
INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (RIIFA_2022)

Período da revisão - 2022



Brasília, abril de 2023



ELABORAÇÃO

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200 CEP: 71.205-050 Brasília/DF

0800-642-9782

Brasília, março de 2021

Antônio Barra Torres

Diretor-Presidente

Ana Carolina Moreira Marino Araujo

Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Ihatanderson Alves da Silva

Gerente de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed)

Michelle Werneck de Oliviera

Coordenador de Inspeção e Fiscalização de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos (Coins)

REDAÇÃO/REVISÃO

Rosimeire Pereira Alves da Cruz

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária (Coins)

Thaila Coradassi de Almeida

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária (Coins)

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
1. APRESENTAÇÃO.....	4
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. CADASTRO DOS INSUMOS.....	6
4. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FARMOQUÍMICAS INTERNACIONAIS	6
4.1. Histórico	6
4.2. Petições de certificação de BPF de IFAs sintéticos em 2022	9
4.3. Inspeções realizadas.....	13
4.4. Cumprimento das boas práticas de fabricação	18
5. PROGRAMA DE INSPEÇÕES DE FABRICANTES DE IFAs.....	19
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
7. REFERÊNCIAS	22

Índice de Figuras

Figura 1. Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2010 a 2022.	6
Figura 2. Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano.	7
Figura 3. Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2010 a 2022.....	8
Figura 4. Porcentagem do número de empresas solicitadas certificações por país _2010 -2022.....	9
Figura 5. País de origem dos pedidos de certificação_2022.	9
Figura 6. Porcentagem do número de petições x país.....	10
Figura 7. Número de empresas novas por país_2022.	10
Figura 8. Porcentagem no número de empresas novas x país.	11
Figura 9. Empresas novas e decisão quanto à inspeção ou reliance_2020 a 2022	12
Figura 10. Número de inspeções com fins de certificação por ano_IFAs sintéticos.....	15
Figura 11. Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil_2010-2022	16
Figura 12. Inspeções por país_2010 a 2020.....	17
Figura 13. Inspeções por país_2021 a 2022.....	17
Figura 14 – Número de colaboradores das empresas_2022.....	17
Figura 15 - Tipo de equipamentos_2022	18
Figura 16 - Recuperação de solventes_2022.....	18
Figura 17. Resultado das inspeções_2022.	19
Figura 18. Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção.	19
Figura 19. Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs.....	20

Índice de Tabelas

Tabela 1. Empresas inspecionadas com fins de certificação_2022.....	13
---	----

1. APRESENTAÇÃO

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos - COINS apresenta o relatório referente às Inspeções Internacionais de IFAs (RIIFA_2022) envolvendo o período de 2010 a 2022. Não estão incluídos neste relatório os dados referentes a insumos farmacêuticos biológicos.

O ano de 2021 foi marcado pela pandemia da COVID-19, levando à realização de algumas inspeções internacionais de forma remota e ao início de certificações utilizando-se o mecanismo de “reliance”, possibilitadas pela publicação da RDC nº 362/20, que dispõe sobre os critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, atualmente atualizada pela RDC nº 672/2022. No ano de 2022, com a vacinação, as inspeções presenciais foram restabelecidas com os países diminuindo as restrições, exigindo basicamente exames PCR e certificação de vacinação na entrada, com exceção da China, que ainda manteve a exigência de 3 a 4 semanas de quarentena. Com isso nenhuma inspeção na China foi realizada.

Dessa forma, este relatório, no geral, apresenta a evolução do número de inspeções efetuadas em território internacional, com exceção da China, que permaneceu com restrições até o corrente ano. O relatório apresenta ainda as certificações decorrentes das inspeções, novas legislações e procedimentos relacionados implementados, que marcaram de forma significativa a atuação da Agência.

1. INTRODUÇÃO

A relevância do processo de inspeção e certificação internacional se dá pela necessidade de avaliação das plantas estrangeiras mediante a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), seguindo os mesmos requisitos adotados para avaliação das empresas localizadas em território nacional.

A fabricação de insumos farmacêuticos faz parte do início da cadeia para a obtenção de medicamentos. Nessa ótica, a Anvisa está constantemente gerando iniciativas e ações visando assegurar a qualidade dos medicamentos disponibilizados à população brasileira.

Nesse sentido foi estabelecido, a partir da publicação da Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005, o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos – IFAs, com as diretrizes que estabeleceram o controle sanitário dos insumos comercializados em todo território nacional. Esta Resolução estipula controle sanitário equivalente para IFAs nacionais e importados, com a inspeção de fabricantes internacionais de IFAs a partir desse marco regulatório.

Nesse relatório são demonstrados o desenvolvimento e a evolução do processo de inspeção internacional. O início das atividades ocorreu em outubro/2010, envolvendo a primeira e a segunda lista de insumos de registro obrigatório conforme as instruções da Resolução RDC nº 57/2009, IN nº 15/2009 e IN nº 03/2013. Este ciclo, envolvendo 30 IFAs, foi finalizado em 2019.

Adicionalmente, com os novos requerimentos estabelecidos pela RDC nº 359/2020, que institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), RDC nº 73/2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e RDC nº 753/2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares, existe a

necessidade de que todos os pós-registros com mudanças relacionadas ao IFA a partir de 01/08/2023 sejam vinculados ao CADIFA e condicionados a Certificado de Boas Práticas de Fabricação de IFA válido.

Em 2020 iniciou-se novo marco regulatório, com a publicação da RDC nº 362/2020, atualizada em relação à regra normativa pela RDC nº 672/2022, que dispõe sobre os critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, para todos os IFAs. Este novo marco regulatório é fruto das cooperações internacionais realizadas pela Anvisa nos últimos anos e direciona a realização das inspeções com foco no risco, de forma a otimizar tempo e recursos públicos. Com a RDC nº 672/2022, a Anvisa também passou a possibilitar, pelo mecanismo de “reliance” e avaliação de risco, a certificação utilizando relatório conclusivo de inspeção emitido por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa como equivalente com relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação de IFA.

As autoridades reconhecidas como equivalentes, conforme descrito acima são as seguintes:

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

Essas agências fazem parte do Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) - *International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)*. Em 2021 a Anvisa passou a integrar este grupo, que atua de forma articulada para a realização de inspeções e o compartilhamento de informações.

O objetivo deste relatório é demonstrar transparência relacionada ao processo de inspeção internacional e apresentar os avanços alcançados e a importância das inspeções para garantia da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos comercializados e utilizados no país.

O regulamento utilizado para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação é a RDC nº 654/2022, que atualizou a RDC nº 69/2014.

2. CADASTRO DOS INSUMOS

A RDC nº 637/2022, que revogou a RDC nº 30/2008, estabelece a obrigatoriedade de todas as empresas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à Anvisa todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Neste sentido a Agência tem constantemente divulgado e cobrado as empresas para que mantenham seus cadastros atualizados, visto que é uma obrigatoriedade nos termos da RDC nº 637/2022.

O banco de dados do cadastro é uma importante ferramenta para o planejamento das inspeções internacionais e para a identificação de insumos comercializados ou importados pelas empresas brasileiras.

Esse banco de dados é primordial para a avaliação de risco utilizada pela Anvisa para o programa de inspeções estabelecido pela RDC nº 672/2022, dessa forma, a Anvisa alerta ao Artigo 5º da norma “A empresa terá, a qualquer tempo, as opções de cancelamento de cadastro dos insumos farmacêuticos ativos, de alteração de informações constantes no cadastro, ou mesmo de cadastrar novos insumos, de modo que conste no seu cadastro junto à Anvisa, sempre de forma atualizada, apenas os insumos com os quais a empresa efetivamente trabalha.”

4. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FARMOQUÍMICAS INTERNACIONAIS

4.1. Histórico

De 2010 a 2022, foram recebidos 1746 pedidos de certificação (entre inclusões, concessões iniciais e renovações). Estes pedidos envolveram 304 farmoquímicas estrangeiras. Quando se verifica o número de petições protocoladas por ano (Figura 1), nota-se que em 2012 houve uma diminuição em aproximadamente 50% no número de petições, devido à maioria das empresas já terem solicitado os pedidos de certificação para os insumos da lista da IN nº 15/2009.

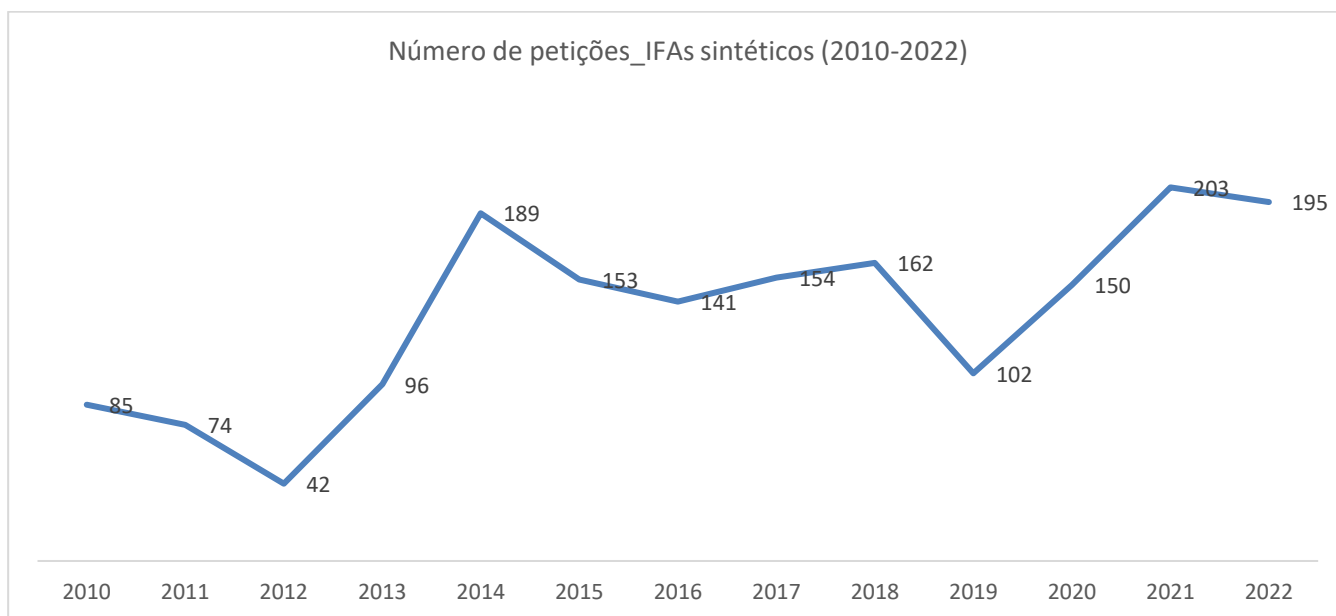


Figura 1. Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2010 a 2022.

O número de petições dobrou no ano de 2013 devido aos pedidos de renovação das certificações concedidas em 2011 e quadruplicou em 2014 em virtude das renovações de 2012 e da publicação da IN 03/13, já que a validade do certificado é de dois anos. Após esse período houve uma constância no número de certificações, referindo-se a praticamente somente renovações.

Com a publicação da RDC nº 362/20, que se tornou efetiva em agosto de 2020, o número de petições voltou a subir, contabilizando 1746 petições ao final do ano de 2022. Percebe-se que o incremento no número de petições desde 2019 foi interrompido apresentando uma estabilização em 2022 em relação a 2021.

Com esse perfil de pedidos de certificação pode-se concluir o fim do ciclo de inspeções relacionadas aos insumos das INs nº 15/2009 e 03/2013. Estes resultados podem ser visualizados na figura abaixo, onde percebe-se facilmente a redução de certificações iniciais e ficando quase que apenas renovações em até 2017.

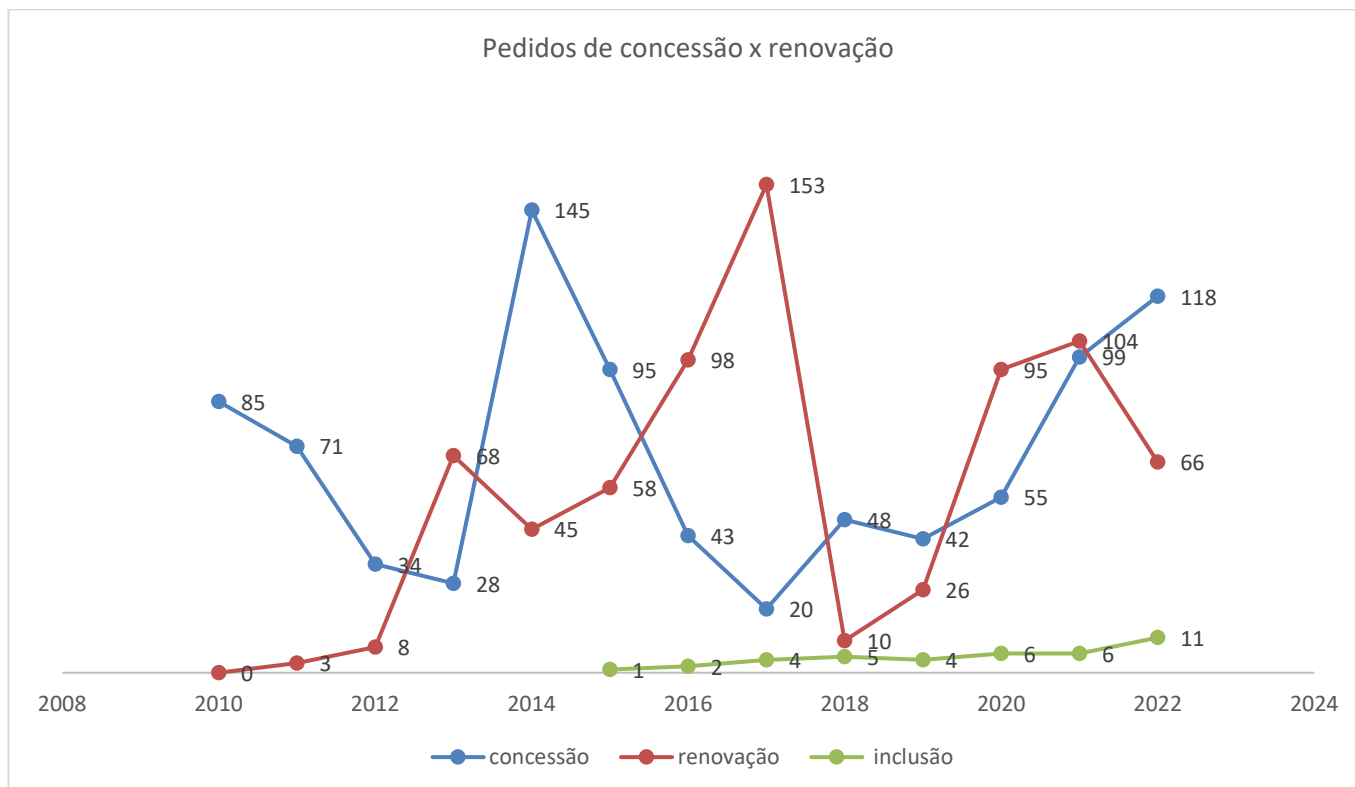


Figura 2. Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano.

