

# INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (RIIFA\_2023)

Período da revisão - 2023



Brasília, abril de 2024

## **ELABORAÇÃO**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

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

0800-642-9782

### **Antônio Barra Torres**

Diretor-Presidente

### **Marcus Aurelio Mirando da 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**

Coordenadora 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)

Alessandro Ferreira do Nascimento

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 2023 .....	10
4.3. Inspeções realizadas .....	14
4.3.2 Características das empresas inspecionadas.....	19
4.4. Cumprimento das boas práticas de fabricação.....	20
5. PROGRAMA DE INSPEÇÕES DE FABRICANTES DE IFAs.....	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
7. REFERÊNCIAS .....	24

## Índice de Figuras

Figura 1. Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2010 a 2023. ....	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 2023.....	8
Figura 4. Porcentagem do número de empresas solicitadas certificações por país _2010 -2023.....	9
Figura 5. País de origem dos pedidos de certificação_2023. ....	11
Figura 6. Porcentagem do número de petições de concessão x país .....	11
Figura 7. Número de empresas novas por país_2023. ....	12
Figura 8. Empresas novas e decisão quanto à inspeção ou reliance_2020 a 2023 .....	13
Figura 9. Número de inspeções com fins de certificação por ano_IFAs sintéticos.....	16
Figura 10. Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil_2010-2023 .....	18
Figura 11. Inspeções por país x ano.....	19
Figura 13. Número de colaboradores das empresas.....	19
Figura 14. Tipo de equipamentos .....	20
Figura 15. Recuperação de solventes.....	20
Figura 16. Resultado das inspeções. ....	21
Figura 17. Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção. ....	23

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Empresas inspecionadas com fins de certificação_2023.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
---	--------------------------------------

## 1. APRESENTAÇÃO

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos - COINS apresenta o relatório referente às Inspeções Internacionais de IFAs (RIIFA\_2023) relativo ao ano de 2023. 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, 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, o que impossibilitou a realização de inspeções na China.

Dessa forma, este relatório, no geral, apresenta a evolução do número de inspeções internacionais efetuadas em 2023, incluindo as inspeções na China, que acabou com as restrições em 2022. O relatório apresenta ainda as certificações decorrentes das inspeções, novas legislações e procedimentos relacionados implementados, que marcaram de forma significativa a atuação da Agência.

## 2. 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, tais como a avaliação dos requisitos de BPF dos insumos destinados aos medicamentos registrados no mercado nacional.

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 o controle sanitário equivalente para os 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 de 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 arcabouço legislativo, finalizado em 2019, envolvia a exigência de inspeções, fiscalizações e certificações de somente 30 IFAs.

Em 2020 iniciou-se novo marco regulatório, 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), pela RDC nº 73/2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e pela 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 sejam vinculados ao CADIFA e condicionados a Certificado de Boas Práticas de Fabricação de IFA válido. Dessa forma, a partir de 1º de agosto de 2023 a certificação passou a ser mandatória para todos os IFAs.

Adicionalmente, considerado ainda parte do novo marco regulatório, se deu 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 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, e que atualizou a RDC nº 69/2014.

### 3. 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 2023, foram recebidos 2076 pedidos de certificação (entre inclusões, concessões iniciais e renovações). Estes pedidos envolveram 512 farmoquímicas estrangeiras. Quando se verifica o número de petições protocoladas por ano (Figura 1) considerando o histórico de petições de certificação, 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, que trazia em seu anexo uma lista de 20 insumos objetos de certificação na Anvisa.

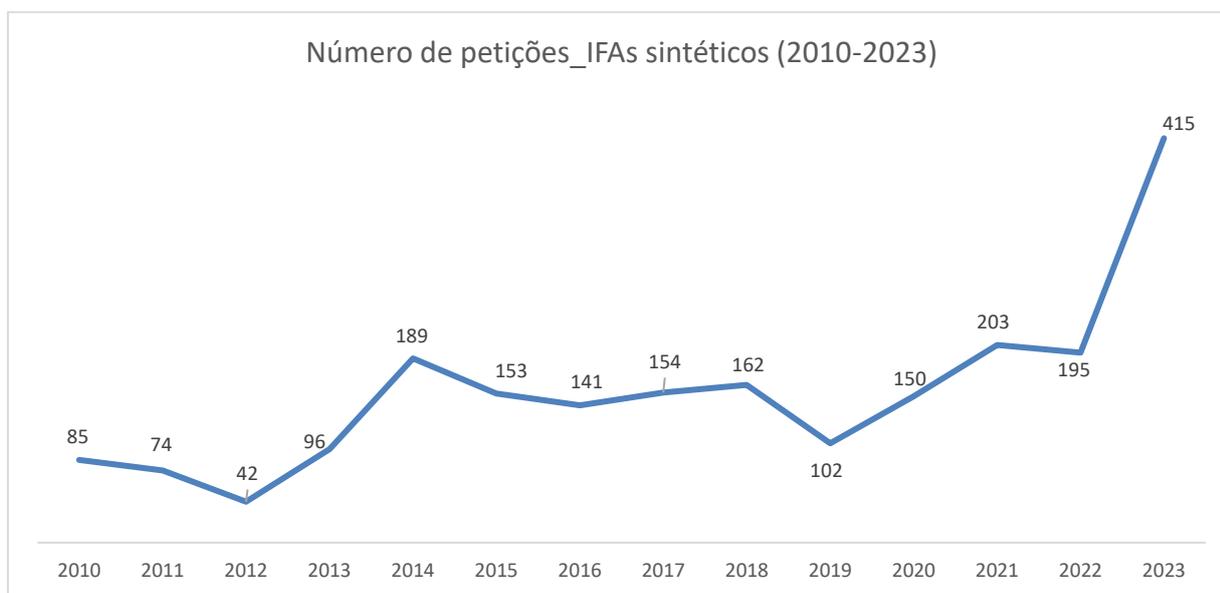


Figura 1. Número de petições de certificação internacional recebidas por ano\_2010 a 2023.

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, já que a validade do certificado é de dois anos, e da publicação da IN nº 03/13, que introduziu mais 10 IFAs. 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 estabelece os critérios para CBPF de estabelecimentos internacionais fabricantes de IFAs), efetivada em agosto de 2020, o número de petições voltou a subir, contabilizando 2076 petições ao final do ano de 2023.

Com esse perfil de pedidos de certificação, ocorreu o fim do ciclo de inspeções relacionadas aos insumos listados nas INs nº 15/2009 e 03/2013. Estes resultados podem ser visualizados na figura a seguir, onde percebe-se facilmente a redução de certificações iniciais, de 2010 a 2013, ficando quase que apenas renovações até 2017.

