Acesso em: 13 jan. 2019

PIC/S. **About PIC/S**, 2019a. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/en/about-introduction>>. Acesso em: 2 fev. 2019

PIC/S. **History of PIC/S**, 2019b. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/en/history>>. Acesso em: 2 fev. 2019

PIC/S. **Accession to PIC/S**, 2019c. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/en/accessions>>. Acesso em: 2 jan. 2019

PIC/S. **PIC/S Benefits**, 2019d. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/en/benefits>>. Acesso em: 2 jan. 2019

PIC/S. **PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES**, 2019e. Disponível em: <<https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=1609>>. Acesso em: 3 jan. 2019

RÄGO, L.; SANTOSO, B. Drug Regulation: History, Present and Future. In: BOXTEL, C. J.; SANTOSO, B.; EDWARDS, I. . (Eds.). . **Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology**. [s.l.] IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008. p. 65–77.

RAVINETTO, R. et al. Fighting poor-quality medicines in low- and middle-income countries: The importance of advocacy and pedagogy. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 9, n. 1, p. 16–19, 2016.

RAVINETTO, R. M. et al. Poor-quality medical products: Time to address substandards, not only counterfeits. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 11, p. 1412–1416, 2012.

SAMMONS, H. M.; CHOONARA, I. Substandard medicines: a greater problem than counterfeit medicines? **BMJ Paediatrics Open**, v. 1, n. 1, p. bmjpo-2017-000007, 2017.

SARGENT, E. V. et al. Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 65, n. 2, 2013.

SENIOR, K. Global health-care implications of substandard medicines. **Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 11, p. 666, 2008.

SHAFIEI, N. et al. Data Integrity -- A Study of Current Regulatory Thinking and Action. **PDA J Pharm Sci and Tech**, v. 69, n. 6, p. 762–770, 2015.

SIFFERLEN, S. C. Drug Shortages, Today and Tomorrow – An Industry Perspective. **PDA J Pharm Sci and Tech**, v. 69, n. 4, p. 557–561, 2015.

SILVA, A. P. J.; TAGLIARI, P. O. P. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. **Pan American Journal of Public Health**, v. 39, n. 5, p. 281–287, 2016.

SMALLENBROEK, H.; HOE, B. M. Top GMP Deficiencies. **Pharmaceutical Technology**, v. 36, n. 4, p. 135, 2012.

SNVS. **POP-O SNVS-014-Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório**, 2017a. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/canais/Documentos/MostraDocumento.asp?ID=901>>. Acesso em: 14 jul. 2018

SNVS. **POP-O-SNVS-015 - Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado.**, 2017b. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/0/Selecao+de+Procedimentos+SNVS/a9d23041-d676-4109-aec5-5a23fef71c70?version=1.2>>. Acesso em: 15 dez. 2018

SOUSA, V. D. **Transparência regulatória na cadeia de controle dos medicamentos: regulação e institucionalização no Brasil.** [s.l.] Universidade de Brasília, 2017.

SOUSA, V. D.; RAMALHO, P. I.; SILVEIRA, D. Sharing regulatory data as tools for strengthening health systems in the Region of the Americas. **Pan American Journal of Public Health**, v. 39, n. 3, p. 1–10, 2016.

SOUSA, V. D.; SILVEIRA, D. Regulatory transparency: social, technical, and ethical aspects of clinical trial data access. **Rev Panam Salud Publica**, v. 37, n. 6, p. 430–434, 2015.

STUART O. SCHWEITZER. Trying Times at the FDA — The Challenge of Ensuring the Safety of Imported Pharmaceuticals. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 17, p. 1773–1777, 2008.

SUSSMAN, R. G. et al. Identifying and assessing highly hazardous drugs within quality risk management programs. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 79, p. S11–S18, 2016.

THE EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION. Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products. n. October, 1970.

TRIPPE, Z. A. et al. Identification of Substandard Medicines via Disproportionality Analysis of Individual Case Safety Reports. **Drug Safety**, v. 40, n. 4, p. 293–303, 2017.