A Figura 2 apresenta o número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano. Os picos de pedidos de concessão de certificação são coincidentes com as publicações das instruções normativas, em 2010 e 2014. Por outro lado, o pico de pedidos de renovação é inversamente oposto e coincidente à época de renovação, considerando que o certificado possui validade de dois anos. Posteriormente a 2014 o número de renovações só tem aumentado e de concessões diminuído mostrando estabilização no quadro de fornecedores das empresas brasileiras.

Com a publicação da RDC nº 362/2020 em 2020 (revogada pela RDC nº 672/2022), os pedidos de renovação se mantêm estabilizados até 2021 começando a diminuir em 2022 e os de concessão ainda estão em crescimento, lembrando que esta norma estabelece a necessidade de certificação para todos os IFAs, em consonância com o estabelecido pelas RDCs da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), RDC nº 359/2020, RDC nº 73/2016 e RDC nº 753/2022. Conforme esperado (RIIFA_2021), em 2022 o número de certificações ultrapassou o número de renovações. Dessa forma, a expectativa para 2024 é um aumento também substancial para o número de renovações. Cabe ressaltar que a RDC nº 497/2021, que dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação

de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem também trouxe exclusão do “solicitante” da minuta de certificação, assim os pedidos de certificação são por “empresa fabricante” e não mais por “empresa fabricante e solicitante” o que reduz o número de pedidos de certificação e renovação.

Um movimento interessante neste ano foi o incremento no número de inclusões (assunto: Inclusão de Insumos em Certificado de BPF Internacional vigente (mesma forma de obtenção e mesmas instalações inspecionadas). Apesar de um número pequeno, em 2022 quase dobrou em relação a 2021.

Outro indicador a ser monitorado, para melhor gerenciamento do planejamento de inspeções, é o número de pedidos de certificação contendo empresas novas, ou seja, nunca inspecionadas pela Anvisa.

Este indicador foi importante para o controle das inspeções nas empresas fabricantes dos insumos constantes nas instruções normativas, uma vez que houve a inexistência de pedidos de certificação para fabricantes novos, ou seja, nunca inspecionados até 2020. Isto indicou o fim do ciclo da IN nº 05/2019 e da IN nº 13/2013.

A Figura a seguir apresenta o número de fabricantes novos, por ano, constantes nos pedidos de certificação.

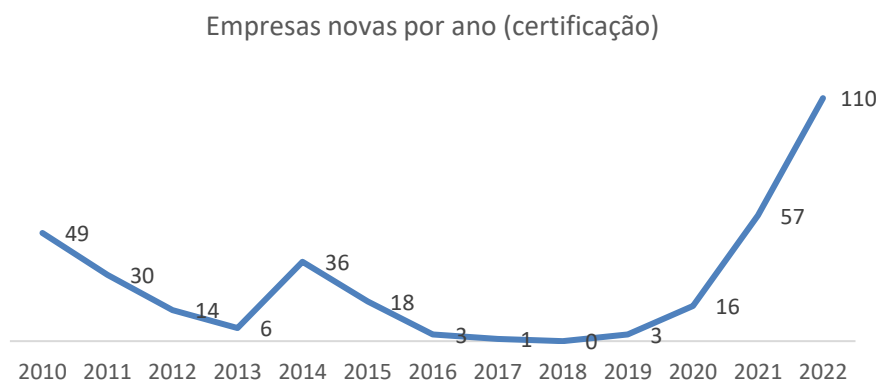


Figura 3. Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2010 a 2022.

Novamente, torna-se evidente o pico do número de empresas coincidir com o período logo após a publicação das instruções normativas, ou seja, após a publicação das normas, os pedidos de certificação continham empresas nunca inspecionadas, como esperado, e com o passar do tempo, os pedidos de certificação, mesmo para concessões, foram feitos para empresas já inspecionadas. Sendo o pico de pedidos de certificação da IN nº 05/2009 em 2010 e da IN nº 03/2013 em 2014. Com a publicação da RDC nº 362/2020 (atualizada pela RDC nº 672/2022), o número de empresas novas voltou a subir, sendo 16 já em 2020, 57 em 2021 e 110 em 2022.

Quanto à origem dos fabricantes dos insumos constantes nos pedidos de certificação, pode ser verificado que a grande maioria das petições é para empresas localizadas na Índia e China. Das 308 empresas, quase 70% da totalidade das solicitações está nestes dois países, sendo 40% na Índia e 26% na China. Espanha, Itália, México, Suíça, EUA e Alemanha aparecem com o maior número de fabricantes fora desse eixo.

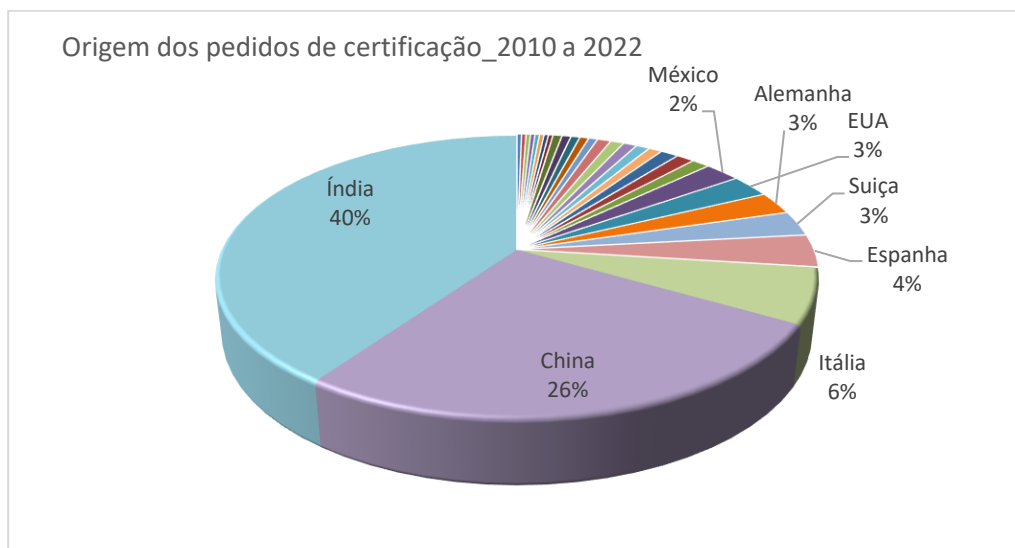


Figura 4. Porcentagem do número de empresas solicitadas certificações por país _2010 -2022.

A Figura 4 apresenta a porcentagem do número de empresas localizadas por país. A Figura não apresenta os países com menos de 2% da representatividade.

4.2. Petições de certificação de BPF de IFAs sintéticos em 2022

Como já citado, a origem da maioria das empresas fabricantes está no eixo China e Índia até o momento. Quanto à origem dos pedidos de certificação recebidos em 2022, renovação e inicial, mesmo com a abertura dos pedidos para todos os insumos, o perfil permaneceu semelhante. A Figura a seguir apresenta o país de origem das certificações que entraram em 2022. A Índia está com uma superioridade de 51% dos pedidos, seguido pela China com 24% e o agrupamento dos países da Europa com 19%. Outros países incluíram Coréia do Sul com 2% e Argentina, Israel, EUA e México com 1%.

