

Perspectivas Regulatórias em Processos Assépticos

**Uma visão das inspeções em empresas de estéreis no
Município de São Paulo - Brasil**



Perspectivas Regulatórias em Processos Assépticos

✓ **Objetivos:**

- ❑ Apresentar as principais não conformidades encontradas nas inspeções da Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA/São Paulo) durante as auditorias realizadas em fabricantes de medicamentos estéreis do período de julho/2014 a julho/2017.
- ❑ Promover uma reflexão sobre ações que podem ser adotadas, frente as principais não conformidades encontradas em inspeções sanitárias, assim como discutir as principais perspectivas regulatórias frente a Vigilância Sanitária Municipal.

Instâncias de Vigilância em Saúde no SUS

Ministério da Saúde/ SVS e ANVISA



Secretaria de Estado da Saúde - (SP - CVE e CVS)

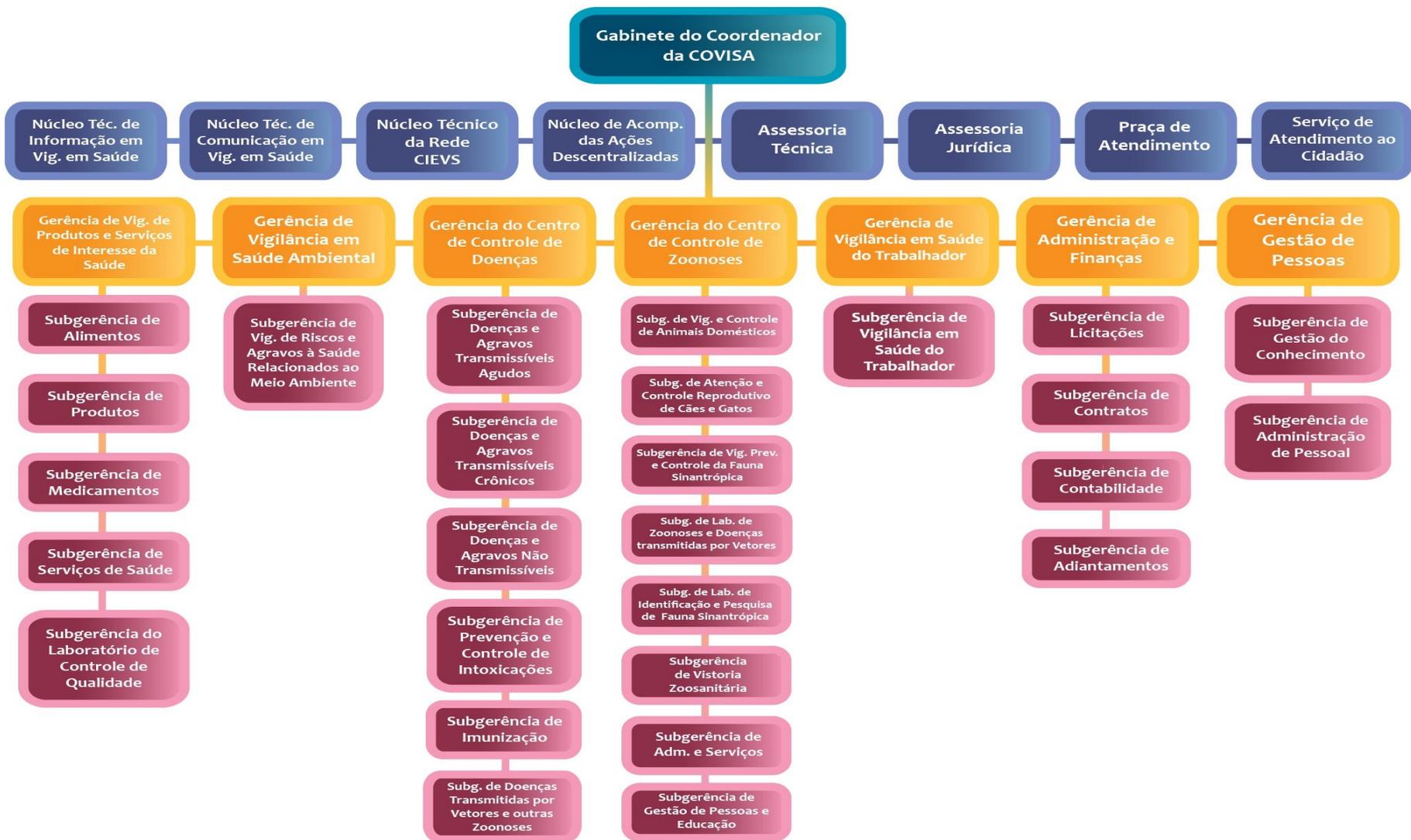


Secretaria Municipal da Saúde – (MSP - COVISA – SUVIS – CRST)



Serviços de Saúde e Outros (conforme a lei)

Organograma COVISA

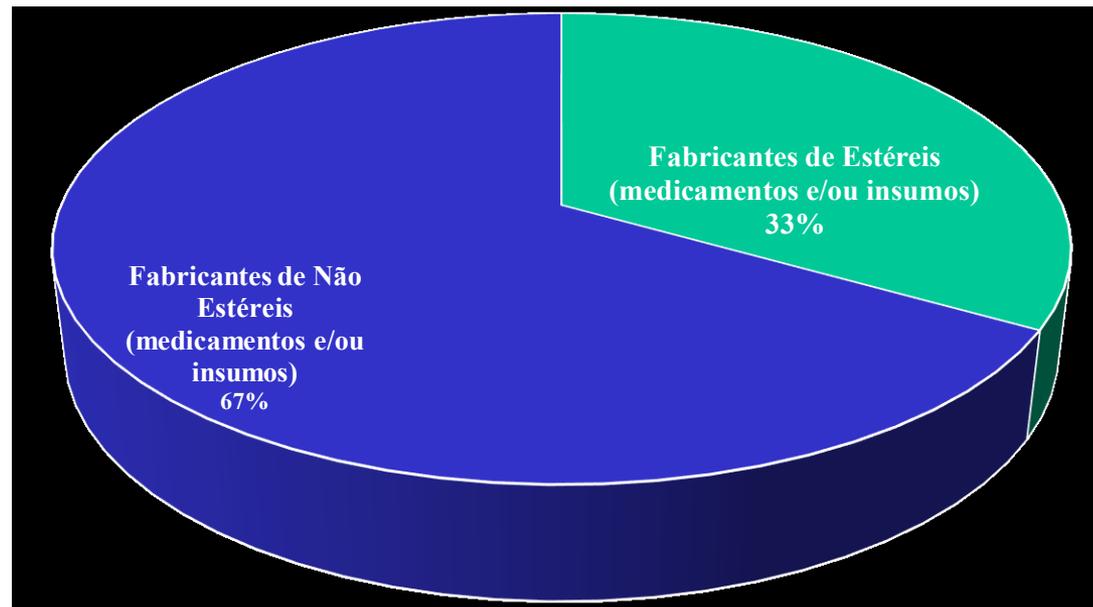


Linha Evolutiva dos Processos de Inspeção na COVISA

- 1990** **Lei 8080/90** - Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Descentralização dos serviços e ações de saúde.**
- 2004** **Criação da COVISA** no município de São Paulo
- 2012** **COMUNICADO COVISA Nº 002/2012. – SMS**, publicado no Diário Oficial da Cidade de São Paulo, com a descentralização das atividades de Indústria de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos Ativos para o município de São Paulo.
- 2014** Introdução no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) dos documentos **POP-O-SNVS-014 e POP-O-SNVS-015 (Treinamento)**

