

	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 1/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

## 1. INTRODUÇÃO

A garantia da segurança, eficácia e qualidade de produtos sujeitos a controle sanitário é uma preocupação constante dos serviços de vigilância sanitária.

De forma a aperfeiçoar o monitoramento da qualidade, segurança e eficácia de tais produtos, tem-se tornado cada vez mais comum à aplicação de metodologias de avaliação de risco na condução de inspeções.

Durante a inspeção em estabelecimentos fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos, os desvios das diretrizes das Boas Práticas de Fabricação (BPF) são registrados pelo inspetor nos relatórios de inspeção.

A avaliação do risco e da quantidade de não conformidades identificadas em inspeção deve ser considerada como estratégia para harmonizar a classificação de estabelecimentos em Satisfatória, Exigência ou Insatisfatória.

Para fins planejamento de inspeções, a categorização das não conformidades também permite o agrupamento de estabelecimentos de acordo com seus riscos regulatórios, ou seja, de acordo com grau de atendimento das Boas Práticas de Fabricação.

A atribuição de uma classificação Insatisfatória pode acarretar a adoção de medidas administrativas, incluindo a suspensão temporária de fabricação/ comercialização de produtos ou mesmo o cancelamento da Licença Sanitária, Autorização de Funcionamento do Estabelecimento (AFE) ou Certificado de Boas Práticas.

## 2. OBJETIVO

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.

Uniformizar a atribuição das categorizações de risco das Não Conformidades identificadas em inspeções sanitárias realizadas pelos entes do SNVS.

Classificar os estabelecimentos quanto ao cumprimento das BPF de acordo com a quantidade e o risco das não conformidades identificadas.

Criar uma sistemática de agrupamento de estabelecimentos de acordo com o grau de cumprimento das BPF, para fins de planejamento de inspeções baseado em risco.

CÓPIA INFORMATIVA VÁLIDA POR 24 HORAS APÓS IMPRESSÃO. A  
INUTILIZAÇÃO É RESPONSABILIDADE DO USUÁRIO.

	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 2/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

Adotar as recomendações e os conceitos de BPF descritos nos guias da OMS e outros documentos relevantes, que utilizam a metodologia de avaliação de risco como ferramenta para realização de inspeção.

### **3. ABRANGÊNCIA**

Aplicável a todos os entes do SNVS que realizam inspeções para a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos.

Este procedimento abrange todos os produtos, incluindo biológicos, homeopáticos e radiofármacos. Exclui-se deste procedimento os gases medicinais.

### **4. REFERÊNCIAS**

- ANVISA/MS; Resolução - RDC N<sup>o</sup> 57, de 19 de novembro de 2012. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por culturas de células/fermentação, acrescenta o art. 1<sup>o</sup> - B e Anexo III à Resolução - RDC n<sup>o</sup> 249, de 13 de setembro de 2005 e dá outras providências.
- ANVISA/MS; Resolução RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- ANVISA/MS; Resolução RDC N.º 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.
- ANVISA/MS; Resolução RDC N.º. 249, de 13 de setembro de 2005. Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
- ANVISA/MS; Resolução RDC N.º. 63, de 18 de dezembro de 2009, que estabelece os requisitos mínimos a serem observados na fabricação de radiofármacos,

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 3/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

que deve cumprir com as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos e também com os princípios básicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos.

- HEALTH CANADA: HEALTH PRODUCTS AND FOOD BRANCH INSPECTORATE. Guide-0023 – Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations, 2012.

- WHO, Technical Report Series No. 981, 2013: Guideline on Quality Risk Management.

## 5. DEFINIÇÕES

Para melhor entendimento deste procedimento aplicam-se as seguintes definições:

- Estabelecimento em Exigência: estabelecimento no qual foram detectadas, quando da realização de inspeção, não conformidades categorizadas como menores e/ou um número reduzido de NC categorizadas como maiores, com baixa probabilidade de agravo à saúde da população.
- Estabelecimento Insatisfatório: estabelecimento no qual foram detectadas, quando da realização de inspeção, não conformidades categorizadas como maiores e/ou críticas, com alta probabilidade de agravo à saúde da população. São também classificados como estabelecimentos insatisfatórios os que apresentem recorrência de não conformidades menores e/ou maiores ou falha na execução dos planos de ações corretivas propostos.
- Estabelecimento Satisfatório: estabelecimento no qual foram detectadas, quando da realização de inspeção, um número reduzido de não conformidades categorizadas como menores, sem probabilidade de agravo à saúde da população.
- Não Conformidade: 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".