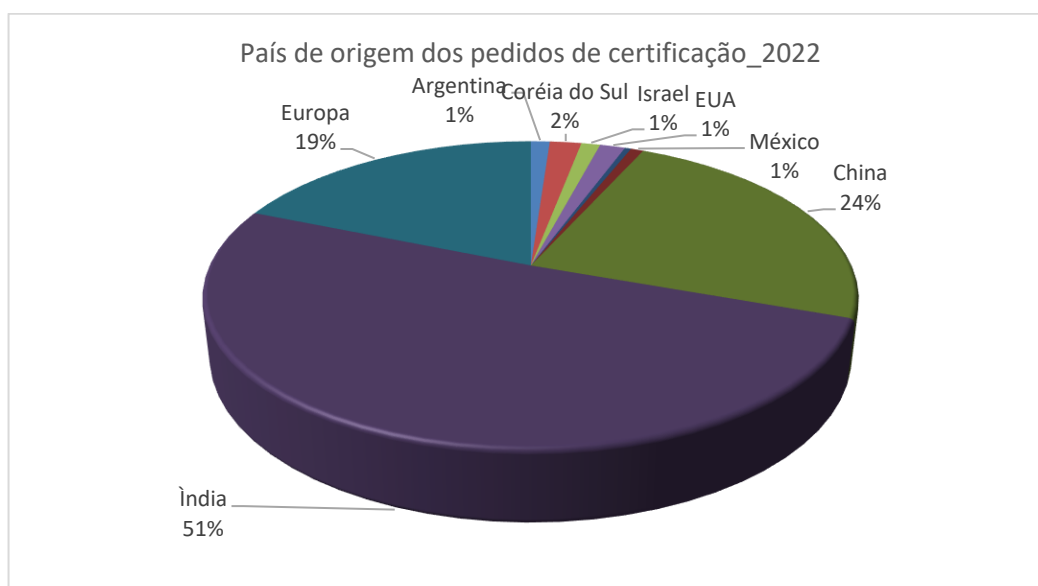


Figura 5. País de origem dos pedidos de certificação_2022.

Quando se compara ao ano de 2021, nota-se um grande incremento de pedidos de certificação relacionados às empresas indianas, subindo de 38% dos pedidos de certificação para 51%. Os pedidos relacionados à China diminuíram em 10 pontos percentuais e da Europa em 5. Esses 3 mercados representam mais de 90% das empresas exportadoras de IFAs para o Brasil.

Em relação à China pode-se inferir o impacto da pandemia como fator para a diminuição dos pedidos de certificação, visto o país ter decidido abrandar as regras de quarentena apenas no final de 2022.

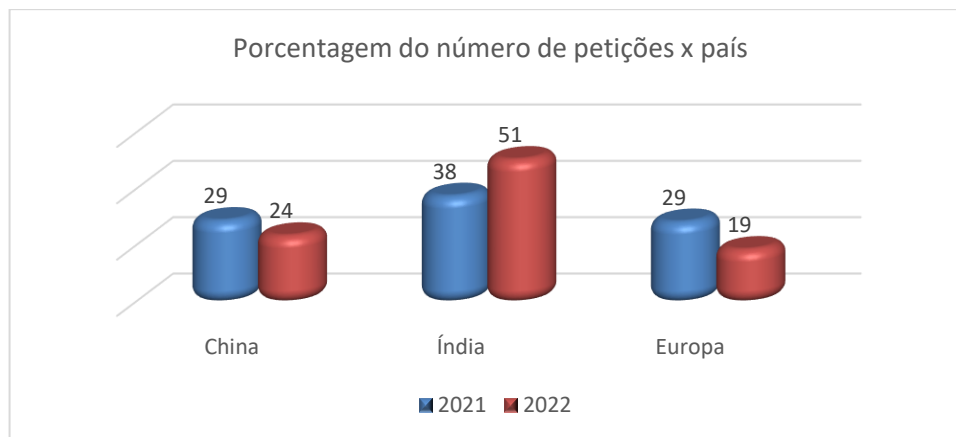


Figura 6. Porcentagem do número de petições x país

Como já foi visto, os pedidos de certificação do ano 2022 incluíram 110 empresas nunca inspecionadas pela Anvisa. Destas, 52% foram de empresas indianas e apenas 18% de empresas chinesas conforme pode ser visualizado na Figura 3. É uma grande diferença, envolvendo mais de 30 pontos percentuais. Os outros países foram basicamente da Europa, sendo Espanha com 5%, Suíça, República Tcheca e Itália com 3% e Finlândia, Alemanha e Holanda com 2%. Outros países obtiveram menos de 1%.

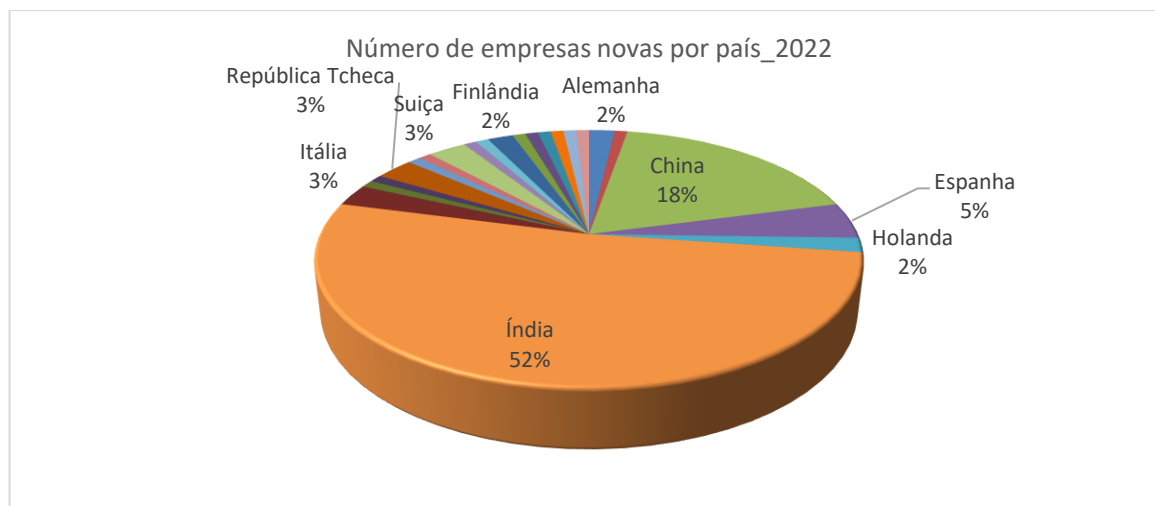


Figura 7. Número de empresas novas por país_2022.

A Figura 7 apresentou o aumento de pedidos de certificação por país indicando o crescimento dos pedidos no ano de 2022 em relação a 2021 pelas empresas indianas. Esse crescimento também ocorreu no número de empresas novas. Conforme a Figura 8, o aumento porcentual das empresas indianas cresceu em quase 10 pontos, e da China cresceu em 4 pontos. Em contrapartida, os países da Europa tiveram diminuição de 11 pontos. Portanto, apesar do crescimento do número de empresas

novas chinesas em relação a 2021, o número de pedidos de certificação diminuiu, o que demonstra que as empresas brasileiras estão qualificando mais empresas indianas para fornecimento de IFAs.

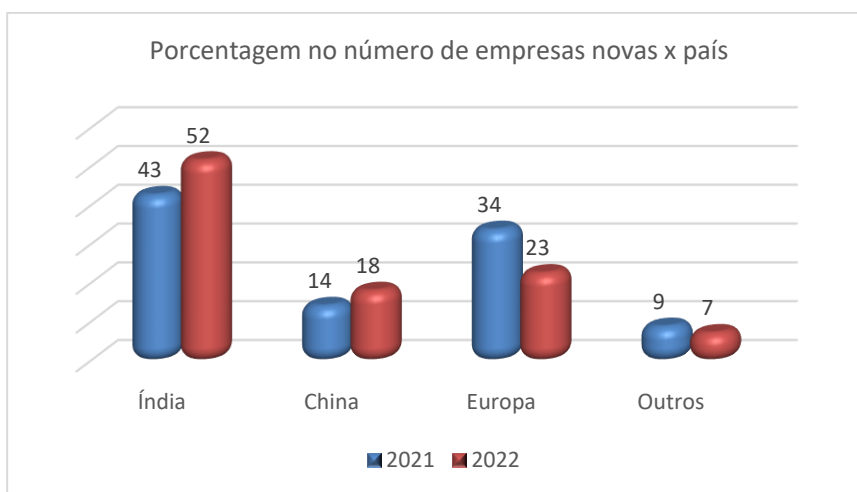


Figura 8. Porcentagem no número de empresas novas x país.