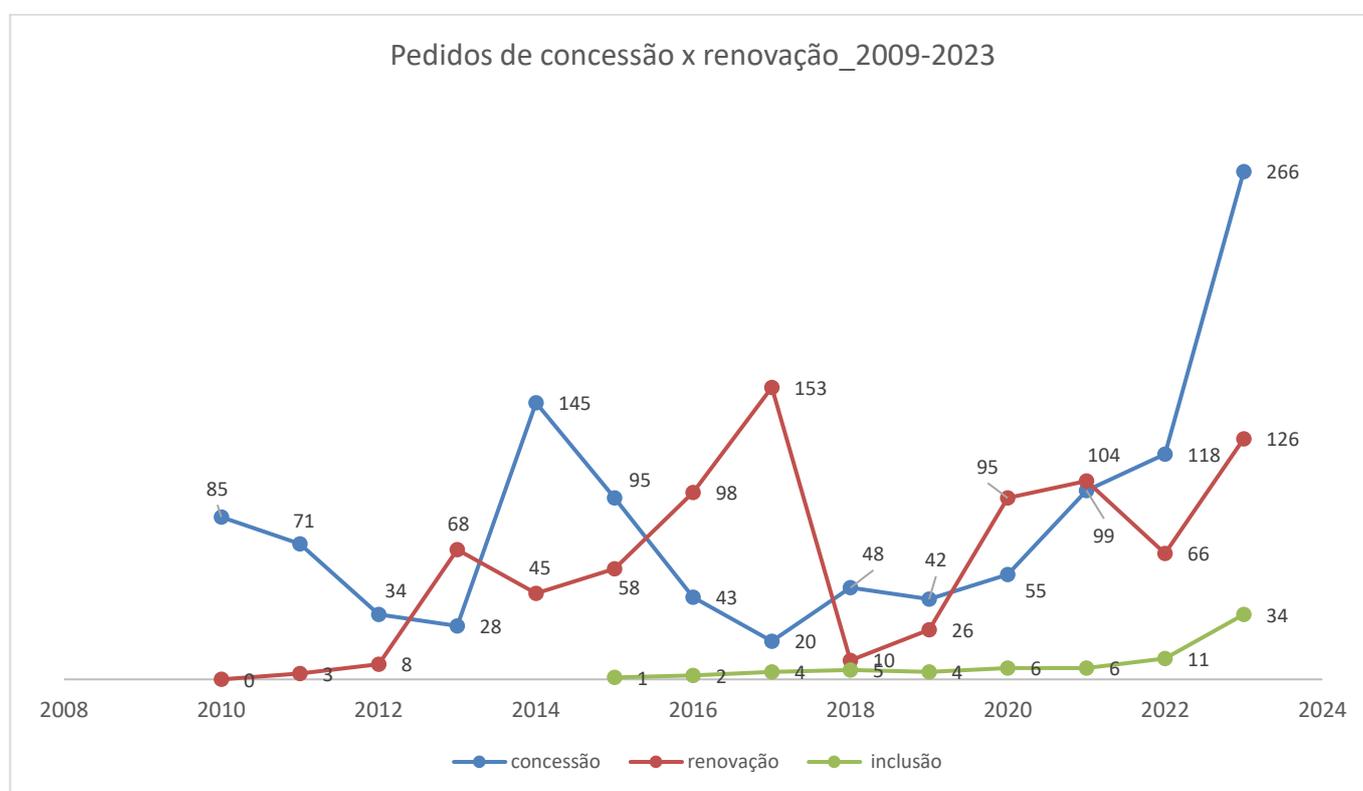


Figura 2. Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano.

A Figura 2 apresenta separadamente o número de petições de concessão, de renovação e de inclusões 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. Entre 2014 e 2020 o número de renovações aumentou e de concessões diminuiu mostrando estabilização no quadro de fornecedores das empresas brasileiras nesse período.

Em 2020, com a publicação da RDC nº 362/2020 (revogada pela RDC nº 672/2022), os pedidos de renovação se mantiveram estabilizados até 2021 e até diminuindo em 2022. Entretanto, em 2023 os pedidos de concessões aumentaram praticamente 2,5 vezes e foram mais que o dobro do que os pedidos de renovações. Lembrando que esta norma estabelece a necessidade de certificação para todos os IFAs, em

consonância com o estabelecido pelas Resoluções 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 (vide RIIFA\_2022), em 2023 houve um aumento substancial de pedidos de certificações e renovações. Dessa forma, a expectativa para 2024 é que o aumento do número de pedidos de certificações continue, mas em uma taxa de crescimento menor, uma vez que o prazo para que os medicamentos possuam CADIFA e CBPF dos insumos, já terá sido ultrapassado.

Cabe ressaltar que a RDC nº 497/2021, que dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação também trouxe a 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 é 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, e em 2023 triplicou. O que demonstra que as empresas têm solicitado com maior frequência a inclusão de insumos em certificados já vigentes, tornando o processo mais célere, uma vez que a empresa já foi inspecionada.

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, uma vez que nestes casos a probabilidade da necessidade de recursos (pessoal e tempo) é premente.

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.

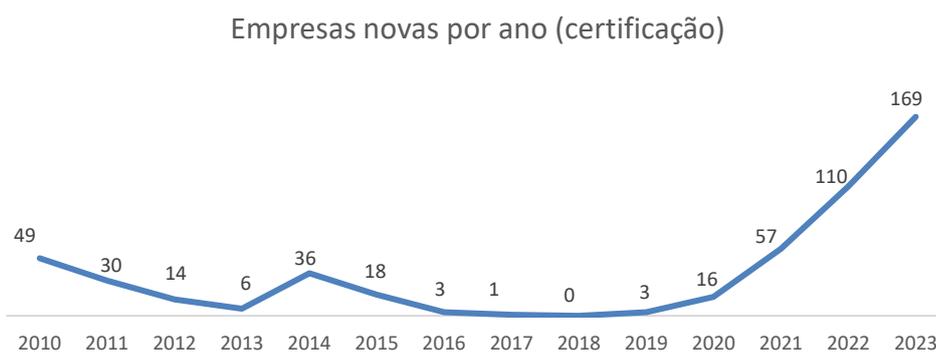


Figura 3. Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano\_2010 a 2023.

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, chegando a

169 empresas novas. A expectativa é de que o pico seja em 2023 ou 2024 devido ao prazo dado pela legislação em 2023.