TUBINO, M.; SIMONI, J. D. A. Refletindo sobre o caso Celobar®. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 505–506, 2007.

UNGER, B. **FY2017 FDA Drug Inspection Observations And Trends** Pharmaceutical Online, 2018. Disponível em: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/fy-fda-drug-inspection-observations-and-trends-0001>>. Acesso em: 18 jul. 2018

VOGLER, M. Inspeção em Boas Práticas de Fabricação. In: VIEIRA, F. P.; REDIGUERI, C. F.; REDIGUERI, C. F. (Eds.). **A Regulação de Medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 529–548.

VOGLER, M. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos.** [s.l.] Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília, 2018.

VOGLER, M.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes Good manufacturing practices of medicines and their determinants. **Visa em Debate**, v. 5, n. 2, p. 34–41, 2017.

WEBER, W. et al. Drug Contamination with Diethylstilbestrol — Outbreak of Precocious Puberty Due to Contaminated Isonicotinic Acid Hydrazide (Inh). **N Engl J Med**, v. 268, p. 411–415, 1963.

WHO. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. **WHO Technical Report Series**, v. 823, n. Annex 1, p. 14–79, 1992a.

WHO. Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers. **WHO Technical**

**Report Series**, v. 823, n. Annex 2, 1992b.

WHO. Good manufacturing practices for biological products. **WHO Technical report series**, v. 822, n. Annex 1, p. 20–30, 1992c.

WHO. Good manufacturing practices: guidelines on the validation of manufacturing processes. **WHO Technical Report Series**, v. 863, n. Annex 6, p. 80–96, 1996a.

WHO. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for the clinical trials in humans. **WHO Technical Report Series**, v. 863, n. Annex 7, 1996b.

WHO. Basic elements of good manufacturing practices in pharmaceutical production. **WHO Technical Report Series**, v. 902, n. Annex 5, p. 73–75, 2002a.

WHO. Guidelines on pre-approval inspections. **WHO Technical Report Series**, v. 902, n. Annex 7, p. 94–100, 2002b.

WHO. Quality systems requirements for national good manufacturing practice inspectorates. **WHO Technical report series**, v. 902, n. Annex 8, p. 101–118, 2002c.

WHO. Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. **WHO technical report series**, v. 902, n. Annex 6, p. 76–93, 2002d.

WHO. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. **WHO Technical Report Series**, v. 908, n. Annex 4, p. 36–89, 2003a.

WHO. Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, v. 908, n. Annex 3, p. 26–35, 2003b.

WHO. WHO Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use. **WHO Technical Report Series**, v. 929, n. Annex 3, p. 40–58, 2005.

WHO. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. **WHO Technical Report Series**, v. 937, n. Annex 4, p. 107–178, 2006a.

WHO. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. **WHO Technical Report Series**, v. 937, n. Annex 3, p. 85–106, 2006b.

WHO. **Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action.WHO's framework for action**, 2007a. Disponível em: <[http://www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys\\_business.pdf](http://www.who.int/healthsystems/strategy/everybodys_business.pdf)>. Acesso em: 10 jul. 2018

WHO. **Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials**. 2nd. ed. [s.l.] World Health Organization, 2007b. v. 2

WHO. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. **WHO**

**Technical Report Series**, v. 953, n. Annex 2, p. 87–130, 2009.

WHO. WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. **WHO Technical Report Series**, v. 957, n. Annex 2, p. 130–191, 2010.

WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. **WHO Technical Report Series**, v. 961, n. Annex 3, p. 94–147, 2011a.

WHO. WHO Good Manufacturing Practices for sterile pharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, v. 961, n. Annex 6, p. 261–284, 2011b.

WHO. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. **WHO Technical Report Series**, v. 961, n. Annex 4, p. 148–214, 2011c.

WHO. WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. **WHO Technical Report Series**, v. 970, n. Annex 2, p. 67–89, 2012.