Como a RDC nº 672/2022 (antiga RDC nº 362/2020) está vigente há apenas aproximadamente dois anos não é possível determinar ainda que isso seja uma tendência, mas há o histórico da diminuição de pedidos de certificações e cadastros de insumos (RDC nº 637/2022) relacionadas às empresas chinesas desde 2009, envolvendo as INs nº 15/2009 e 03/2013.

Com a publicação da RDC nº 362/2020, a certificação passou a ser possível utilizando-se relatórios de inspeção de agências pertencentes ao *Programme to rationalize international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substance manufacturers (API Cluster)*. Esta resolução passou a vigorar em agosto de 2020.

Desde então, os relatórios de inspeção das agências pertencentes ao API Cluster, quando existentes, foram avaliados para auxílio nas decisões de certificação sem a necessidade de inspeção da Anvisa. Este mecanismo de certificação é denominado de “*reliance*”.

A figura a seguir apresenta o número e a relação porcentual de empresas, com pedido de certificação, que nunca foram inspecionadas pela Anvisa e a decisão quanto à necessidade de inspeção ou certificação por “*reliance*”.

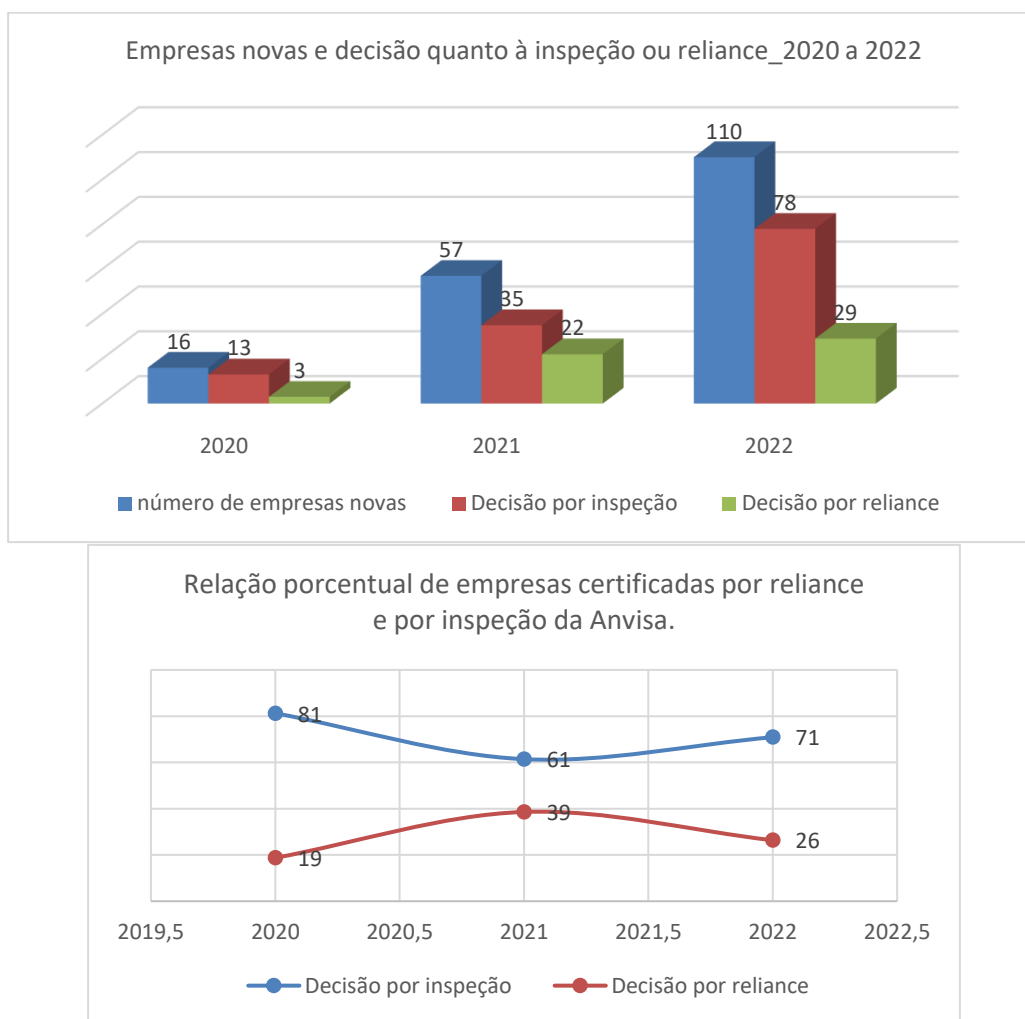


Figura 9. Empresas novas e decisão quanto à inspeção ou reliance_2020 a 2022

Percebe-se que o número de empresas novas certificadas por “reliance” diminuiu mais de dez pontos percentuais de 2021 para 2022.

Importante mencionar que o relatório da agência reconhecida, por si só, não é fator mandatório de certificação. A Anvisa avalia o relatório conjuntamente com outros dados, performando uma avaliação de risco que culmina na decisão de certificar ou inspecionar. Vários relatórios não foram aceitos para certificação, principalmente por não envolverem os insumos objetos da petição. Outro fator foi que em 2022 vários pedidos envolviam de 10 a 50 IFAs, dessa forma, mesmo com o relatório, a avaliação de risco conclui pela necessidade de inspeção. Outro fator é que várias inspeções foram efetuadas há mais de 4 anos, devido à pandemia, tornando os relatórios obsoletos.

Nestes casos, avalia-se a possibilidade de incluir documentos adicionais no *checklist* de certificação, baseando em avaliações técnicas que identificaram possíveis soluções para potencializar o *reliance*, sendo inicialmente proposto, mas não limitado a estes, a inclusão dos relatórios de validação de processo dos IFAs objeto do pedido de certificação e quadro comparativo de equipamentos e instalações/utilidades, entre os insumos requeridos e o insumo citado expressamente no relatório de inspeção da autoridade membro do *API Cluster*.

Além das avaliações, grande número de empresas indianas e chinesas não são regularmente inspecionadas por agências do *API Cluster* ou mesmo do *PIC/s*. Assim, com mais de 70% das empresas

novas sendo chinesas e indianas, no momento, acredita-se que o percentual de *reliance* permaneça na faixa de 30%.

O programa de monitoramento é etapa essencial dentro do arcabouço regulamentar construído, tendo sido efetuada a primeira inspeção em 2020, porém em decorrência da pandemia foi colocado em espera. Assim, a retomada do programa e inclusão de inspeções dentro destes para países adicionados ao mecanismo de *reliance*, poderia ampliar o mecanismo. De toda forma, precisa ser avaliado qual seria o impacto potencial desta inclusão no número total de inspeções, especialmente considerando China e Índia.

Em alguns casos, foram identificadas inspeções em banco de dados na internet, mas os relatórios não foram enviados. Importante citar que não é possível identificar qual insumo, plantas inspecionadas, ou mesmo se o foco da inspeção foi para insumos ou medicamentos nesses bancos de dados, dessa forma essa identificação não implica diretamente que haja o relatório apropriado.