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 (figura 4). Das 512 empresas para as quais foram solicitados certificados, quase 70% da totalidade das solicitações está nestes dois países, sendo 42% na Índia e 25% na China. Espanha, Itália, México, Suíça, EUA e Alemanha aparecem com o maior número de fabricantes fora desse eixo.

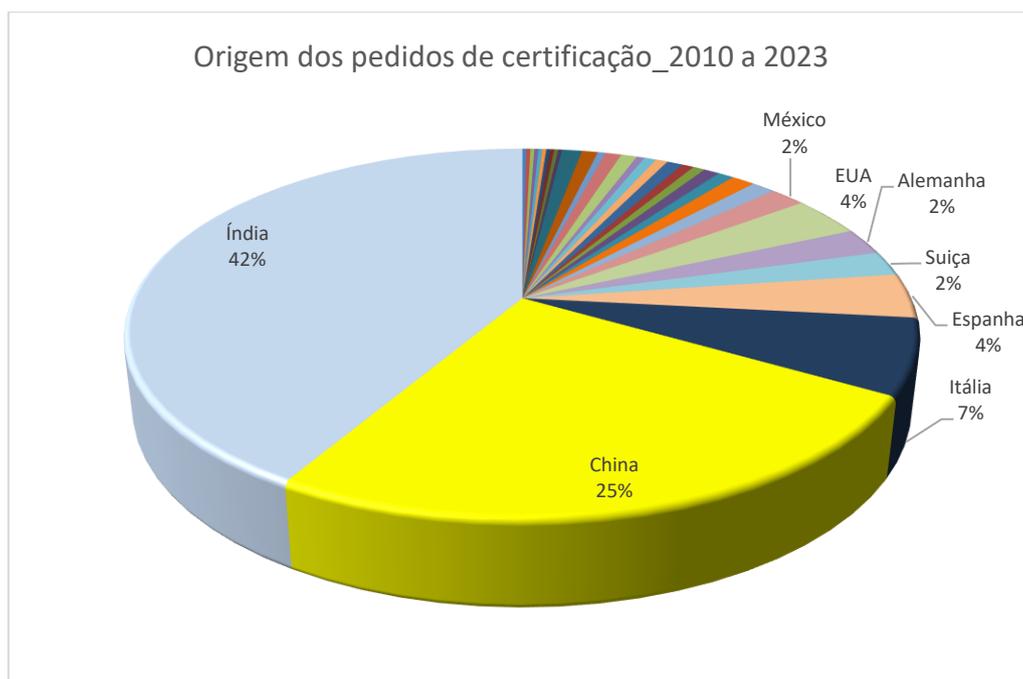


Figura 4. Porcentagem do número de empresas solicitadas certificações por país\_2010 -2023.

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.

Considerando todos os países, o número de empresas fabricantes de IFA presentes nos pedidos de certificação na Anvisa, por país, é apresentado no quadro 1:

Quadro 1, Localização das empresas nos pedidos de certificação.

País	Número de empresas
Austrália	1
Eslováquia	1
Eslovênia	1
Dinamarca	1
Turquia	1
Suécia	1
Polônia	1
Malta	1
Croácia	1

Egito	1
Japão	5
França	4
Porto Rico	2
Israel	4
Hungria	4
Áustria	2
Argentina	3
Singapura	3
Reino Unido	4
Holanda	3
Finlândia	3
Bélgica	4
Rep. Tcheca	4
Irlanda	6
Coréia do Sul	6
México	9
EUA	18
Alemanha	12
Suiça	11
Espanha	20
Itália	34
China	129
Índia	213

#### 4.2. Petições de certificação de BPF de IFAs sintéticos em 2023

Como já citado, a origem da maioria das empresas fabricantes está no eixo asiático, China e Índia, até o momento. Quanto à origem dos pedidos de certificação recebidos em 2023, renovação e petição 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 foram solicitadas em 2023. A Índia está com uma superioridade de 42% dos pedidos, seguido pela China com 30% e o agrupamento dos países da Europa com 21%. Outros países, incluíram Coréia do Sul com 1% e México e EUA com 2%.

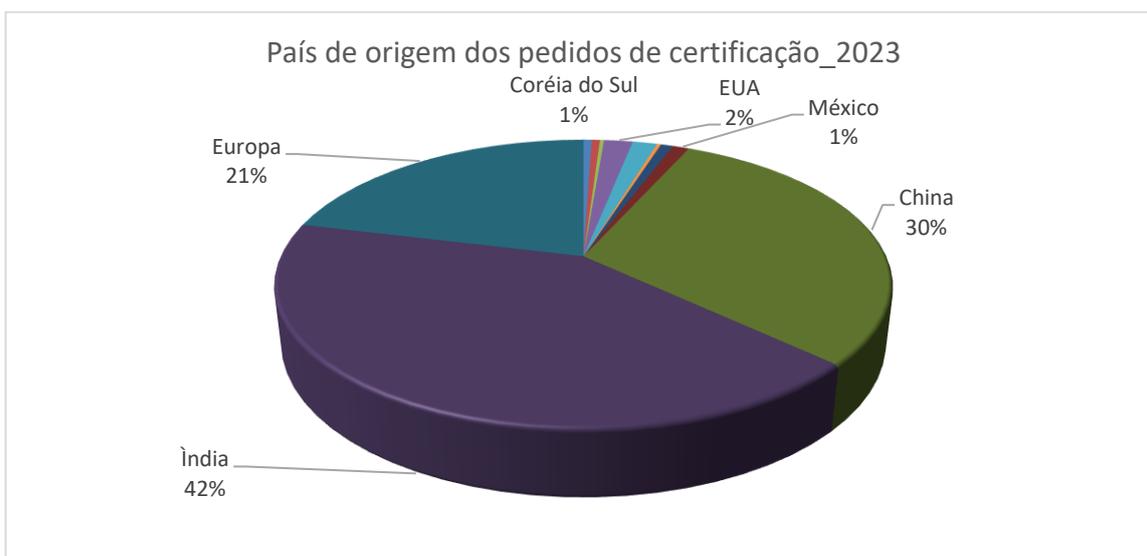


Figura 5. País de origem dos pedidos de certificação\_2023.