WHO. WHO guidelines on quality risk management. **WHO Technical Report Series**, v. 981, n. Annex 2, p. 61–91, 2013.

WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. **WHO Technical Report Series**, v. 986, n. Annex 2, p. 78–135, 2014.

WHO. Guidelines on good manufacturing practices: validation. Appendix 7: non-sterile process validation. **WHO Technical Report Series**, v. 992, n. Annex 3, p. 75–86, 2015a.

WHO. General guidance on hold-time studies. **WHO Technical Report Series**, v. 992, n. Annex 4, p. 87–94, 2015b.

WHO. Guidance on good manufacturing practices: inspection report. **WHO Technical Report Series**, v. 996, n. Annex 4, p. 149–164, 2016a.

WHO. **WHO Public Inspection Reports (WHOPIRs)**, 2016b. Disponível em: <[http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/WHOPIRs\\_Vaccines/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/WHOPIRs_Vaccines/en/)>. Acesso em: 16 dez. 2018

WHO. WHO good manufacturing practices for biological products. **WHO Technical Report Series**, v. 996, n. Annex 3, p. 111–148, 2016c.

WHO. **WHO Member State Mechanism on Substandard/Spurious/Falsely-Labelled/Falsified/Counterfeit (SSFFC) Medical Products**, 2017a. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70\\_23-en1.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70_23-en1.pdf?ua=1)>. Acesso em: 16 jul. 2018

WHO. **Essential medicines and health products - Regulation**. Disponível em: <<https://www.who.int/medicines/regulation/en/>>. Acesso em: 2 jan. 2019b.

WHO. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fifty-second report.

**Technical Report Series**, v. 1010, 2018a.

WHO. Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. **WHO Technical Report Series**, v. 1010, n. Annex 2, p. 153–178, 2018b.

WIRTZ, V. J. et al. Essential medicines for universal health coverage. **Lancet**, v. 389, p. 403–76, 2017.

WOODCOCK, J. Reliable Drug Quality: An Unresolved Problem. **PDA J Pharm Sci and Tech**, v. 66, n. 3, p. 270–272, 2012.

WOODCOCK, J.; WOSINSKA, M. Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 93, n. 2, p. 170–176, 2013.

YU, L. X.; WOODCOCK, J. FDA pharmaceutical quality oversight. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1–2, p. 2–7, 2015.

## APÊNDICE – FORMULÁRIO NO SISTEMA FORMSUS UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS.

Formulário de coleta de dados de inspeção

1) Empresa:

2) País:

3) UF:

4) Expediente:

5) Início da Inspeção:

6) CNPJ:

7) Linhas inspecionadas:

- Produtos estéreis
- Sólidos não estéreis
- Líquidos não estéreis
- Semissólidos não estéreis
- Insumos farmacêuticos ativos biológicos
- Insumos farmacêuticos ativos - extração mineral
- Insumos farmacêuticos ativos - extração vegetal
- Insumos farmacêuticos ativos - síntese química
- Insumos farmacêuticos ativos - fermentação clássica
- Insumos farmacêuticos ativos - semissíntese

### 8) CONSIDERAÇÕES GERAIS / AVALIAÇÃO DE RISCOS / RECOMENDAÇÕES

Foram identificadas não conformidades?

- Sim
- Não

8.- Norma:

- RESOLUÇÃO RDC N.º 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010

RESOLUÇÃO RDC Nº 69, DE 08 DE DEZEMBRO DE 2014

8.- RESOLUÇÃO RDC N.º 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010:

8.- CAPÍTULO VII CONTRATO DE PRODUÇÃO E/OU ANÁLISE:

- CAPÍTULO (Art.43)
- Seção I - Geral (Art. 44-47)
- Seção II - Do Contratante (Art. 48-50)
- Seção III - Do Contratado (Art. 51-53)
- Seção IV - Do Contrato (Art. 54-60)

8.- CAPÍTULO VIII AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIAS DE QUALIDADE:

- CAPÍTULO (Art. 61)
- Seção I - Itens para Auto-Inspeção (Art. 62)
- Seção II - Equipe de Auto-Inspeção (Art. 63)
- Seção III - Frequência da Auto-Inspeção (Art. 64)
- Seção IV - Relatório de Auto-Inspeção (Art. 65)
- Seção V - Ações de Acompanhamento (Art. 66)
- Seção VI - Auditoria da Qualidade (Art. 67)
- Seção VII - Auditorias e Qualificação dos Fornecedores (Art.68-69)

8.- CAPÍTULO IX PESSOAL:

- CAPÍTULO (Art. 70)
- Seção I - Geral (Art. 71-74)
- Seção II - Pessoal Chave (Art. 75-85)

8.- CAPÍTULO XII INSTALAÇÕES:

- CAPÍTULO (Art 102)
- Seção I - Geral (Art 103-111)
- Seção II - Áreas Auxiliares (Art 112-115)
- Seção III - Áreas de Armazenamento (Art 116-123)
- Seção IV - Área de Pesagem (Art 124)
- Seção V - Áreas de Produção (Art 125-134)
- Seção VI - Áreas de Controle de Qualidade (Art 135-138)

8.- CAPÍTULO XIV MATERIAIS:

8.- CAPÍTULO XV DOCUMENTAÇÃO:

8.- CAPÍTULO XVI BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO:

- CAPÍTULO (Art 245)
- Seção I - Geral (Art 246-253)
- Seção II - Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana durante a Produção (Art 254-258)
- Seção III - Operações de Produção (Art 259-269)
- Seção IV - Operações de Embalagem (Art 270-280)

8.- CAPÍTULO XVII BOAS PRÁTICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE:

- CAPÍTULO (Art 281-285)
- Seção I - Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados (Art 286-292)
- Seção II - Ensaios Necessários Matérias-Primas e Materiais de Embalagem (Art 293-297)
- Seção III - Controle em Processo (Art 298)
- Seção IV - Produtos Terminados (Art 299-300)
- Seção V - Amostras de Referência (Art 301)
- Seção VI - Estudos de Estabilidade (Art 302-305)

8.- CAPÍTULO IV FABRICAÇÃO DE PREPARAÇÕES ESTÉREIS:

- CAPÍTULO (Art 319-322)

Seção I - Produtos Esterilizados Terminalmente (Art 323-325)

Seção II - Preparação Asséptica (Art 326-331)

Seção III - Produção (Art 332-347)

**8.- CAPÍTULO V ESTERILIZAÇÃO :**

CAPÍTULO (Art 348-356)

Seção I - Esterilização Terminal (Art 357-378)

Seção II - Processo Asséptico e Esterilização por Filtração (Art 379-389)

Seção III - Pessoal (Art 390-400)

Seção IV - Instalações (Art 401-412)

Seção V - Equipamentos (Art 413-418)

Seção VI - Finalização das Etapas de Fabricação (Art 419-420)

Seção VII - Tecnologia de Isoladores (Art 421-425)

Seção VIII - Tecnologia de Sopro/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology) (Art 426-427)

**8.- CAPÍTULO III VALIDAÇÃO:**

Seção I - Abordagens para Validação (Art 463-464)

Seção II - Escopo da Validação (Art 465-474)

**8.- CAPÍTULO IX ESTÁGIOS DA QUALIFICAÇÃO:**

CAPÍTULO (Art 496-498)

Seção I - Qualificação de Projeto (Art 499)

Seção II - Qualificação de Instalação (Art 500-502)

Seção III - Qualificação de Operação (Art 503-506)

Seção IV - Qualificação de Desempenho (Art 507-508)

Seção V - Requalificação (Art 509-511)

Seção VI - Revalidação (Art 512-515)

Seção VII - Revalidação Periódica (Art 516-517)

Seção VIII - Revalidação após Mudanças (Art 518-521)

**8.- CAPÍTULO II ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA:**

Seção I - Água Potável (Art 532-533)