Quanto aos 195 pedidos de certificação de IFAs, excetuando-se biológicos, (inclusão, inicial e renovação) efetuados em 2022, no momento da elaboração deste relatório, 60 encontram-se “aguardando inspeção”, 92 foram publicados, 42 estão em análise e houve uma desistência.

4.3. Inspeções realizadas

A tabela a seguir apresenta a lista de empresas inspecionadas em 2022:

Tabela 1. Empresas inspecionadas com fins de certificação_2022

CadastroUnico	Nome_Fabricante	Estado_Pais
B000387	MENADIONA, S.L. - B0387	ESPANHA
B000752	MSN LABORATORIES PVT. LTD. - ONCOLOGY DIVISION - B0752	ÍNDIA
B000577	TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED - B000577	ÍNDIA
B000744	SYMED LABS LIMITED UNIT-VI - B0744	ÍNDIA
B000765	MEGAFINE PHARMA (P) LTD.	ÍNDIA
B000964	NEULAND LABORATORIES LTD.	ÍNDIA
B000492	ASPEN OSS B.V. (MOLENEIND SITE) - B0492	HOLANDA (PAÍSES BAIXOS)
B000195	ASPEN OSS B.V.	HOLANDA (PAÍSES BAIXOS)
B000156	CF PHARMA GYÓGSZERGYÁRTÓ KFT. - B0156	HUNGRIA
B000338	DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED (CHEMICAL TECHNICAL OPERATIONS - UNIT V) - B0338	ÍNDIA
B000915	EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED - B0915	ÍNDIA
B000130	KOPRAN LIMITED - B0130	ÍNDIA
B000187	INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.	ITÁLIA
B000734	ASTRAZENECA AG	SUÉCIA
B000755	GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED	ÍNDIA
B000896	GEMINI PHARMCHEM MANNHEIM GMBH	ALEMANHA
B000494	SIEGFRIED EVIONNAZ S.A. - B0494	SUÍÇA

B000294	HETERO LABS LIMITED	ÍNDIA
B000485	PATHEON AUSTRIA GMBH & CO KG - B0485	ÁUSTRIA
B000723	NOSCH LABS PVT. LTD. - UNIT IV	ÍNDIA
B000183	IPCA LABORATORIES LIMITED	ÍNDIA
B000932	SYNTHON S.R.O.	TCHECA, REPÚBLICA
B000161	MSN PHARMACHEM PRIVATE LIMITED - B0161	ÍNDIA
B001005	AZICO BIOPHORE INDIA PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
B000632	UNIQUE CHEMICALS LABORATORIES (A DIV. OF J.B. CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LTD.)	ÍNDIA
B000645	BIOCON LIMITED - B0645	ÍNDIA
B000217	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES (VILLAGE TOANSA) - B0217	ÍNDIA
B000056	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S/A - B0056	POLÔNIA
B000287	FARMHISPANIA, S.A. - B0287	ESPAÑA
B000302	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	ÍNDIA
B001022	LUPIN LIMITED - B001022	ÍNDIA
B000579	CTX LIFESCIENCES PVT. LIMITED - B000579	ÍNDIA
B000376	MOREPEN LABORATORIES LIMITED - B0376	ÍNDIA
B000278	AJINOMOTO OMNICHEM S.A.	BÉLGICA
B000013	AUROBINDO PHARMA LTD. - UNIT VIII - B0013	ÍNDIA

O código único da empresa internacional, especificado na primeira coluna, para cada empresa, pode ser consultado por meio do endereço <https://consultas.anvisa.gov.br/#/empresas/empresasInternacionais/>.

Desde o início das inspeções internacionais de IFAs até dezembro de 2022, 270 inspeções foram realizadas pela COINS em fabricantes de insumos sintéticos. A Figura a seguir apresenta o número de inspeções realizadas por ano, com fins de certificação.

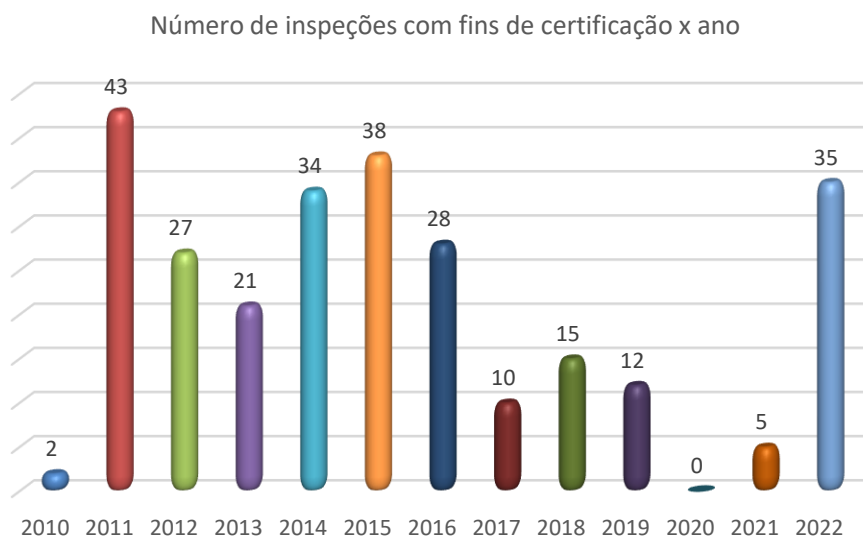


Figura 10. Número de inspeções com fins de certificação por ano_IFAs sintéticos.

Como a maioria das petições relacionadas aos insumos da IN nº 15/2009 foram protocoladas em 2010, as inspeções foram realizadas principalmente em 2011, como consequência da análise das petições. Após, o número de inspeções foi decrescendo ano a ano devido ao número reduzido de solicitações novas e à avaliação de risco quanto à necessidade de “reinspecionar” uma empresa (renovação do certificado). Com a publicação da IN nº 03/2013 novamente o número de inspeções aumentou em 2014 e 2015, também sendo reduzidas nos anos posteriores. Com a publicação da RDC nº 362/2020, em 2020, esperava-se um aumento considerável no número de inspeções e uma redução no número de “reinspeções” uma vez que o foco seriam aquelas empresas menos “monitoradas” pela Anvisa e outras agências.

Entretanto, devido à pandemia, em 2020 não foi realizada nenhuma inspeção. No ano de 2021, com a aparente melhoria nas condições sanitárias referentes à pandemia, as inspeções presenciais voltaram a ser realizadas, entretanto ainda havia muitas restrições que fizeram necessárias as inspeções remotas. Em outros casos nem as remotas puderam ser realizadas devido a problemas de segurança (filmagem em áreas de produção) ou instabilidades na filmagem ao vivo. Dessa forma, em 2021, foram realizadas apenas 5 inspeções, sendo 2 remotas. Em 2022, com a vacinação e a diminuição das restrições de quarentena, as inspeções voltaram a ser presenciais, com apenas 3 inspeções remotas e 32 presenciais.