Quando se comparam os dados desde 2021, nota-se um grande incremento de pedidos de certificação inicial relacionados às empresas indianas, subindo de 41% dos pedidos de certificação para 57% em 2022, e voltando a decrescer em 2023, com 43%. Os pedidos relacionados à China permaneceram estáveis nos anos de 2021 2022, voltando a subir em 2023 para 31%. Os pedidos relacionados à Europa decresceram em 16 pontos percentuais em 2022, e mantendo-se em 2023. Esses três (3) mercados representam mais de 90% dos pedidos de certificação das empresas exportadoras de IFAs para o mercado brasileiro.

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.

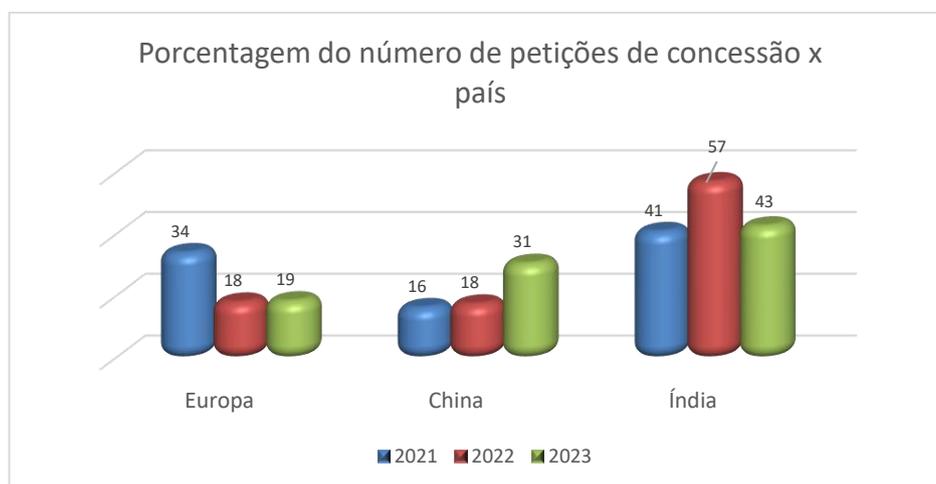


Figura 6. Porcentagem do número de petições de concessão x país

Para uma melhor visualização de como o mercado está se movimentando, avaliou-se o percentual apenas dos pedidos de concessão.

Como já citado, os pedidos de certificação do ano 2023 incluíram 169 empresas nunca inspecionadas pela Anvisa. Destas, 46% foram de empresas indianas e 25% de empresas chinesas conforme pode ser visualizado na Figura a seguir. A diferença entre esses dois mercados diminuiu substancialmente de 2022 para 2023, de

mais de 30 para 11 pontos percentuais. Os outros países foram basicamente da Europa, sendo Itália com 8%, EUA com 6%, Japão com 3% e França e Alemanha com 2%. Outros países obtiveram menos de 1%.

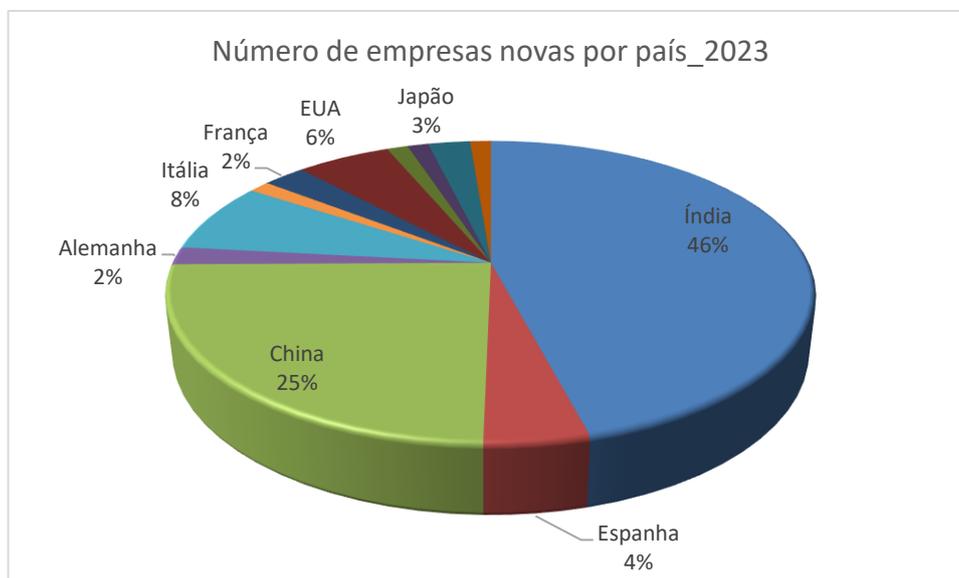


Figura 7. Número de empresas novas por país\_2023.

Com a publicação da RDC nº 362/2020, a análise do processo de certificação passou a ser possível utilizando-se de 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 e com informações suficientes à análise do processo, foram considerados 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*”.