Seção II - Água Purificada (Art 534-535)

Seção III - Água para Injetáveis (Art 536-538)

**8.- CAPÍTULO III MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA:**

Seção I - Considerações Gerais (Art 539-541)

Seção II - Produção de Água Potável (Art 542-545)

Seção III - Produção de Água Purificada (Art 546-548)

Seção IV - Produção de Água para Injetáveis (Art 549)

**8.- CAPÍTULO IV SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA:**

Seção I - Geral (Art 550)

Seção II - Materiais que Entram em Contato com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico (Art 551)

Seção III - Sanitização do Sistema e Controle da Carga Microbiológica (Art 552-553)

Seção IV - Capacidade de Recipientes para Armazenamento (Art 554)

Seção V - Controle de Contaminação de Recipientes para Armazenamento (Art 555)

Seção VI - Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água (Art 556-560)

**8.- CAPÍTULO V CONSIDERAÇÕES OPERACIONAIS:**

Seção I - Qualificação (Art 561-563)

Seção II - Monitoramento Contínuo do Sistema (Art 564-567)

**8.- Artigos (RDC 17):**

**8.- RESOLUÇÃO RDC Nº 69, DE 08 DE DEZEMBRO DE 2014:**

**8.- CAPÍTULO II DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE:**

Seção I - Princípios (Art. 7º-15)

- Seção II - Gerenciamento de risco (Art. 16-17)
- Seção III - Responsabilidades (Art. 18-21)
- Seção IV - Revisão da qualidade (Art. 22-24)
- Seção V - Auto-Inspeção da Qualidade (Art. 25-28)

**8.- CAPÍTULO IV DOS EDIFÍCIOS E DAS INSTALAÇÕES:****8.- CAPÍTULO V DOS EQUIPAMENTOS:**

- CAPÍTULO (Art. 90-94)
- Seção I - Manutenção de equipamento e limpeza (Art. 95-100)
- Seção II - Calibração (Art. 101-105)

**8.- CAPÍTULO VI DA DOCUMENTAÇÃO E DOS REGISTROS:**

- CAPÍTULO (Art. 106)
- Seção I - Sistema de documentação e especificações (Art. 107-112)
- Seção II - Registros de limpeza, sanitização, esterilização, manutenção e uso dos equipamentos (Art. 113-114)
- Seção III - Especificações de matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem e rotulagem. (Art. 115-117)
- Seção IV - Rota de síntese (Art. 118-122)
- Seção V - Fórmula padrão/mestra (Art. 123-126)
- Seção VI - Registros de produção de lotes (Art. 127-129)
- Seção VII - Registros de controle de qualidade (Art. 130-131)
- Seção VIII - Revisão do registro de lote (Art. 132-135)

**8.- CAPÍTULO VII DO CONTROLE DE MATERIAIS:**

- Seção I - Controles Gerais (Art. 136-140)
- Seção II - Recebimento e quarentena (Art. 141-147)
- Seção III - Amostragem e análise de materiais antes da produção (Art. 148-153)
- Seção IV - Armazenamento (Art. 154-159)

**8.- CAPÍTULO VIII DA PRODUÇÃO E DOS CONTROLES EM PROCESSO:**

- CAPÍTULO (Art. 160-168)
- Seção I - Matérias-Primas (Art. 169-172)
- Seção II - Tempo Limite (Art. 173-174)
- Seção III - Amostragem e controle em processo (Art. 175-179)
- Seção IV - Mistura de lotes (Art. 180-186)
- Seção V - Controle de contaminação (Art. 187-188)

**8.- CAPÍTULO IX DA EMBALAGEM E DA ROTULAGEM:**

- Seção I - Material de embalagem e rotulagem (Art. 189-194)
- Seção II - Emissão e controle de rótulos (Art. 195-199)
- Seção III - Operações de embalagem e rotulagem (Art. 200-206)