Panorama atual do Parque Industrial de Medicamentos do Município de São Paulo

Total de Fabricantes no Município de São Paulo



Arcabouço Legal para Inspeção em Fabricantes de Estéreis

RESOLUÇÃO RDC N.º 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

RESOLUÇÃO - RDC N.º 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

RDC 17/2010

Capítulos da RDC 17/2010	Referência Internacional
Capítulos Gerais de BPF – Artigos de 6 a 318.	Anexo 4 do 37 th Report – <i>WHO Technical Report Series 908</i> , 2003.
Produtos Estéreis – Artigos de 319 a 427.	Anexo 6 do 36 th Report – <i>WHO Technical Report Series 902</i> , 2002.
Produtos Biológicos – Artigos de 360 a 460.	Anexo 3 do <i>WHO Technical Report Series 822</i> , 1992.
Validação – Artigos de 461 a 526.	Anexo 4 do 40 th Report – <i>WHO Technical Report Series 937</i> , 2006.
Água para uso Farmacêutico – Artigos de 527 a 569	Anexo 3 do 39 th Report – <i>WHO Technical Report Series 929</i> , 2005.
Sistemas Computadorizados – Artigos de 570 a 590.	Anexo 11 do <i>EMA GMP Guide e PIC/S GMP Guide</i> .
Medicamentos Fitoterápicos – Artigos de 591 a 607.	Anexo 3 do 40 th Report – <i>WHO Technical Report Series 937</i> , 2006.

RDC 69/2014

Capítulos da RDC 69/2014

Referência Internacional

Capítulos Gerais de BPF
para IFAs – Artigos de 3 a
326.

IFAs obtidos por culturas
de células/ fermentação:
Artigos de 327 a 374.

IFAs de Origem Vegetal –
Artigos de 375 a 393.

*International Conference on Harmonization ICH
Q7- Good Manufacturing Practice Guide for Active
Pharmaceutical Ingredients.*

ANVISA x Órgãos Reguladores Internacionais

Os órgãos reguladores internacionais diretamente ligados à *International Conference in Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, ou seja, a **FDA**, a **EMA** e a **PMDA**, internalizaram as diretrizes **Q8**, **Q9** e **Q10** no arcabouço regulatório de suas respectivas jurisdições, utilizando-as em seus processos de inspeções com vistas à certificação das Boas Práticas de Fabricação.

A **ANVISA** oficializa interesse em participar do **PIC/S** – *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme* no ano de **2010**. Neste momento está em processo de adesão ao órgão – o questionário de avaliação do sistema nacional de inspeção já foi finalizado. Após o reconhecimento da equivalência do controle brasileiro ao padrão europeu aplicado na área de IFAs (**02/07/2015** *Official Journal of the European Union*), a Agência deverá receber a auditoria da equipe de inspetores do PIC/s para validar os procedimentos e documentos de inspeção, conforme relatado no questionário de adesão.

Em **09/12/2016** a ANVISA foi aceita como membro do **ICH**, uma vez que o órgão reconheceu que a Agência cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro.

Guidelines nas Inspeções Sanitárias

Os **Guias** formalizam recomendações que expressam o entendimento da Agência sobre procedimentos ou métodos, considerados adequados ao cumprimento de requisitos exigidos pela legislação. São uma referência para o cumprimento de normas, sendo possível, contudo, a realização de abordagens alternativas, desde que atendidos os requisitos legais correspondentes.

Guidelines nas Inspeções Sanitárias

Tal conceito passou a ser adotado pela Anvisa na em que a Diretoria Colegiada **Reunião Ordinária Interna nº 13, de 30 de junho de 2015**, (Dicol) aprovou o fluxo de elaboração e aprovação de Guias. Trata-se de medida que busca harmonizar o uso e definição deste tipo de instrumento regulatório, de forma a permitir que a Anvisa tenha a opção de tratar de temas de interesse sanitário de forma complementar ou mesmo alternativa às medidas de regulamentação tradicionais.

POP-O-SNVS-014

Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.