A figura a seguir apresenta o número de inspeções por país realizadas desde o início do programa de inspeções internacionais em fabricantes de IFAs sintéticos (270 inspeções):

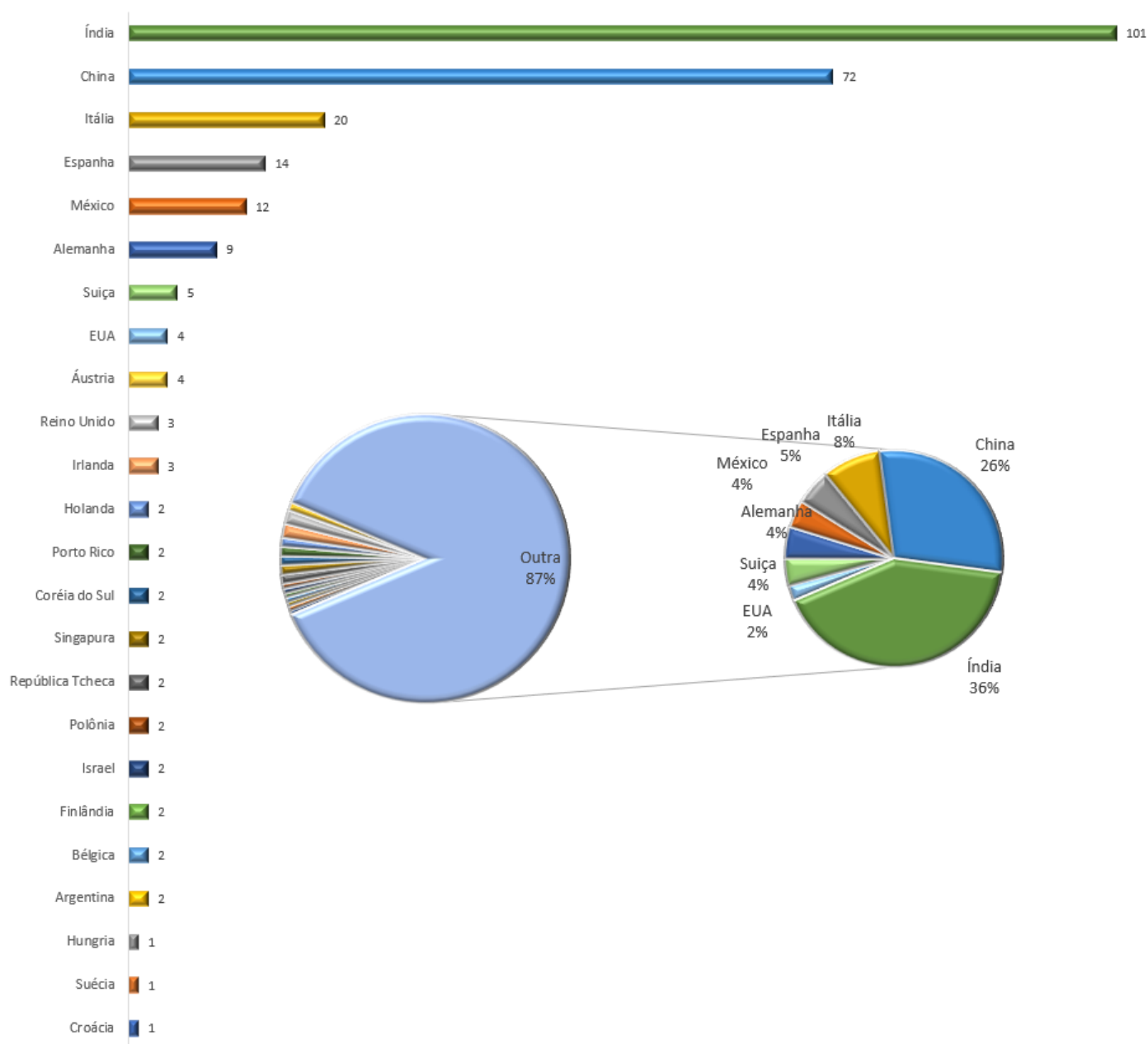


Figura 11. Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil_2010-2022

Como esperado o maior número de inspeções foram realizadas na China e na Índia, constituindo 62% do número de empresas inspecionadas.

Com a publicação da RDC nº 362/2020, quando as certificações puderam ser efetuadas por *reliance*, a avaliação de risco levou a um padrão diferente de origem das empresas inspecionadas, até o momento. As Figuras a seguir apresentam a diferença do percentual de quando era mandatória a inspeção pela Anvisa (2010-2020) e a partir do mecanismo de *reliance* (2021-2022). As Figuras só apresentam os países com mais de 1% de representatividade.

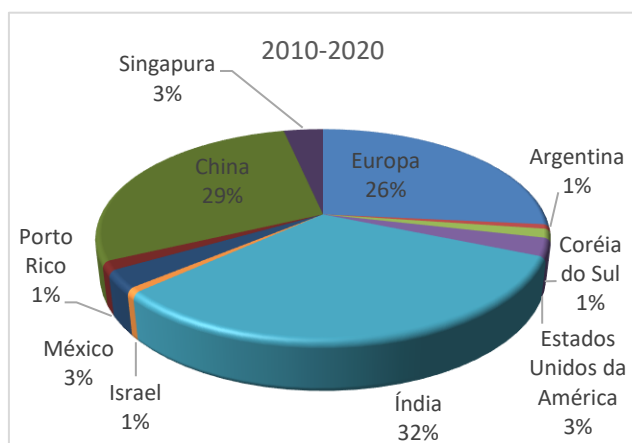


Figura 12. Inspeções por país_2010 a 2020.

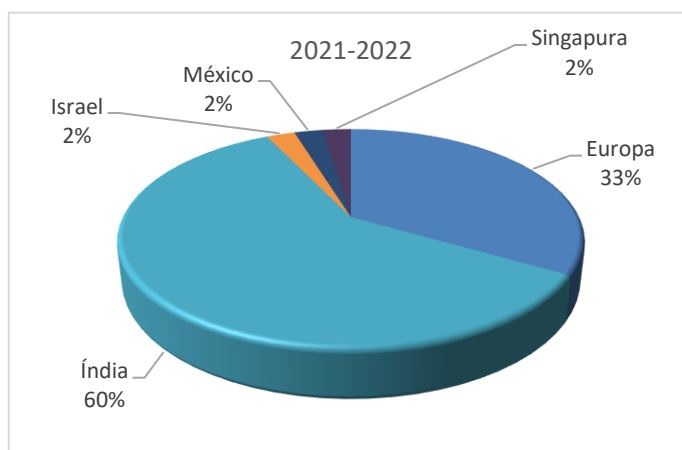


Figura 13. Inspeções por país_2021 a 2022.

As inspeções na Índia sobem de 32% para 60%, praticamente dobrando o percentual. Inspeções na Europa mantêm-se por volta de 30% e o resto está distribuído em diferentes países. Importante ressaltar que desde a publicação da norma, em 2020, não foram feitas inspeções na China devido à pandemia, portanto, nos próximos anos esse perfil deve ser alterado.

Quanto às características das empresas inspecionadas tem-se que quase a totalidade é de grandes empresas, sendo que 94% das empresas inspecionadas em 2022 possuíam mais de 100 funcionários.



Figura 14 – Número de colaboradores das empresas_2022.

A maioria dos insumos inspecionados foram produzidos em instalações multipropósito, sendo que apenas 24% dos insumos objetos dos pedidos de certificação estavam sendo produzidos em instalações dedicadas.



Figura 15 - Tipo de equipamentos_2022

Quanto à recuperação de solventes, aproximadamente metade das empresas reutiliza solventes em seus processos, sendo que 42% das empresas utilizavam apenas solventes frescos na produção dos insumos inspecionados. Tem-se observado empiricamente uma diminuição na reutilização de solventes, desde a descoberta do caso das nitrosaminas oriundas da recuperação de solventes.



Figura 16 - Recuperação de solventes_2022

4.4. Cumprimento das boas práticas de fabricação

Em 2019, houve alteração na forma de classificação das inspeções, deixando de ser “satisfatória, em exigência e insatisfatória”, para SAI - sem ação indicada, AVI - ação voluntária indicada e AOD - ação oficial determinada.