**8.- CAPÍTULO XI DO LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE:**

- CAPÍTULO (Art. 215-226)
- Seção I - Análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos (Art. 227-230)
- Seção II - Certificado de análise (Art. 231-232)

**8.- CAPÍTULO XII DA VALIDAÇÃO:**

- CAPÍTULO (Art. 233-236)
- Seção I - Documentação (Art. 237-243)
- Seção II - Qualificação (Art. 244)
- Seção III - Validação de métodos analíticos (Art. 245-246)
- Seção IV - Validação de limpeza (Art. 247-253)
- Seção V - Validação de processo (Art. 254-256)
- Seção VI - Validação de sistemas computadorizados (Art. 257-272)
- Seção VII - Revalidação (Art. 273)

**8.- CAPÍTULO XIV DA REPROVAÇÃO E DA REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS:**

- Seção I - Reprovação (Art. 281)
- Seção II - Reutilização (Reprocessamento, Retrabalho e Recuperação de Materiais) (Art. 282-291)

**8.- CAPÍTULO XV DA ESTABILIDADE:**

- Seção I - Estudo de Estabilidade (Art. 292-296)
- Seção II - Data de reteste e data de validade (Art. 297-298)

**8.- CAPÍTULO XVIII INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS OBTIDOS POR CULTURAS DE CÉLULAS/FERMENTAÇÃO:**

- CAPÍTULO (Art. 327-328)
- Seção I - Requisitos Gerais (Art. 329-331)
- Seção II - Pessoal (Art. 332-333)
- Seção III - Instalações e equipamentos (Art. 334-344)
- Seção IV - Manutenção do banco de células e registros (Art. 345-353)
- Seção V - Cultura de células/Fermentação (Art. 354-364)
- Seção VI - Recuperação e Purificação (Art. 365-370)
- Seção VII - Etapas de remoção ou inativação viral (Art. 371-374)

**8.- CAPÍTULO XIX INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL:**

- CAPÍTULO (Art. 375)
- Seção I - Sanitização e higiene (Art. 376-377)
- Seção II - Reclamações (Art.378)
- Seção III - Auto-inspeção (Art. 379)
- Seção IV - Pessoal (Art. 380-382)
- Seção V - Instalações (Art. 383-386)
- Seção VI - Documentação (Art. 387-389)
- Seção VII - Produção (Art. 390-392)
- Seção VIII - Embalagem e rotulagem (Art. 393)

**8.- Artigos (RDC 69):**

**8.- Categorização das não conformidade identificadas:**

- Críticas
- Maiores
- Menores

**8.- Número de não conformidades críticas:**

**8.- Número de não conformidades maiores:**

**8.- Número de não conformidades menores:**

**9) Conclusão do Relatório de Inspeção:**

- Satisfatória
- Em Exigência
- Insatisfatória

**9.- Índice de risco:**

- A
- B
- C

## ANEXO - PUBLICAÇÕES

conferenceseries.com

6<sup>th</sup> International Conference and Exhibition on**GMP, GCP & QUALITY CONTROL**  
&7<sup>th</sup> International Conference and Exhibition on**PHARMACEUTICAL REGULATORY AFFAIRS AND IPR**

September 25-26, 2017 Chicago, USA

Andrea Geyer et al., Pharm Regul Aff 2017, 6:2 (Suppl)  
DOI: 10.4172/2167-7689-C1-028**GMP deficiencies found by ANVISA in foreign inspections**Andrea Geyer<sup>1,2</sup>, Varley D Sousa<sup>2</sup> and Damaris Silveira<sup>2</sup><sup>1</sup>Universidade de Brasília, Brazil<sup>2</sup>ANVISA - Brazil National Health Surveillance Agency, Brazil

**Statement of the Problem:** Good Manufacturing Practices (GMP) main objective is managing and minimizing the risks inherent in pharmaceutical manufacture to ensure the quality, safety and efficacy of products. Pharmaceutical manufacture and regulation is an international business. Regulatory authorities and the pharmaceutical industry are seeking for maximum harmonization of GMP guidelines. The main objective of the present study is to evaluate the results of Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) foreign inspections in the last two years (2015 and 2016), comparing with other regulatory authorities.