Definições do POP-SNVS-014

Não Conformidade:

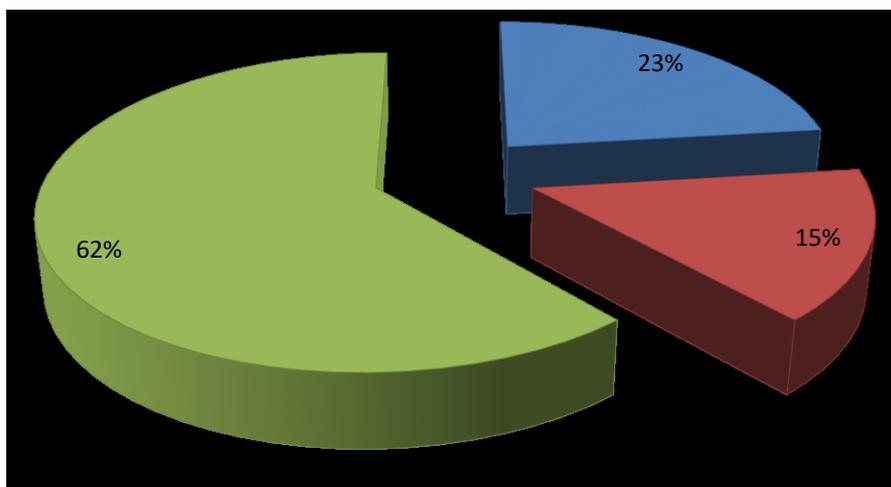
- ✓ Deficiência ou desvio relativo às BPF identificado
- ✓ Formalizada no relatório de inspeção
- ✓ Classificada como "Crítica", "Maior" ou "Menor"



Tipos de Produtos Fabricados e Processos de Fabricação

Conforme estabelecido no procedimento **POP-O-SNVS-14**, processos complexos são aqueles que um sutil desvio no controle dos parâmetros pode resultar em um produto que não preencha os requisitos de suas especificações.

Tipos de Produtos Fabricados considerando as Empresas Estéreis no Município de São Paulo

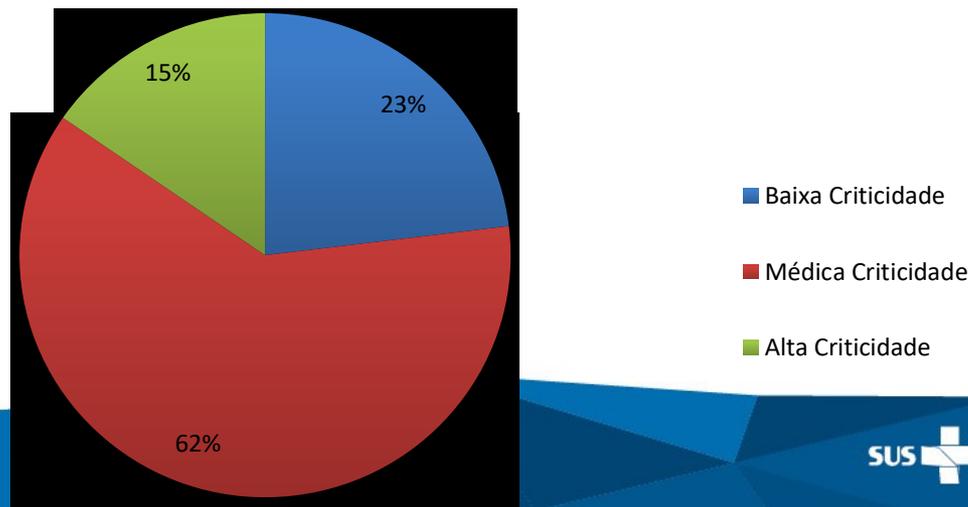


- Produtos Críticos
- Produtos de Alto Risco
- Produtos de Baixo Risco

Criticidade de Produtos Fabricados em Relação ao SUS baseado no POP-O-SNVS-015

Considerando o exposto no procedimento POP-O-SNVS-015, os estabelecimentos podem ser avaliados quanto a criticidade potencial da falta dos produtos no SUS, sendo esse risco derivado fundamentalmente da natureza do estabelecimento e dos produtos fabricados (Portaria 1.554/13: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde)