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 4/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

- Não Conformidade Crítica: Não Conformidade 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: Não Conformidade que possa resultar na fabricação de um produto que não seja compatível com os atributos críticos de seu registro.
- Não Conformidade Menor: Não Conformidade que não possa ser categorizada como Crítica ou Maior, mas que seja um desvio das Boas Práticas de Fabricação.
- Processo de fabricação complexo: Processo em que mesmo um sutil desvio no controle dos parâmetros possa resultar em um produto não uniforme ou um produto que não preencha os requisitos de suas especificações. Por exemplo, mistura ou granulação de pó para formas sólidas de baixa dosagem ou baixo índice terapêutico, produtos de ação prolongada ou de ação tardia, processos de fabricação de estéreis ou de certos biológicos. Em se tratando de insumos farmacêuticos, devem-se considerar processos em que são empregadas tecnologias mais avançada como nanotecnologia ou processos em que há necessidade de formação ou separação de moléculas com centros quirais definidos ou há a possibilidade de formação de impurezas (químicas ou físicas) altamente tóxicas, sendo, portanto necessários controles mais rígidos ou equipamentos mais complexos.
- Produto: Abrange medicamentos e insumos farmacêuticos.
- Produto Crítico: Produto que possui janela terapêutica estreita, alta toxicidade ou indicação terapêutica significativa, tais como os medicamentos utilizados em terapias responsáveis pela manutenção da vida.
- Produto de alto risco: Produto que em baixos níveis de concentração pode oferecer elevado risco à saúde. Tais produtos oferecem risco ao usuário mesmo

CÓPIA INFORMATIVA VÁLIDA POR 24 HORAS APÓS IMPRESSÃO. A INUTILIZAÇÃO É RESPONSABILIDADE DO USUÁRIO.

	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 5/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

quando presentes na forma de traços provenientes de contaminação cruzada. Exemplos: penicilínicos, cefalosporínicos, carbapenêmicos, citotóxicos, preparações biológicas com microrganismos vivos e certos produtos hormonais.

- Produto de baixo risco: Produto não classificado como Críticos ou de Alto Risco.

## 6. SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

- Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- **BPF: Boas Práticas de Fabricação.**
- **CBPF: Certificado de Boas Práticas de Fabricação.**
- **CQ: Controle de Qualidade.**
- **GQ: Garantia da Qualidade.**
- **NC: Não Conformidade.**
- **RDC: Resolução da Diretoria Colegiada.**
- SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.
- Visa: Órgão de vigilância sanitária Estadual, Municipal ou do Distrito Federal.

## 7. RESPONSABILIDADES

A correta aplicação deste procedimento é de responsabilidade dos gestores da Anvisa e da Visa que executam atividades de inspeção sanitária para verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos.

Cada autoridade do SNVS deve incorporar esta ferramenta de análise de risco em seus procedimentos internos de planejamento e execução de inspeções.

## 8. PRINCIPAIS PASSOS

### 8.1. Avaliação de risco durante a inspeção

A equipe de inspeção deve seguir os procedimentos estabelecidos no âmbito do SNVS. Portanto, deve conduzir uma análise de potenciais riscos associados a cada NC, de forma a avaliar os seus impactos para a segurança, eficácia e qualidade do produto.

CÓPIA INFORMATIVA VÁLIDA POR 24 HORAS APÓS IMPRESSÃO. A INUTILIZAÇÃO É RESPONSABILIDADE DO USUÁRIO.

	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 6/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

## 8.2. Descrevendo uma NC

Quando uma NC é identificada, a equipe de inspeção deverá apontar de forma concisa e clara:

- A norma vigente e o requisito (artigo ou item) específico que não foi cumprido ou adequadamente cumprido;
- O porquê do requisito específico não ter sido cumprido;

A descrição da NC deve ser realizada utilizando as palavras do critério de avaliação não atendido (artigo ou item de uma norma, seja ela RDC, Lei, Decreto etc.) e ser autoexplicativa e relacionada com o assunto.