**Methodology & Theoretical Orientation:** Results were collected from a total of 255 inspection reports. The result of the inspection was grouped by company compliance status and country. The number and criticality of deficiencies were collected and grouped by area, according to current GMP regulation in Brazil. Deficiencies found more often were listed descriptively. In the period evaluated, 63.14% of ANVISA inspected companies were classified as satisfactory, 25.88% resulted in demand status and 12.55% of inspections concluded that the company did not comply with GMP (Unsatisfactory). In 19 inspections (10.16%), critical deficiencies were found; inspectors observed major deficiencies in 111 (59.36%); and minor deficiencies were observed in 165 (88.24%) of the inspected companies. The most common areas of deficiency were documentation (28.63%) and Premises (26.27%).

**Conclusion & Significance:** The pattern of deficiencies was like the findings of other regulatory agencies, showing that equivalent requirements are applied. Disclosure of the common deficiencies is a step forward on regulatory transparency, which can be useful for industry to improve GMP compliance. Therefore, producers are encouraged to allocate resources and training on these main issues, assuring quality and safe medicines supply for population.



### GMP Deficiencies Found by ANVISA in Foreign Inspections

A. R. C. Geyer<sup>1</sup>, V. D. Sousa<sup>1</sup>, D. Silveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Brazilian Health and Surveillance Agency, <sup>2</sup>University of Brasilia

#### Purpose

Good Manufacturing Practices (GMP) main objective is managing and minimizing the inherent risks in pharmaceutical manufacture to ensure the quality, safety and efficacy of products. Pharmaceutical manufacture and regulation is an international business. Consequently, regulatory authorities and the pharmaceutical industry are seeking for maximum harmonization of GMP guidelines. The main objective of the present study is to evaluate the results of Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) foreign inspections in the last two years (2015 and 2016), comparing with other regulatory authorities.

#### Methods

The information contained in the inspection reports were analyzed and the type and extent of deficiencies were collected and an excel database was created. The study covered inspections performed in a 2-year period, the time for expiration of the GMP certificate in Brazil, from 1 January 2015 to 31 December 2016.

#### Results

Results were collected from a total of 255 inspection reports. The results of the inspections were grouped by company compliance status and country. The number and criticality of deficiencies were collected and grouped by subject, according to current GMP regulation in Brazil. Deficiencies more often found were listed descriptively. In the period evaluated, 63.14% of ANVISA inspected companies were classified as GMP Satisfactory, 25.88% resulted in "on demand" status and 12.55% of inspections concluded that the company did not comply with GMP (Unsatisfactory). GMP classification by country is presented in Figure 1. Countries which less than 10 inspections were performed were grouped as Other. In 19 inspections (10.16 %) critical deficiencies were found, inspectors observed major deficiencies in 111 (59.36 %) and minor deficiencies were observed in 165 (88.24 %) of the inspected companies. The most common subjects of deficiency were Documentation (28.63%) and Premises (26.27%). Top 5 subjects presenting deficiencies are showed in Figure 2.

#### Conclusion

The pattern of deficiencies was similar to the findings of other regulatory agencies, showing that similar inspections procedures are applied. However, considering the compliance rate, ANVISA showed a larger number of non-compliance results than other authorities, which may be caused by differences on the conclusions and classifications adopted by each authority. Disclosure of the common deficiencies is an important step on regulatory transparency, which can be useful for industry to improve GMP compliance. Therefore, manufacturers are encouraged to allocate resources and training on these main issues, assuring quality and safe medicines supply to patients.

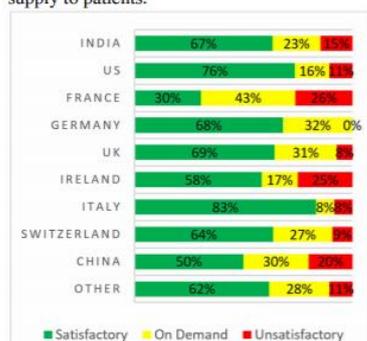


Figure 1. GMP classification by country.

