

VOTO Nº 173/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.918326/2022-50

Processo Datavisa nº 25351.573126/2017-04

Expediente nº 3142654/21-6

Expedientes do recurso: 4629429/22-1, 4629511/22-9, 4629395/22-9

Empresa: HISAMITSU FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

CNPJ: 49.383.250/0001-47

Analisa interesse da Anvisa na retirada de efeito suspensivo atribuído automaticamente aos recursos administrativos de expedientes 4629429/22-1, 4629511/22-9, 4629395/22-9.

Área responsável: Gerência Geral de Fiscalização -GGFIS

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. RELATÓRIO E ANÁLISE

1. Trata-se de análise de recomendação feita pela Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos – COIME/GIMED/GGFIS (2063998) de retirada de efeito suspensivo atribuído automaticamente aos expedientes dos recursos nº 4629429/22-1, 4629511/22-9, 4629395/22-9, em face das publicações abaixo, após inspeção *in loco* na empresa Hisamitsu Farmacêutica do Brasil Ltda., CNPJ 49.383.250/0001-47, localizada em Manaus/AM, para verificação de certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, realizada no período de 27/06/2022 a 01/07/2022, durante a qual foram identificadas diversas não conformidades em desacordo com o estabelecido na RDC 658/2022, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, para as quais não foram apresentadas ações corretivas que pudesse garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e a qualidade dos produtos fabricados:
 - Resolução - RE nº2.385, de 18 de julho de 2022, publicada no D.O.U em 19 de julho de 2022, que determinou como medida preventiva a suspensão da fabricação.
 - Resolução - RE nº2.466, de 29 de julho de 2022, publicada no D.O.U em 01 de agosto de 2022, que cancelou a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da empresa para as linhas de líquidos não estéreis.
 - Resolução - RE nº2.467 de 29 de julho de 2022, publicada no D.O.U em 01 de agosto de 2022, que cancelou as Certificações de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da empresa para as linhas de sólidos e semissólidos não estéreis.
2. Conforme verificado acima, em um primeiro momento, a Coordenação de Inspeção e

Fiscalização Sanitária de Medicamentos (COIME), decidiu apenas pela suspensão da fabricação dos medicamentos fabricados no referido sítio fabril, em razão da incerteza de um possível desabastecimento de mercado caso fosse determinado o recolhimento. Posteriormente, foram cancelados os certificados de Boas Práticas de Fabricação da empresa para as linhas de líquidos, sólidos e semissólidos não estéreis.

3. Quando da avaliação das áreas e documentos durante a inspeção, foi evidenciado que a empresa não cumpria com as Boas Práticas de Fabricação, estando, portanto, em desacordo com o art. 10 da RDC nº 497/2021; descumprimento dos artigos 10, 319, 48, 198, 165, 119 (parágrafo primeiro), 17, 30, 79, 71, 148 (inciso I), 215, 103, 37, 105, 148 (inciso VI), 299 e 235 da RDC nº 658/2022 e arts. 43 e 61 da IN nº 138/2022.
4. Registro que no relatório de inspeção constam detalhados todos os motivos de cancelamento da Certificação. Por ser extenso e contar com 43 páginas, não irei descrevê-lo em sua completude, mas transcrevo as considerações finais/avaliações de riscos:

Segundo a análise do plano de ação, não foi aceita a justificativa da empresa para não adoção das ações sanitárias padronizadas. A Hisamitsu alega que os produtos por ela fabricados têm baixo risco, que são registrados raros casos de desvios, reclamações e reações adversas, que a empresa possui um histórico positivo de inspeções ao longo dos anos e que uma suspensão da fabricação poderá causar desabastecimento de mercado. No entanto, optou-se pela adoção da ação sanitária padronizada de suspensão de fabricação pelos motivos elencados abaixo:

1. Área de impermeabilização dos adesivos no plano de ação enviado pela empresa não foi descrito como será feita a minimização do fato da área ter comunicação com almoxarifado. Não obstante, há falta de comprovante que o novo filtro HEPA instalado esteja inserido nas atividades de manutenção de rotina. Também não houve avaliação do impacto da presença dos purificadores nessa sala e não há a descrição do procedimento de limpeza desses equipamentos. Ademais, não é possível constatar a presença de um cronograma aprovado e plausível (quanto aos prazos) da reforma que será realizada nesse local, além de não haver documentação sobre a avaliação da qualificação da empresa responsável pela reforma. Por último, a empresa Hisamitsu não realizou avaliação do desvio de qualidade do produto fabricado. A equipe inspetora julga que, até que sejam apresentados elementos robustos de execução das melhorias e de um cronograma confiável para execução das implementações, a área não poderá ser utilizada, prevalecendo a necessidade de suspensão de fabricação dos produtos, interdição dos lotes e materiais.

2. Área produtiva – Não foi apresentada qualquer avaliação sobre o impacto das observações registradas na qualidade dos produtos que ali estavam sendo fabricados. A empresa também não citou qualquer comentário sobre os valores de diferencial de pressão encontrados, não informando sobre a realização de manutenção nos equipamentos. Ainda, a demarcação dos pisos na área fabril não reflete em maior segurança à contaminação cruzada, uma vez que as áreas são sobrepostas. Sobre a instalação do sistema on-line para monitoramento dos valores de temperatura e diferencial de pressão, a empresa não apresentou um cronograma aprovado pela garantia de qualidade o qual possa ser avaliado quanto à plausibilidade das ações e datas estabelecidas para sua execução. Nenhuma ação foi tomada com relação ao tempo de sujo dos equipamentos (não houve citação do fato na resposta do plano de ação). A equipe inspetora julga que as atividades de fabricação deverão permanecer suspensas até a todas as deficiências apontadas sejam avaliadas e corrigidas pela empresa.