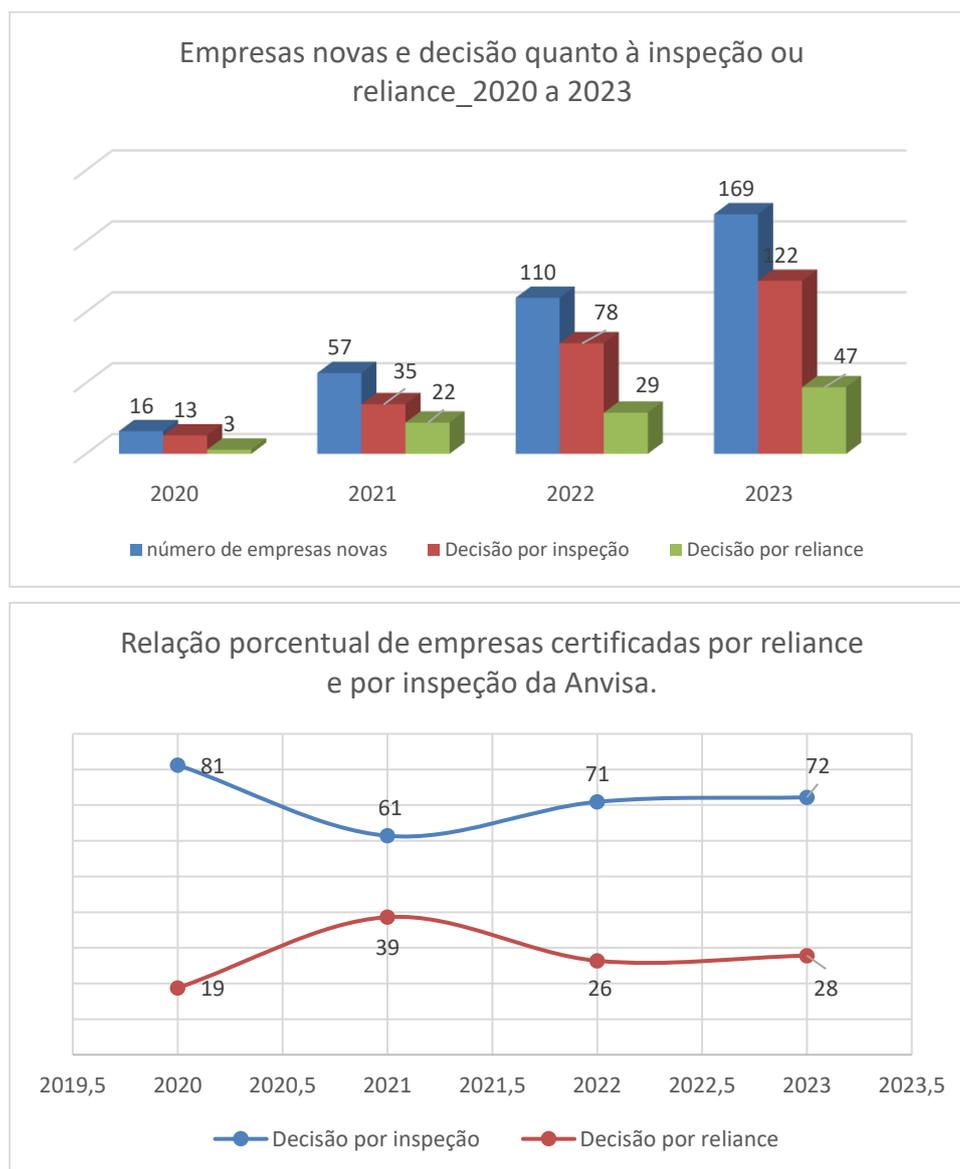


Figura 8. Empresas novas e decisão quanto à inspeção ou reliance\_2020 a 2023

Percebe-se que o percentual de empresas novas certificadas por “reliance” se manteve entre 2022 e 2023.

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 é que vários pedidos envolvem muitos IFAs, dessa forma, mesmo com o relatório, a avaliação de risco conclui pela necessidade de inspeção. Por fim, 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 identificam 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%, como já descrito no relatório RIIFA 2022.

Quanto aos 426 pedidos de certificação de IFAs, (inclusão, inicial e renovação), excetuando-se biológicos, efetuados em 2023, no momento da elaboração deste relatório, 8 encontravam-se aguardando análise do cumprimento de exigência, 125 “aguardando inspeção”, 8 “aguardando relatório de inspeção”, 141 foram finalizados e encaminhados para publicação, 35 estão em análise, 107 foram publicados, e houve duas desistências.

### 4.3. Inspeções realizadas

A tabela a seguir apresenta a lista das 61 empresas farmoquímicas internacionais inspecionadas em 2023:

Quadro 2. Empresas inspecionadas com fins de certificação\_2023

Cadastro único	Nome do fabricante	País
B000280	QINHUANGDAO ZIZHU PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA
B000864	SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD.	CHINA
B000304	HEBEI JIHENG (GROUP) PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA
B000036	HUZHOU ZHANWANG PHARMACEUTICAL CO., LTD. - B0036	CHINA
B000522	SHOUGUANG GUKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA
B000182	ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. - B0182	CHINA
B000408	FARMAK, A.S. - B0408	TCHECA, REPÚBLICA
B001015	ESTEVE QUÍMICA S.A.- B001015	ESPANHA
B000498	ESTEVE QUÍMICA S.A. - B0498	ESPANHA
B000958	AARTI DRUGS LIMITED -B000958	ÍNDIA
B000543	KREATIVE ORGANICS PRIVATE LIMITED - B0543	ÍNDIA
B000014	AUROBINDO PHARMA LTD. - UNIT XI - B0014	ÍNDIA
B001018	CHROMO LABORATORIES INDIA PRIVATE LIMITED	ÍNDIA
B000724	NEWCHEM S.P.A. - B000724	ITÁLIA
B000406	MEDICHEM MANUFACTURINGS (MALTA) LTD	MALTA
B000741	MYLAN LABORATORIES LIMITED (UNIT-1)	ÍNDIA
B001059	SK BIOTEK CO., LTD. - B001059	CORÉIA DO SUL
B000449	HONOUR LAB LIMITED (UNIT III)	ÍNDIA
B000763	TRIQUIM S.A. - B000763	ARGENTINA

B000999	ULKAR KIMYA SANAYI VE TICARET A. S. - B000999	TURQUIA
B000021	CENTAUR PHARMACEUTICALS PRIVATE LTD. - B0021	ÍNDIA
B000317	HETERO DRUGS LIMITED - UNIT I - B.0317	ÍNDIA
B000332	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED - B0332	ÍNDIA
B001052	AARTI DRUGS LIMITED - B001052	ÍNDIA
B001019	MOEHS CANTABRA, S. L.	ESPAÑA
B000245	MOEHS CATALANA, S. L. - B0245	ESPAÑA
B000111	ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED - UNIT III - B0111	ÍNDIA
B000007	AMOLI ORGANICS PVT. LTD. - B0007	ÍNDIA
B000495	CIPLA LTD - UNIT 1 (PATALGANGA) - B0495	ÍNDIA
B000895	GLAND PHARMA LIMITED - B000895	ÍNDIA
B000315	MSN ORGANICS PRIVATE LIMITED - B0315	ÍNDIA
B001053	PHARMAZELL (INDIA) PRIVATE LTD. - B001053	ÍNDIA
B000933	Sun Pharmaceutical industries Limited. - B000933	ÍNDIA
B000237	SYMED LABS LIMITED - UNIT II - B0237	ÍNDIA
B000110	ZHEJIANG RAYBOW PHARMACEUTICAL CO., LTD. (LINHAI) - B0110	CHINA
B000756	VASUDHA PHARMA CHEM LIMITED - UNIT III - B000756	ÍNDIA
B000696	ZHEJIANG JIANGBEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. - B000696	CHINA
B000023	CIPLA LTD. - B0023	ÍNDIA
B000134	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD (DEWAS) - B0134	ÍNDIA
B001023	ARENE LIFE SCIENCES LIMITED - UNIT I - B001023	ÍNDIA
B000220	NATCO PHARMA LIMITED (CHEMICAL DIVISION) - B0220	ÍNDIA
B000205	SHODHANA LABORATORIES LTD. - B0205	ÍNDIA
B001090	RUYUAN HEC PHARM CO., LTD.	CHINA
B000991	ZHEJIANG XIANJU PHARMACEUTICAL CO., LTD	CHINA
B000083	ZHEJIANG JIUZHOU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JIAOJIANG) - B0083	CHINA
B000927	CARBOGEN AMCIS (SHANGHAI) CO., LTD. - B0927	CHINA
B000773	JIANGSU NHWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA
B000794	LIANYUNGANG GUIKE PHARMACEUTICAL CO., LTD.	CHINA
B000155	HETERO LABS LIMITED-UNIT-IX - B0155	ÍNDIA
B001144	LAURUS LABS LIMITED - UNIT III - B001144	ÍNDIA
B000717	PharmaZell (India) Private Ltd - B000717	ÍNDIA
B000276	MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED - UNIT II	ÍNDIA