Criticidade de Produtos Fabricados em relação ao SUS



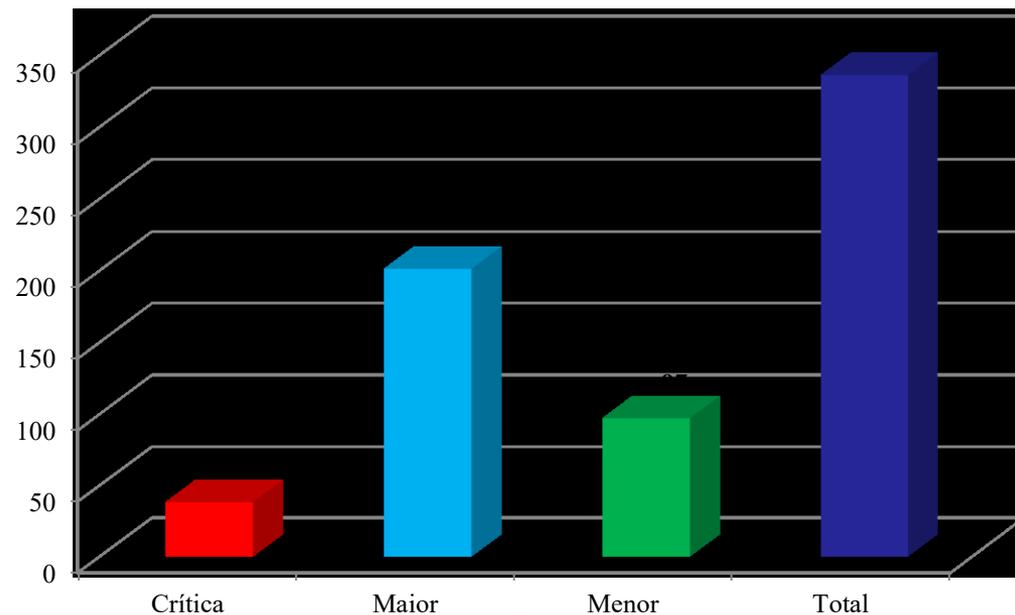
Quantidades de Inspeções realizadas entre o período de julho/2014 a julho/2017

Quantidade de Inspeções por Ano



Quantidade de não conformidades encontradas nos anos de julho/2014 a julho/2017 em fabricantes de medicamentos estéreis e de insumos que serão utilizados em medicamentos estéreis

Quantidade de Não Conformidades nos anos de julho/2014 a julho/2017 de acordo com o POP-O-SNVS014



Categorizando uma NC

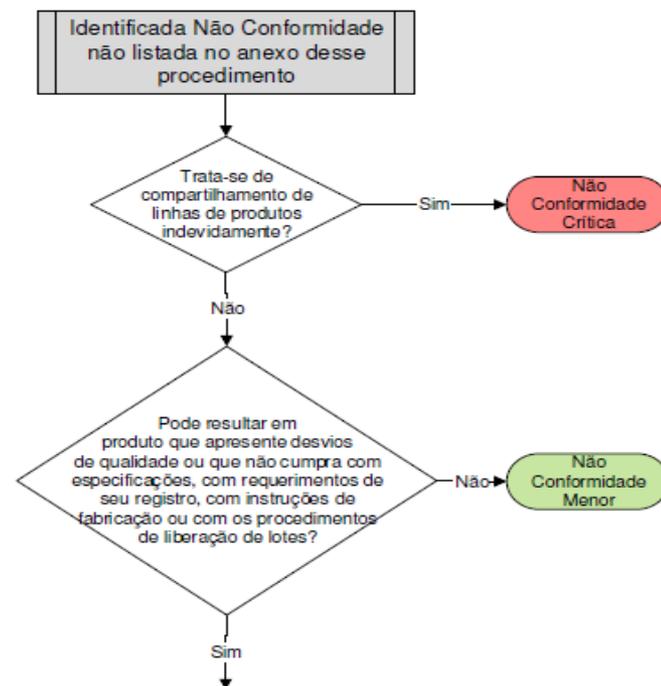
- ✓ 305 possíveis NC foram previamente categorizadas em menor, maior ou crítica (Anexo do POP SNVS-014)