3. Controle de qualidade – As planilhas de Excel ainda não foram validadas. A previsão para sua validação é apenas para fim de 2023, prazo considerado como inadequado pela equipe inspetora frente à criticidade do ponto, em especial às planilhas utilizadas para fins de cálculos dos cromatogramas. O prazo para instalação do Lab Solution que irá automatizar os cálculos cromatográficos não foi estabelecido pela empresa. A equipe inspetora entende que a ação sanitária padronizada de suspensão de fabricação deverá ser publicada até que ao menos seja validada a planilha de Excel relacionada os cálculos ou seja implementada a instalação do Lab Solution.

4. Utilidades – Não foram apresentadas evidências de ações corretivas pela empresa, para as questões envolvendo o vazamento de água nas máquinas de tratamento de ar. Ainda, sobre a área de recebimento do almoxarifado, que possui fornecimento de ar comprimido para limpeza dos materiais por meio de mangueira sem pistola de ar, a empresa também não apresentou informações sobre a correção do ponto. Como o sistema de ar envolve todas as atividades de fabricação, a equipe inspetora julga pertinente a manutenção da suspensão de fabricação até que os problemas sejam sanados. Observa-se que há outras não conformidades para as quais a equipe de inspeção aceitou o cronograma para realização das adequações e que houve apontamento para verificação em uma próxima inspeção na empresa.
5. Em 30/08/2022, a recorrente peticionou os recursos administrativos expedientes nº 4629429/22-1, 4629511/22-9, 4629395/22-9.
 6. Em seus recursos, a empresa alega ter implementado diversas ações corretivas, as quais em seu entendimento, teriam sido suficientes para cessar as irregularidades apontadas durante inspeção sanitária, solicitando, portanto, a reconsideração da decisão que culminou no cancelamento da Certificação de Boas Práticas e Fabricação de Medicamentos, bem como a reconsideração da decisão de suspensão de fabricação da planta. Destaca também que possui um histórico positivo de inspeções ao longo dos anos.
 7. Em referência ao pedido de reconsideração das decisões emanadas pela RE 2.385 de 18/07/2022, que solicita que seja reconsiderada a decisão de suspensão de fabricação da planta, considero que não deve ser dado conhecimento ao recurso, tendo em vista sua intempestividade, dado que a publicação da referida RE se deu em 19/07/2022 e o presente recurso foi recebido em 30/08/2022, prazo este superior aos 30 dias, conforme estabelecido na RDC 266/20219.
 8. No tocante à solicitação de reconsideração do cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), publicado pela Resolução RE 2.467 de 29/07/2022, no DOU de 01/08/2022, a recorrente fundamenta seu pedido em ações que teriam sido implementadas após a publicação da RE supracitada, sustentando que tais ações seriam suficientes para fazer cessar as irregularidades apontadas no relatório de inspeção.
 9. Todavia, cumpre destacar que a Agência não pode se omitir diante dos achados resultantes da inspeção *in loco* realizada, sendo a medida adotada justificada pela ausência das Boas Práticas de Fabricação e padronizada no Procedimento Operacional Padrão de categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório (POP-O-SNVS-014).
 10. Nesse contexto, cabe à empresa tomar as medidas adequadas frente às não conformidades identificadas durante a inspeção, enviando seu plano de ação para avaliação da Agência.
 11. Ressalta-se que no caso ora em análise, a equipe de inspeção aceitou o cronograma apresentado pela empresa para realização das adequações. Além disso, houve apontamento para verificação em uma próxima inspeção na empresa.
 12. Portanto, para que ocorra a avaliação das diversas ações corretivas implementadas, é necessária a avaliação *in loco* pela autoridade sanitária, o que será feito mediante nova inspeção sanitária a ser agendada levando em consideração o cronograma contendo a finalização das ações.
 13. Assim, verifica-se que a ocorrência de nova inspeção também está vinculada à

- conclusão das ações corretivas que estão sendo implementadas pela empresa.
14. Adicionalmente, importante destacar que o art. 4º da RDC 497/2022, determina que a concessão de Certificação se condiciona à existência de parecer técnico que ateste que o estabelecimento atende aos requisitos técnicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem (BPDA) necessários à comercialização do produto, o que claramente não é caso, visto que o último relatório de inspeção não atesta que a empresa atende às BPF.
15. Em relação à alegação da empresa de possuir um histórico positivo de inspeções ao longo dos anos, esclareço que não é possível considerar situações de cumprimento das Boas Práticas em anos anteriores, pois este é um processo dinâmico, motivo pelo qual existem inspeções de rotina e também as inspeções investigativas, de forma a apurar desvios que possam ocorrer ao longo do tempo.

2. VOTO

Considerando que a ocorrência das diversas não conformidades identificadas durante inspeção sanitária impactam na qualidade dos medicamentos fabricados pela empresa, imprimindo risco sanitário à saúde da população, e que somente após nova inspeção técnica pela autoridade sanitária é que poderão ser adotadas novas medidas em relação às condições operacionais da empresa e de seus produtos, VOTO poracatar a sugestão da área técnica para que seja RETIRADO O EFEITO SUSPENSIVOdos recursos administrativos protocolados sob expedientes nº 24629429/22-1, 4629511/22-9, 4629395/22-9.

É o entendimento que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 11/10/2022, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2089779** e o código CRC **6715B72E**.