B000274	SICOR S.R.L., RHO SITE	ITÁLIA
B000194	LAURUS LABS PRIVATE LIMITED (VISAKHAPATNAM) - B0194	ÍNDIA
B001144	LAURUS LABS LIMITED - UNIT III - B001144	ÍNDIA
B000285	Aurore Pharmaceuticals Private Limited, Unit-1	ÍNDIA
B000389	CIPLA LIMITED	ÍNDIA
B000156	CF PHARMA GYÓGYSZERGYÁRTÓ KFT. - B0156	HUNGRIA
B001156	BIOPHORE INDIA PHARMACEUTICALS PVT. LTD. - B001156	ÍNDIA
B000721	SHANDONG ANHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. - B0721	CHINA
B001212	ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. - B001212	CHINA

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, em 2010, até dezembro de 2023, 331 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 de IFAs.

Número de inspeções com fins de certificação x ano

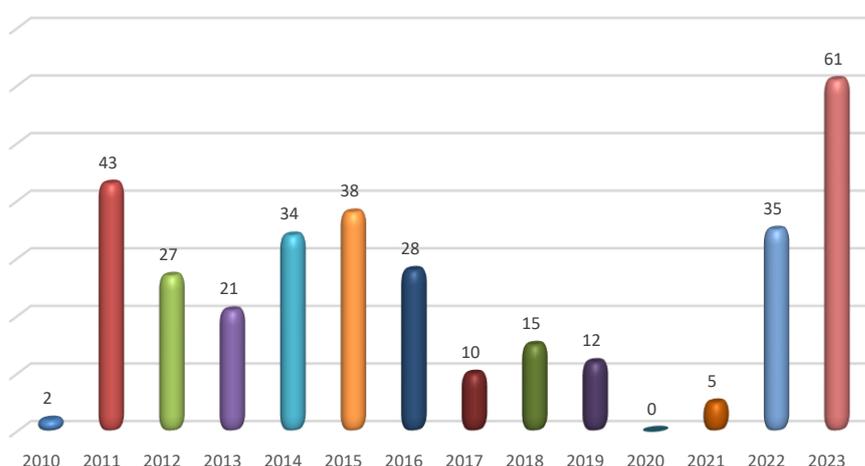


Figura 9. Número de inspeções com fins de certificação por ano\_IFAs sintéticos.

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 esse ano, estando a relação de insumos certificados, 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 inspeções 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.

Devido a essa impossibilidade da realização de inspeções e ao aumento de pedidos de certificação, motivado pelo prazo dado pela RDC 361/2020, em seu artigo:

*Art. 8º É facultada a adoção dos requisitos do art. 23-A, incluídos por esta Resolução na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 200, de 2017, para petições de registro de medicamento e de inclusão de nova concentração, nos termos do item 10 (dez) da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 2016, cujo lote do medicamento seja fabricado antes de 1º de fevereiro de 2022, desde que a petição seja protocolada antes de 1º de agosto de 2023.*

Houve um acúmulo de inspeções represadas e a GGFIS se empenhou em diminuir o tempo para agendamento de inspeções de BPF para insumos farmacêuticos, resultando na realização de 61 inspeções no ano de 2023. 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 (331 inspeções):