- Estabelecimento classificado em AVI (Ação Voluntária Indicada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes, durante a inspeção, que resultaram na adoção imediata e voluntária, por parte da empresa, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimento classificado em SAI (Sem Ação Indicada): estabelecimento onde não foram verificadas condições ou práticas em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos BPF vigentes, durante a inspeção, que indicassem a necessidade de adoção imediata de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados;
- Estabelecimentos classificado em AOD (Ação Oficial Determinada): estabelecimento onde foram encontradas condições ou práticas, em desacordo com as normas sanitárias/requerimentos de BPF vigentes durante a inspeção, que resultaram na adoção por parte da Autoridade Sanitária Competente, devido a manifestação precária, inadequada ou insuficiente, por parte do estabelecimento, de ações sanitárias padronizadas ao lote, produto ou linha de produção afetados.

Após esta alteração, devido à pandemia, há apenas dados envolvendo 5 empresas, uma vez que não houve inspeções em 2020 e apenas 5 em 2021. Em 2022 houve a atualização da RDC nº 69/2014 para a RDC nº 654/2022. Não houve alteração no conteúdo apenas adequação de técnica legislativa em cumprimento ao Decreto nº 10.139/2019. Entretanto, as referências dos artigos foram alteradas ficando complexa a correspondência entre as duas legislações e, portanto, complexa a sistematização das não conformidades. Dessa forma o ponto de não conformidades será discutido na próxima revisão.

Quanto ao resultado das inspeções de 2022, a Figura abaixo demonstra que 79% foi de estabelecimentos 'SAI', ou seja, não houve a necessidade de ações sanitárias na grande maioria das inspeções. Houve ação por parte da Anvisa em apenas 6% das inspeções, resultando em suspensão da importação dos insumos das empresas.

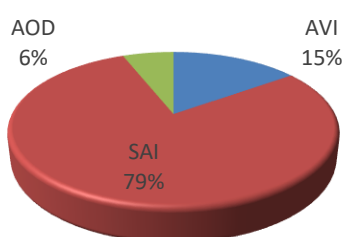


Figura 17. Resultado das inspeções_2022.

5. PROGRAMA DE INSPEÇÕES DE FABRICANTES DE IFAs

Em 2020 formalizou-se, com a publicação da RDC nº 362/2020, o programa de inspeção de insumos farmacêuticos fabricados no exterior. Este programa estabelece que a Anvisa poderá, a qualquer momento, realizar inspeção em qualquer fabricante de IFA utilizado em medicamentos no Brasil.

As empresas a serem inspecionadas são selecionadas com base em avaliação de risco, que leva em conta, entre outros critérios, a complexidade da planta e dos IFAs produzidos, denúncias, inspeções realizadas pela Anvisa e por outras agências, avaliação da documentação submetida ao registro etc.

Com início em 2020, dentro desse programa, foram selecionadas 10 empresas para serem inspecionadas. A Figura abaixo apresenta a origem dessas empresas:

Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção

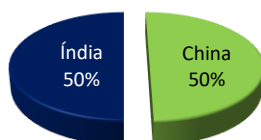


Figura 18. Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção.

Nesse sentido, em 2020, foram agendadas 6 inspeções, entretanto apenas uma pôde ser realizada em fevereiro. As outras foram canceladas devido à condição de pandemia da Covid-19, situação que perdurou também em 2021.

Uma situação verificada durante a avaliação de risco das empresas é que há empresas de IFAs que constam nos registros de medicamentos que são distribuidoras ou apenas representantes (despachantes comerciais) e não os reais fabricantes.

Em 2022, com a retração das inspeções que não foram realizadas devido à pandemia, o programa está sendo reavaliado. Até o momento temos o seguinte resultado do programa:

Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs

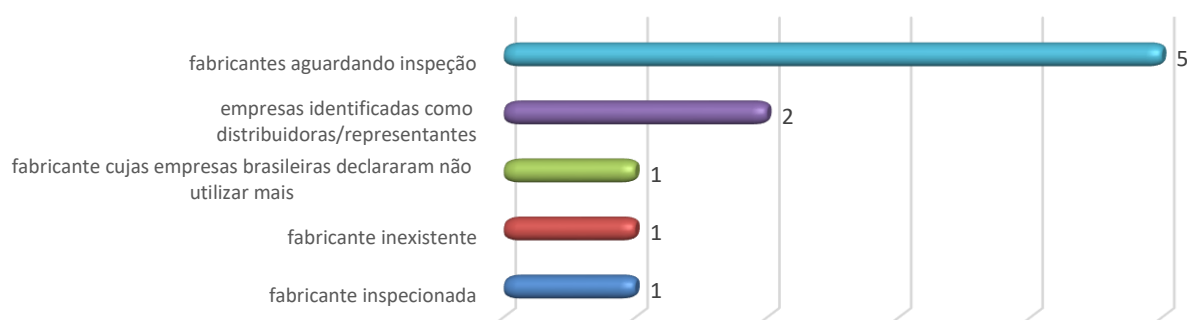


Figura 19. Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs.

As seguintes empresas estão aguardando inspeção (necessário novo agendamento):

Código único	Empresa	País
B.0164	Shilpa Medicare Limited	Índia
B.0373	Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical Factory	China
B.0574	K.A. Malle Pharmaceuticals Ltd.	Índia
B.0622	RPG Life Sciences Limited	Índia
B.0650	Huzhou Konch Pharmaceutical Co., Ltd.	China

As seguintes empresas foram identificadas como distribuidoras/representantes e não fabricantes:

Código único	EMPRESA	País
B.0631	Xiamen Fine Chemical Import & Export Co., Ltd.	China
B.0652	China Associate Co., Ltd.	China

Nesses casos os códigos únicos das empresas foram inativados e as medidas pertinentes referentes ao registro foram tomadas.

A seguinte empresa foi desativada:

Código único	EMPRESA	País
B.0230	Tianjin Zhongan Pharmaceutical Co., Ltd.	China

Nesse caso, além da inativação do código único da empresa, foi publicada Resolução determinando a suspensão, comercialização, importação e uso de IFAs, como medida preventiva.

A seguinte empresa foi selecionada para inspeção, entretanto as empresas brasileiras declararam não mais comercializar com ela. Nesse caso, a área de registro foi comunicada para as medidas cabíveis.

Código único	EMPRESA	País
B.0615	Surya Pharmaceutical Limited	Índia

A seguinte empresa foi inspecionada:

Código único	EMPRESA	País
B.0375	Atul Bioscience Ltd.	Índia

A empresa foi inspecionada em 2020 sendo o resultado da inspeção AVI (ação voluntária indicada).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a expertise auferida nos anos anteriores e a identificação de lacunas que pudessem tornar o processo de inspeção mais eficaz, em 2020, a Anvisa iniciou projeto de otimização das ações de inspeção como ferramenta de controle sanitário, visando medicamentos mais seguros e eficazes.

Essa nova abordagem teve suas diretrizes estabelecidas na RDC nº 362/2020, que foi atualizada pela 672/2022 para adequação normativa, originada de todo o conhecimento adquirido e de uma ampla discussão com o setor regulado e demais áreas envolvidas da Anvisa. Até o momento pôde-se visualizar o resultado desta abordagem e otimização, com aproximadamente 30% de certificações publicadas devido ao mecanismo de “*reliance*”.

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

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

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

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

Por fim, espera-se que este relatório tenha tornado transparentes as atividades referentes às inspeções e certificações de empresas estrangeiras fabricantes de insumos farmacêuticos ativos e contribua, de algum modo, para o fortalecimento e tomadas de decisão por parte do parque farmacêutico nacional.

7. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências.
- BRASIL. Anvisa. Instrução Normativa IN nº 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA).
- BRASIL. Anvisa. Instrução Normativa IN nº 03, de 28 de junho de 2013. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA).
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 362, de 27 de março de 2020. Dispõe sobre os critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 359, de 27 de março de 2020. Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 672, de 30 de março de 2020. Dispõe sobre os critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021. 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.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 654, de 24 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº. 637 de 24 de março de 2022. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.