- ✓ Casos omissos: árvore de decisão

ANEXO I – Categorização de Não Conformidades

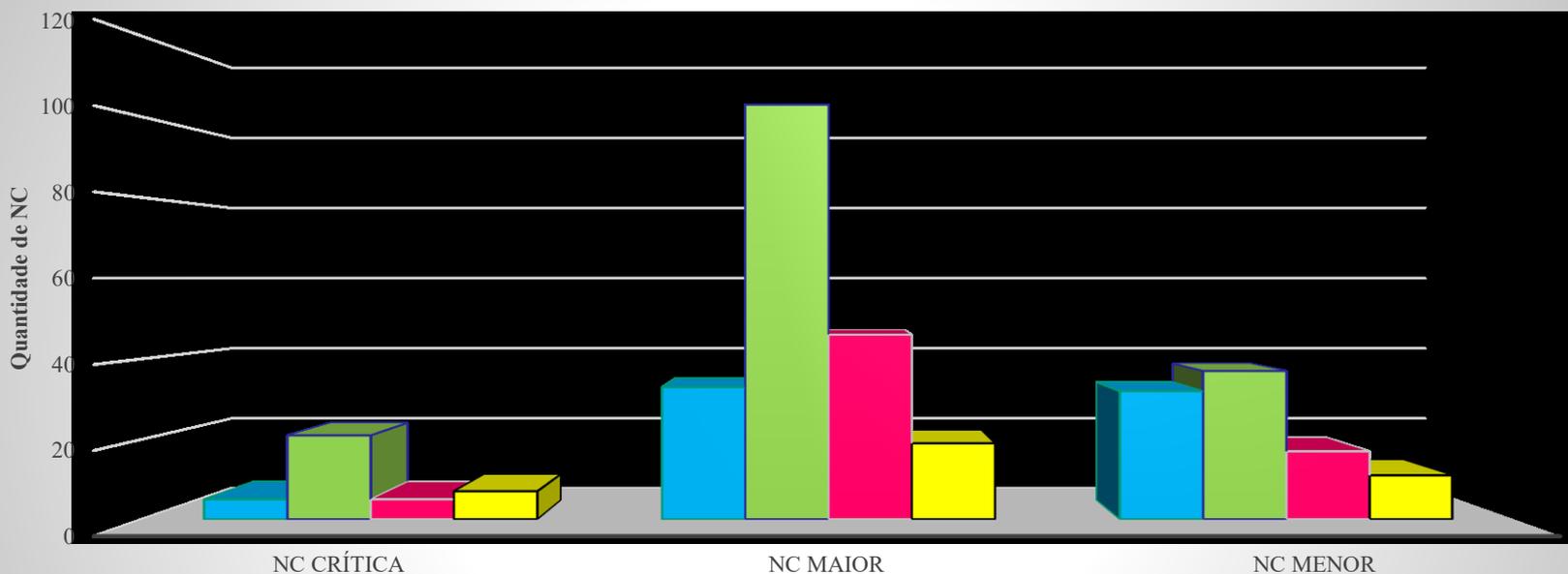
Não Conformidades Maiores, dependendo da situação, poderão ser recategorizadas como Críticas, sendo tais situações indicadas com uma seta (↑).

Em se tratando de produtos de baixo risco ou de processos de fabricação não complexos, as NCs descritas no Anexo como *Críticas* deverão ser recategorizadas como *Maior*. No entanto, deverá ser mantida a categorização *Crítica* quando se tratar de NCs de elevadíssimo risco, tais como fraude (falsificação de dados, documentos e produtos) adulteração (produção de medicamento ou insumo farmacêutico utilizando matérias-primas/processos diferente daqueles registrados junto a Anvisa), contaminação cruzada generalizada, segregação inadequada de produtos de alto risco, infestação ou condições não sanitárias e desvios generalizados que afetam múltiplos lotes.