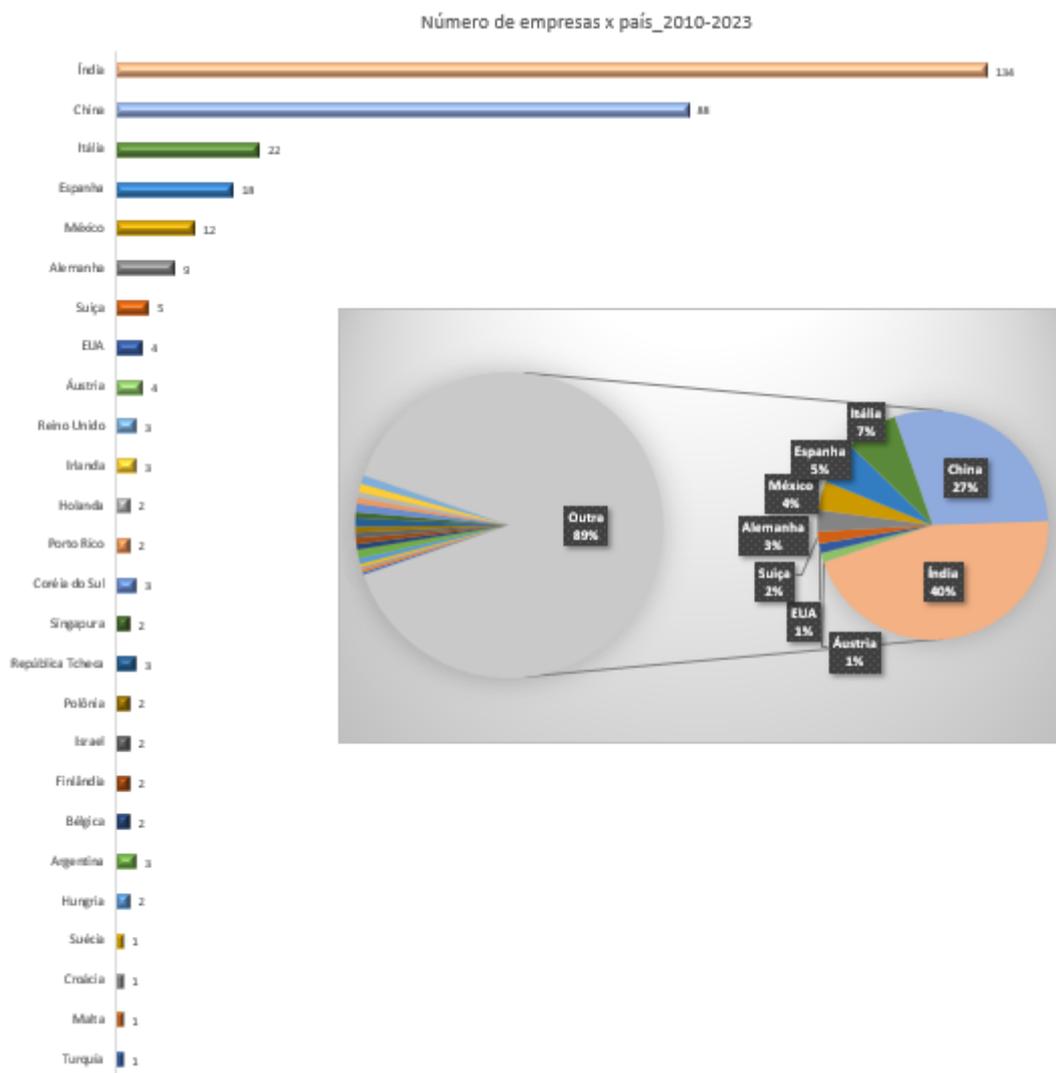


Figura 10. Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil\_2010-2023

Como esperado, o maior número de inspeções foi na Índia e na China, constituindo 67% do número de empresas inspecionadas. Conjuntamente com Itália, Espanha, México, Alemanha, Suíça, EUA e Áustria tem-se 90% das inspeções realizadas pela Anvisa em insumos sintéticos.

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. A Figura a seguir apresenta a diferença do percentual de quando somente a inspeção pela Anvisa era aceita (2010-2020) e a partir do mecanismo de *reliance*. Somente são apresentados os países com mais de 1% de representatividade.

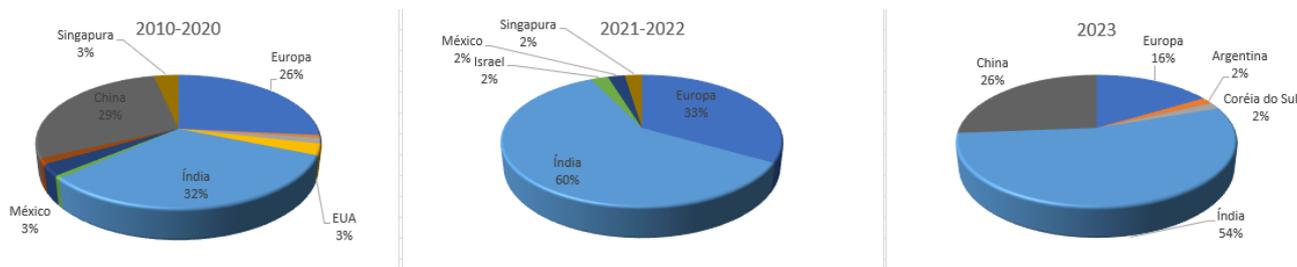


Figura 11. Inspeções por país x ano

As inspeções na Índia sobem de 32% para 60% em 2022, praticamente dobrando o percentual; e reduzindo para 54% em 2023. Inspeções na Europa mantém-se por volta de 30% e reduz pela metade em 2023. O restante do percentual de inspeções está distribuído em diferentes países. Importante ressaltar que desde a publicação da norma, em 2020, não foram feitas inspeções na China em 2021 e 2022. No final de 2022, quando a China retira as restrições as inspeções voltam a ser agendadas retornando à casa do 20-30%. Entretanto a Índia permanece em valores acima de 50%, diferentemente dos anos anteriores a 2020. Avalia-se que a diminuição da porcentagem nos países da Europa seja devido ao mecanismo de “reliance”.

#### 4.3.2 Características das empresas inspecionadas

Quanto às características das empresas inspecionadas tem-se que quase a totalidade foi de grandes empresas em 2022, sendo que 94% das empresas inspecionadas possuíam mais de 100 funcionários. Em 2023 o perfil foi completamente diferente com quase 90% sendo de médias (76%) e pequenas empresas (7%). Este perfil será monitorado para que se estabeleça uma tendência ou justificativa.

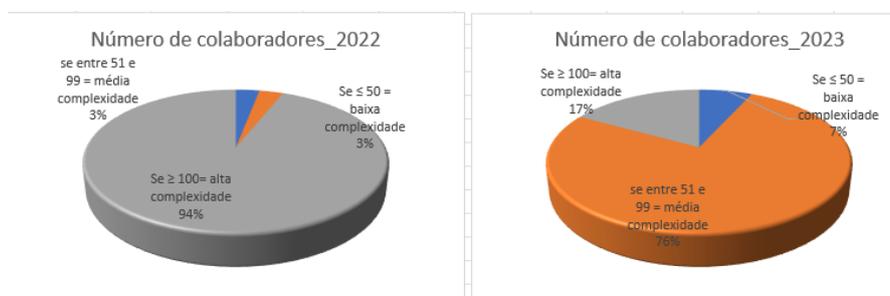


Figura 12. Número de colaboradores das empresas.

A maioria dos insumos inspecionados foram produzidos em instalações multipropósito, não havendo grandes disparidades em relação aos anos de 2022 e 2023, sendo que 24% e 15% respectivamente, dos insumos objetos dos pedidos de certificação, estavam sendo produzidos em instalações dedicadas.

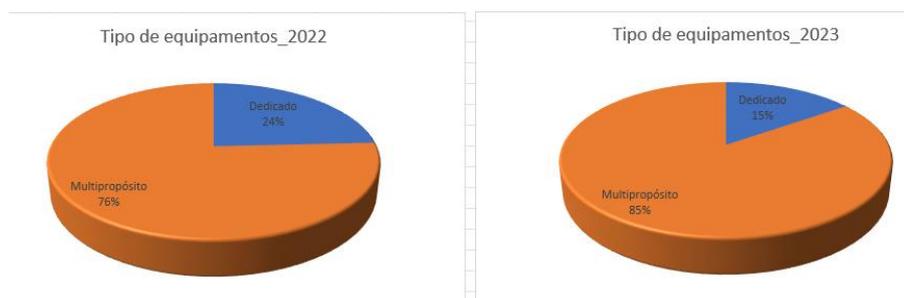


Figura 13. Tipo de equipamentos

Quanto à recuperação de solventes, mais da metade das empresas reutiliza solventes em seus processos, sendo que 42% das empresas utilizavam apenas solventes frescos na produção dos insumos inspecionados em 2022 aumentando para 68% em 2023. Desde o caso das nitrosaminas oriundas da recuperação de solventes, esperava-se uma diminuição no uso de solventes recuperados, sendo que foi observado que algumas empresas começaram a estabelecer outras destinações aos solventes. Este perfil permanecerá sendo monitorado.