As NCs devem ser subsidiadas com a:

- Identificação da evidência (por exemplo, registro, procedimento, entrevista ou observação visual);
- Extensão da NC (por exemplo, áreas impactadas e números de registros/lotes envolvidos) e o que exatamente foi encontrado ou não encontrado, com exemplo(s).

Devem ser contabilizadas como uma única NC situações em que ocorram múltiplos descumprimentos de um mesmo artigo/item do instrumento legal aplicável.

Entretanto, quando um só artigo/item abranger mais de um requisito de BPF, deverão ser contabilizadas tantas NC para quantos forem os requisitos descumpridos.

Quando uma NC for identificada previamente pelo estabelecimento inspecionado, como por exemplo, durante uma auditoria interna, os inspetores podem descrever o fato no relatório de inspeção, mas devem abster-se de apontar tal fato como uma NC, desde que:

- A NC identificada tenha sido devidamente registrada pelo estabelecimento inspecionado;
- Exista um plano de ação adequado, e que inclua as ações corretivas necessárias;

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 7/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

- O calendário definido para a adoção das ações corretivas planejadas seja respeitado e seja consistente com o significado da NC e a natureza das ações planejadas; e
- O estabelecimento tenha um processo definido para avaliar a eficácia das ações corretivas adotadas.

Se houver evidência de que as etapas listadas acima não tenham sido atendidas ou não tenham sido eficazes, então uma NC deve ser descrita no relatório de inspeção.

### **8.3. Classificação de risco da NC**

A avaliação para atribuir a classificação de risco da NC deve levar em conta o descumprimento das BPF, a natureza e a extensão da NC, além do risco associado ao produto impactado. Os seguintes princípios devem ser considerados para classificação:

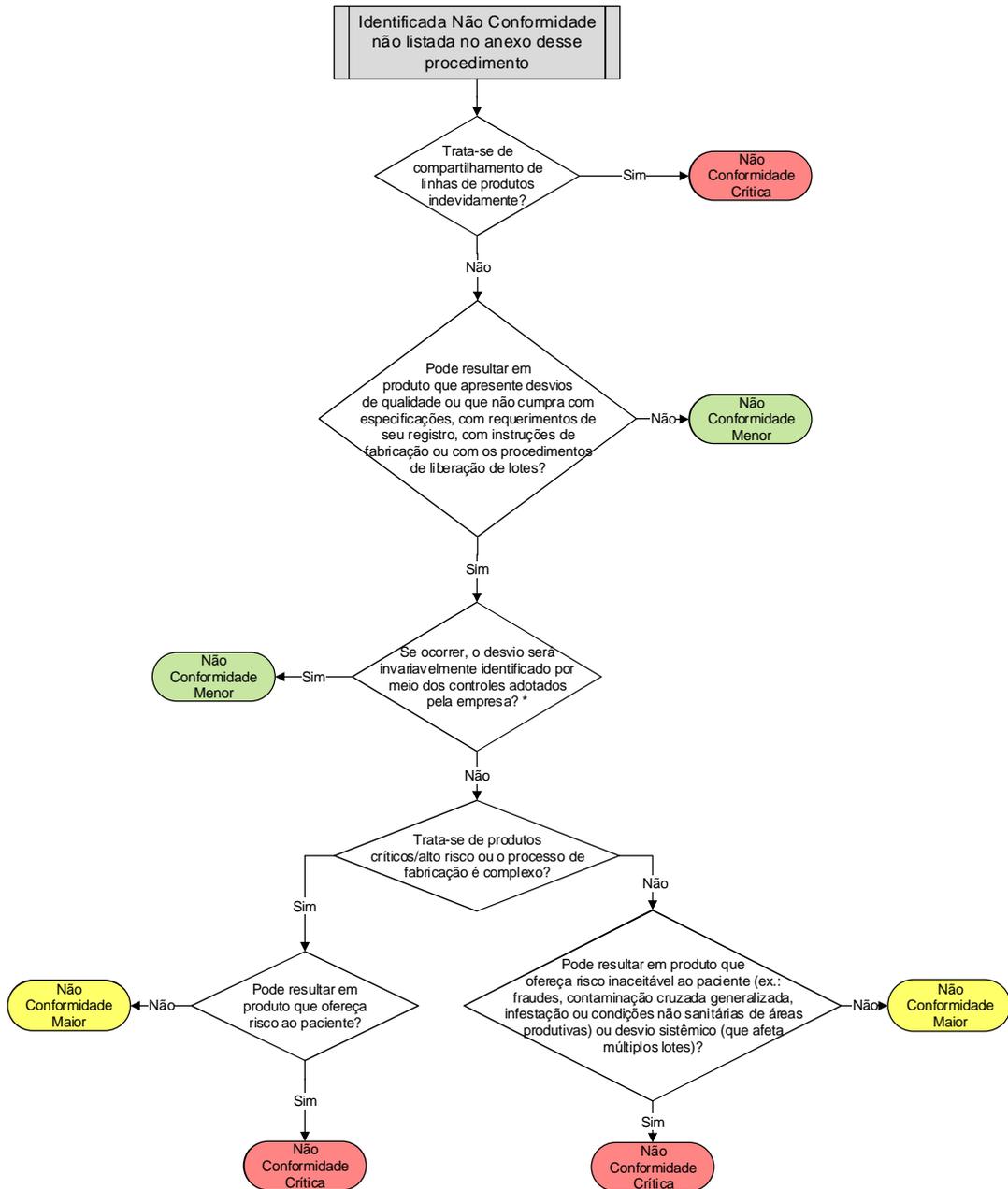
- O compartilhamento indevido de linhas de produtos é uma falha crítica, e deve ser considerada como risco máximo (NC crítica);
- NC que não resulte em produto com desvios de qualidade deve ser considerada menor, tais como aquelas que não impactem no cumprimento das especificações do produto, requerimentos de registro, instruções de fabricação ou nos procedimentos de liberação de lotes;
- A gravidade das NCs identificadas e as condições que conduzem aos erros e a capacidade do estabelecimento em detectar possíveis desvios;
- O risco será atribuído de acordo com o número de ocorrências e com a natureza da mesma NC. Dessa forma, NC sistemáticas devem ser consideradas mais graves que as pontuais;
- NCs Maiores que se apresentem de forma recorrente podem ser avaliadas como Críticas desde que devidamente justificado no texto do relatório;
- Quando apenas produtos de baixo risco estão envolvidos, uma eventual NC identificada não deve ser categorizada como Crítica. Para estes produtos, as NC descritas no Anexo I como Críticas deverão ser recategorizadas como Maiores. Entretanto, em situações extremas, como fraude (falsificação de dados, de

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 8/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

documentos e de produtos), adulteração (produção de medicamento utilizando matérias-primas/processos diferente daqueles registrados junto à Anvisa), evidência de contaminação cruzada generalizada, segregação inadequada de produtos de alto risco, infestação ou condições não sanitárias e desvios generalizados (que afetam múltiplos lotes).

Para facilitar a classificação das NCs identificadas durante uma inspeção sanitária, este procedimento traz um anexo em que são elencadas diversas NCs e suas respectivas classificações. Nos casos omissos, a classificação deverá ser feita pela própria equipe inspetora, que deve ser guiada pelas diretrizes apresentadas na figura 1.

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 9/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				



\* Quando os referidos controles forem amostrais, não deve ser considerado que a empresa é capaz de identificar invariavelmente o desvio. Exemplos de amostragens que não podem ser enquadradas neste item são as atividades de monitoramento ambiental, controle em processo que não abrange 100% das unidades do lote fabricado e análises em amostras de lotes para liberação final.

**Figura 1.** Categorização das NCs identificadas em inspeções sanitárias, conforme risco inerente.

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 10/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

#### **8.4. Classificação do estabelecimento quanto ao cumprimento das BPF em função das NCs identificadas**

Na conclusão do relatório de inspeção devem ser consideradas as classificações abaixo:

##### **SATISFATÓRIA:**

- Quando não são identificadas NC;
- Quando são identificadas 5 ou menos NC Menores.

Nota: Se as ações corretivas forem completamente implementadas durante o período da inspeção, o estabelecimento poderá ser classificado como Satisfatório, mas mantendo-se o enquadramento do grupo descrito na figura 2. Se, na opinião do inspetor os produtos resultantes apresentam um risco significativo para a saúde, podem ser iniciadas ações de investigação.