Comparação das NCs entre o período de julho/2014 a julho/2017

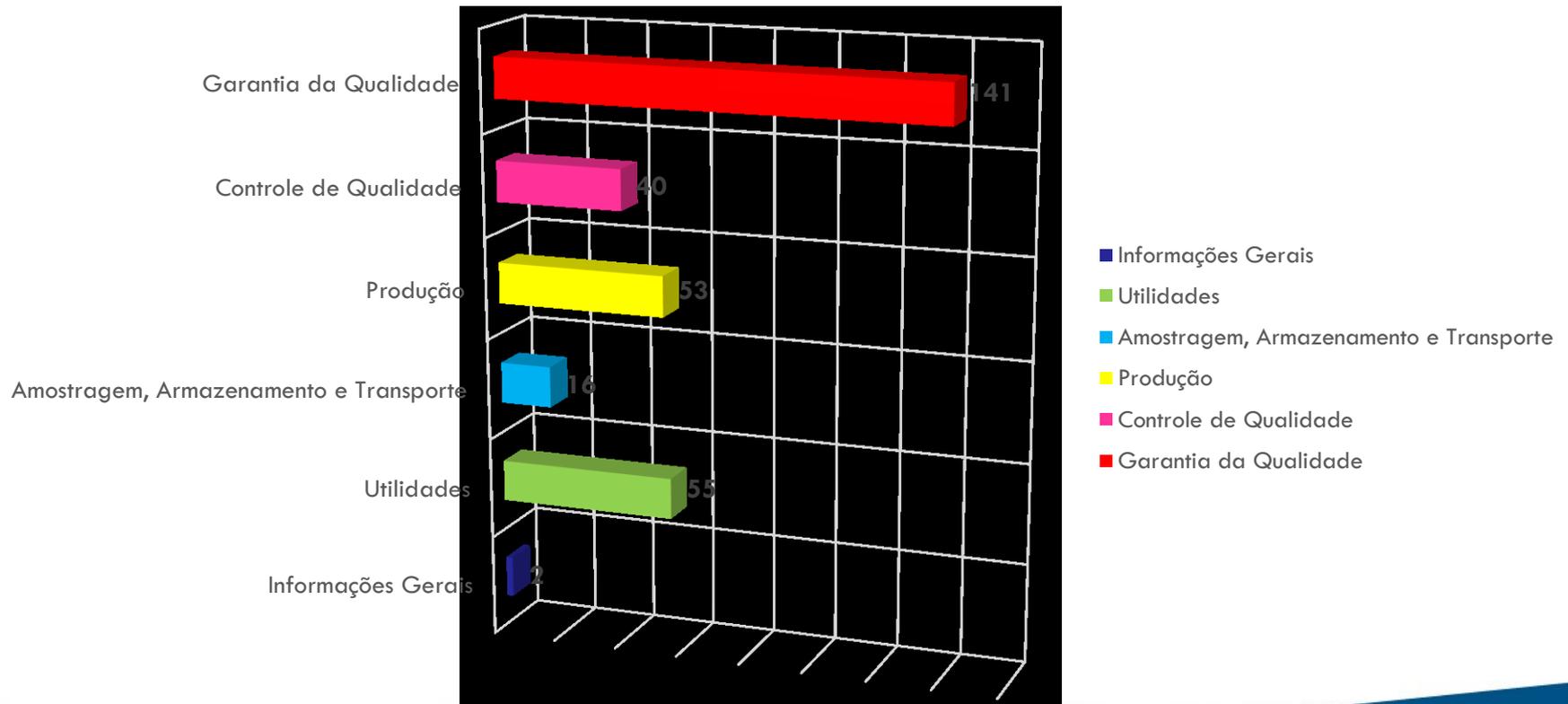
Comparação das Não Conformidades



	NC Crítica	NC Maior	NC Menor
2014	5	33	32
2015	21	103	37
2016	5	46	17
2017	7	19	11

Levantamento de Não Conformidades considerando o conteúdo mínimo do Relatório de Inspeção

Número de NC por Conteúdo Mínimo de Relatório de Inspeção



Itens de Garantia da Qualidade x Não Conformidades

VALIDAÇÃO DE PROCESSO

Processos Estéreis

- Alteração de equipamentos sem análise de risco e quando necessário revalidação do estudo.
- Inclusão ou Exclusão de filtros esterilizantes ou filtros clarificantes sem validação de processo.
- Ausência de plano de amostragem ou amostragem não representativa das etapas críticas do processo.
- O processo validado não é o processo executado na rotina.