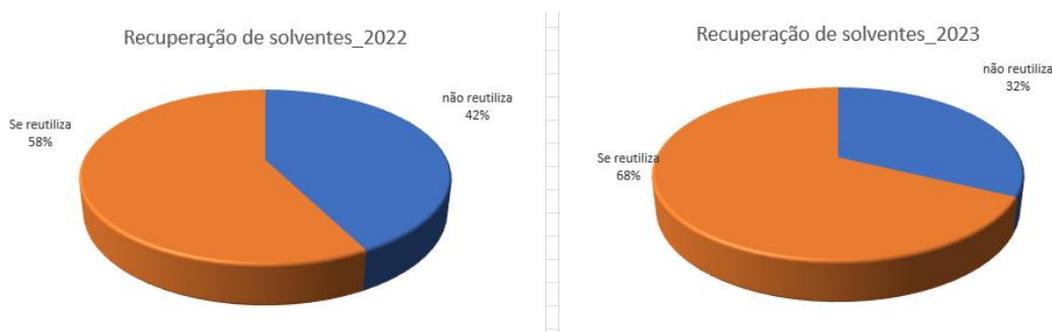


Figura 14. Recuperação de solventes

#### 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.

A Figura a seguir apresenta o resultado das inspeções desde 2021. Até o momento 71% dos estabelecimentos foi classificado como '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.

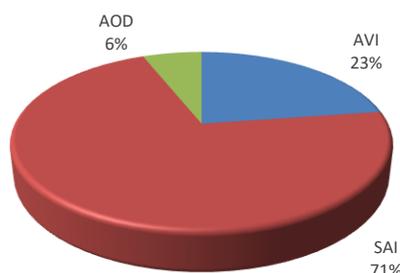


Figura 15. Resultado das inspeções.

Em relação às não conformidades mais observadas, destacamos os principais pontos registrados nos relatórios. Os dados foram derivados de inspeções nacionais e internacionais, visto que até o momento, não foi criada ferramenta para filtro e separação dos dados (Fonte: banco de dados de relatórios Anvisa – Sanitary Inspections):

- INTEGRIDADE DE DADOS/DOCUMENTAÇÃO

Muitas não conformidades se relacionam ao registro inadequado de dados como não contemporaneidade, ausência de datas associadas às assinaturas, falha na identificação da pessoa associada à atividade efetuada e ações não registradas. Estas não conformidades foram relacionadas tanto a sistemas eletrônicos como manuais.

- DESVIOS/INVESTIGAÇÕES/CAPAS/OOS

A subjetividade, investigações superficiais e ausência de utilização de ferramentas de riscos levam as empresas a não realizarem investigações adequadas e, portanto, a estabelecerem a causa raiz e ações de correção, corretivas ou preventivas completamente equivocadas. Esta falha, uma vez que é transversal, afeta várias áreas das boas práticas, como tratamento de desvios, reclamações, devoluções, OOS/OOT/OOE etc.

Os inspetores têm observado que o grande problema é conceitual. As empresas possuem conceitos equivocados do que são ações corretivas, preventivas e de correção, além do conceito de causa raiz. Essa deficiência leva fatalmente a investigações de desvios não embasadas com conclusões que satisfaçam ao propósito. Além de não terem institucionalizado, em seus sistemas da qualidade, ferramentas de risco que auxiliem no processo como um todo.

- QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES

Muitas empresas falham em estabelecer um sistema de qualificação de fornecedores capaz de garantir que as boas práticas de fabricação sejam mantidas, principalmente em relação à manutenção do perfil de impurezas estabelecido. Implicam nesse sentido: Acordo de qualidade ausente ou ineficiente, especificações inadequadas do material de partida/intermediário, auditoria ausente ou ineficiente etc.

- REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO

Empresas utilizam essa ferramenta com o objetivo de assegurar que o processo está sob controle, entretanto algumas não fornecem dados suficientes (ou não interpretam os dados adequadamente) para tal. Como exemplo cita-se a utilização de ferramentas estatísticas não apropriadas ou insuficientes, levando a interpretações e conclusões não confiáveis. Também comumente empresas não analisam tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido. Neste ponto ressalta-se que a maioria das empresas não possuem conceito para “perfil de impurezas”, muitas vezes confundindo com especificação.

- VALIDAÇÃO

Neste item as não conformidades encontradas são no geral para a ausência de validação, seja para processo, limpeza ou sistema computadorizado ou para validação com abordagem não adequada. Destacam-se neste ponto: avaliação de risco ausente ou ineficiente, plano de amostragem ausente ou ineficiente, validação de limpeza que não contemple intermediários, tempo de “sujo” e de “limpo” etc. No caso da validação de sistemas informatizados, além da ausência, muitas vezes as empresas não contemplam a validação do sistema de backup, não executam avaliação periódica dos sistemas, atribuem privilégios a perfis com conflito de interesses, não incluem planilhas eletrônicas no inventário de sistemas.

- CONTROLE DE MUDANÇAS

Neste item também se observa a ausência de uma ferramenta de risco para avaliar o impacto da mudança. Além disso, é muito comum várias mudanças serem incluídas numa mesma avaliação ou formulário levando ao gerenciamento ineficaz das alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Outra observação bastante pontuada é a ausência de monitoramento dos lotes após a mudança.

Todos os assuntos discriminados estão relacionados de forma direta ou indireta ao gerenciamento da qualidade, principalmente de forma conceitual, onde as não conformidades observadas são mais originadas do equívoco conceitual do que a ausência da atividade.

Por fim, o ano de 2023 foi um ano marcado pela volta à normalidade em relação aos agendamentos de inspeções e monitoramento do mercado de fabricantes de insumos, quando todas as atividades retornaram.

## 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 a seguir apresenta a origem dessas empresas:

Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção



Figura 16. 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.

Importante ressaltar que, desde 2022, o programa não foi priorizado devido ao grande número de inspeções represadas, oriundas de petições de certificações. A expectativa é que essa situação se mantenha em 2024 e 2025. Diante deste cenário, procedimentos internos estão sendo reavaliados e serão adaptados para o prosseguimento do programa.

## 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 RDC nº 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 a 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 conseqüente 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 356, DE 23 DE MARÇO DE 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.
- 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.