##### **EXIGÊNCIA:**

- Quando são identificadas 5 ou menos NC Maiores;
- Quando são identificadas mais de 5 NC Menores.

Nota: Devem ser tomadas as medidas administrativas cabíveis, incluindo a possibilidade de reclassificação do estabelecimento, quando do descumprimento dos planos de ações corretivas nos prazos acordados ou nos prazos requeridos pela legislação sanitária.

##### **INSATISFATÓRIO:**

- Uma ou mais NC críticas;
- Quando são identificadas mais de 5 NC Maiores;
- Falha em adotar as ações corretivas propostas nos planos de adequação elaborados em decorrência de inspeção sanitária;
- Recorrência da mesma NC Maior em duas inspeções consecutivas;
- Recorrência das mesmas duas NCs Menores em três inspeções consecutivas;

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 11/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

O fluxograma para a classificação do estabelecimento é dado na Figura 2, a qual também é utilizada para a obtenção do risco regulatório (grupo 1, 2 e 3) conforme descrito no item 8.5.

### **9. 8.5 Agrupamento de estabelecimentos de acordo com o risco regulatório**

A equipe de inspeção deverá classificar o risco regulatório do estabelecimento de acordo com o grau de atendimento à legislação vigente de BPF conforme fluxograma definido na figura 2.

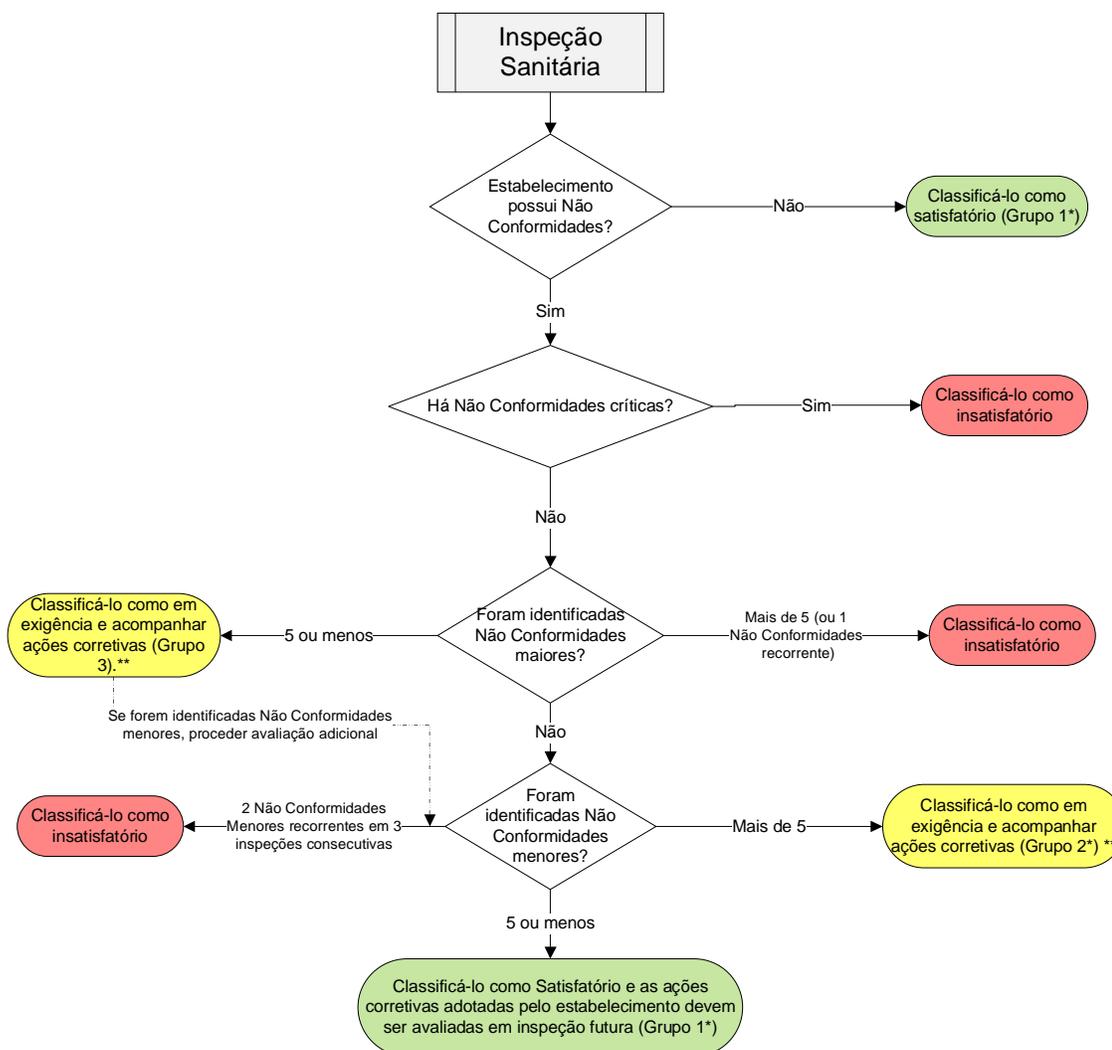
A definição dos grupos é apresentada abaixo.