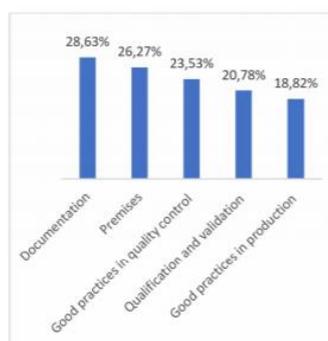


Figure 2. Top 5 subjects in which deficiencies were found.

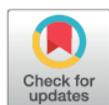
## RESEARCH ARTICLE

# Quality of medicines: Deficiencies found by Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) on good manufacturing practices international inspections

Andrea Renata Cornelio Geyer<sup>1,2\*</sup>, Varley Dias Sousa<sup>1</sup>, Dâmaris Silveira<sup>2</sup>

**1** Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Brasília, DF, Brazil, **2** Department of Pharmaceutical Sciences, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

\* [andrea.cornelio@anvisa.gov.br](mailto:andrea.cornelio@anvisa.gov.br)



## Abstract

The circulation of poor quality medicines, especially in the developing countries, is a public health concern. Compliance with good manufacturing practices (GMP) is essential to ensure the quality, efficacy, and safety of medicines. This study evaluated the outcomes of the Brazilian Health Regulatory Agency's (ANVISA) international inspections of two years (2015 and 2016) and compared these to those of other regulatory authorities. The information from 255 inspection reports was analyzed, and the type and extent of deficiencies were collected. In the period evaluated, 62.75% of ANVISA-inspected companies were classified as GMP "satisfactory," 24.71% were classified as having "on demand" status, and 12.55% of inspections concluded that the company did not comply with Brazilian GMP regulations ("unsatisfactory"). The most common areas of deficiency were documentation (28.63%) and premises (26.27%). The pattern of deficiencies was similar to the findings of other regulatory agencies. However, ANVISA detected a more significant number of non-compliance results than other authorities, which may be caused by differences in classifications adopted by each Agency. Furthermore, manufacturers inspected by ANVISA may follow different standards and practices for products manufactured for the Brazilian market. Disclosure of main GMP deficiencies found can be useful for encouraging the industry to comply with GMP, and additional guidelines in the specific areas where deficiencies are often identified may be useful to industry to improve GMP compliance. Harmonization of GMP guidelines and inspection procedures are the key steps to avoid duplicate work, but regulatory authorities also need to work together to enforce the proper level of GMP compliance by pharmaceutical manufacturers, assuring high quality and safe medicines supply.

## OPEN ACCESS

**Citation:** Geyer ARC, Sousa VD, Silveira D (2018) Quality of medicines: Deficiencies found by Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) on good manufacturing practices international inspections. PLoS ONE 13(8): e0202084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202084>

**Editor:** Katie MacLure, Robert Gordon University, UNITED KINGDOM

**Received:** October 10, 2017

**Accepted:** July 29, 2018

**Published:** August 8, 2018

**Copyright:** © 2018 Geyer et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original

## ARTIGO SUBMETIDO

**Accreditation and Quality Assurance****Compliance with Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products in Brazil**

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	ACQA-D-18-00140
<b>Full Title:</b>	Compliance with Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products in Brazil
<b>Article Type:</b>	General Paper
<b>Keywords:</b>	Quality of medicines; Drug quality; Good Manufacturing Practices (GMP); inspections; Brazil
<b>Corresponding Author:</b>	Andrea Renata Cornelio Geyer, M.Sc. ANVISA BRASILIA, DF BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	ANVISA
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Andrea Renata Cornelio Geyer, M.Sc.
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Andrea Renata Cornelio Geyer, M.Sc.
	Varley Dias Sousa, Ph.D
	Dâmaris Silveira, Ph.D