31 NCs detectadas

Itens de Garantia da Qualidade x Não Conformidades

VALIDAÇÃO DE PROCESSO



-Media Fill

- Estudos que não desafiam a situação de “pior caso”;
- Não há o desafio com o número máximo de colaboradores;
- Não realização de intervenções durante o estudo;
- Critérios de aceitação e frequência de realização do estudo sem referência ;
- Utilização no estudo de equipamentos não-qualificados e calibrados ;
- Não contempla a etapa de manipulação no estudo;
- Não há procedimentos que contemplem a realização do *media fill*

Referências Regulatórias

RDC 17/2010: Art. 334. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação desses, utilizando meios de cultura.

§ 1º A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto.

§ 2º O processo de simulação deve imitar da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subsequentes.

§ 3º As condições de pior caso devem ser consideradas na simulação.

§ 4º A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos.

§ 5º O número de recipientes utilizados em uma simulação com meio de cultura deve ser suficiente para assegurar a confiabilidade da avaliação.

§ 6º Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto.

Itens de Garantia da Qualidade x Não Conformidades

Gerenciamento de Investigação de Desvios

- ❑ O gerenciamento de Investigação de Desvios não é efetivo
- ❑ Baixa capacidade de detectabilidade de desvios
- ❑ Ausência de implementação de ações corretivas e/ou ações preventivas para mitigar os riscos detectados
- ❑ Confusão entre correção e ação corretiva
- ❑ Ausência de investigação de desvios detectados
- ❑ Não realiza monitoramento das ações corretivas e/ou preventivas implementadas
- ❑ Repetição do mesmo desvio, sem definição da causa raiz
- ❑ Agrupamento de desvios detectados em diferentes dias e em diferentes locais



15 NCs detectadas

Referências Regulatórias

RDC 17/2010: Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado a fabricação de medicamentos deve assegurar que:

X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;

RDC 69/2014: Art. 13º *Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para investigar desvios de um lote do insumo farmacêutico ativo fora das especificações.*

Art. 14º *Todos os desvios devem ser documentados e explicados e os desvios críticos devem ser investigados.*

§ 1º *Deve ser feita uma avaliação criteriosa de desvios recorrentes.*

§ 2º *A investigação deve ser estendida a outros lotes do mesmo produto e a outros produtos que possam estar associados ao desvio, quando necessário.*

§ 3º *Deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação, o qual deve incluir as conclusões e as providências tomadas.*

§ 4º *Nenhum material deve ser liberado ou utilizado antes de conclusão satisfatória pela unidade da qualidade.*

Dúvidas



Referências Bibliográficas

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Resolução RDC nº 17, D.O.U. de 16 de abril de 2010;
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Resolução RDC nº 69, D.O.U. de 08 de dezembro de 2014;
3. Procedimento Operacional Padrão POP-O-SNVS-014 Categorização de Não Conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das Boas Práticas e determinação do risco regulatório, revisão 0 de 21 de julho de 2014.
4. Procedimento Operacional Padrão POP-O-SNVS-015 Planejamento de Inspeções para Verificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado, revisão 0 de 21 de julho de 2014.
5. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
6. www.anvisa.gov.br
7. www.fda.gov
8. <https://www.coolblue.com/blog/industry-insights/fdas-new-quality-metrics-guidance/>
9. HEALTH CANADA: HEALTH PRODUCTS AND FOOD BRANCH INSPECTORATE. Guide-0023 – Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations, 2012.
10. WHO, Technical Report Series No. 981, 2013: Guideline on Quality Risk Management.
11. ICH. Internacional Conference on Harmonisation. Q9: Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline.

Muito Obrigada pela Atenção!

Tatiana Oliveira da Silva
Núcleo de Vigilância de Medicamentos
Contato: vsmps@prefeitura.sp.gov.br



Coordenação de Vigilância em Saúde
Rua Santa Isabel, 181
Vila Buarque
telefone: 3397- 8280
São Paulo – SP
CEP: 01221-010

www.prefeitura.sp.gov.br/covisa