**Grupo 1** - Na inspeção foram identificadas 5 ou menos NC Menores e nenhuma Maior ou Crítica. Nos casos em que o estabelecimento tenha sido inspecionado novamente devido a resultado Insatisfatório em inspeção anterior, tal estabelecimento deve obrigatoriamente ser classificado como Grupo 3.

**Grupo 2** - Na inspeção foram identificadas mais de 5 NC menores e nenhuma maior ou crítica. As devidas ações corretivas podem ter sido adotadas completamente durante a própria inspeção ou posteriormente por meio de cumprimento de exigência. Nos casos em que o estabelecimento tenha sido inspecionado novamente, devido a resultado Insatisfatório em inspeção anterior, tal estabelecimento deve obrigatoriamente ser classificado como Grupo 3.

**Grupo 3** – Na inspeção foram identificadas NC menores e no máximo 5 maiores, porém nenhuma crítica. As devidas ações corretivas podem ter sido adotadas completamente durante a própria inspeção ou posteriormente por meio de cumprimento de exigência. Estabelecimento que tenha sido inspecionado novamente devido a resultado insatisfatório em inspeção anterior, deve ser classificado como Grupo 3.

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	<b>Número: POP-O-SNVS-014</b>	<b>Revisão: 0</b>	<b>Página: 12/13</b>	<b>Vigência: 21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				



\* Nos casos em que o estabelecimento tenha sido inspecionado novamente, devido a resultado de insatisfatório em inspeção prévia, tal estabelecimento deve obrigatoriamente ser classificado como Grupo 3.

\*\* Se as ações corretivas forem completamente implementadas durante o período da inspeção, o estabelecimento poderá ser classificado como Satisfatório, mas mantendo-se o enquadramento do grupo.

**Figura 2.** Classificação de estabelecimentos quanto às Boas Práticas e ao Risco Regulatório.

## 9. RECURSOS NECESSÁRIOS

Os recursos necessários à execução e manutenção das atividades descritas neste procedimento são descritos abaixo:

- Microcomputador;

CÓPIA INFORMATIVA VÁLIDA POR 24 HORAS APÓS IMPRESSÃO. A INUTILIZAÇÃO É RESPONSABILIDADE DO USUÁRIO.

<b>SNVS</b>	<b>Sistema Nacional de Vigilância Sanitária</b>			
	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>			
	Número: <b>POP-O-SNVS-014</b>	Revisão: <b>0</b>	Página: <b>13/13</b>	Vigência: <b>21/07/2014</b>
<b>Título: Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.</b>				

- Impressora;
- Material de escritório.

## **10. DESVIOS E AÇÕES NECESSÁRIAS**

Qualquer intercorrência ou dificuldade encontrada durante o processo de trabalho deve ser imediatamente comunicado aos seus superiores ou respectivos substitutos para que sejam providenciadas as ações pertinentes ao caso.

## **11. ANEXOS**

Anexo I – Categorização de Não Conformidades.

## **12. HISTÓRICO DE REVISÃO**

<b>Nº. da Revisão</b>	<b>Item</b>	<b>Alterações</b>
0	N/A	Emissão Inicial.