

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2022)

Período de revisão: 2022
Referência: POP-F-ANVISA-013 (antigo POP-GGFIS-040)

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de
Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos - COINS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



**Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos - COINS****REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2022)**

Período de revisão: 2022

Referência: POP-F-ANVISA-013 (antigo POP-GGFIS-040)

APROVAÇÃO**Compilador:**

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Rosimeire Pereira Alves da Cruz	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Revisor:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Thaila Coradassi de Almeida	Especialista em Regulação e VISA	COINS	

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Michelle Werneck de Oliveira	Coordenadora	COINS	
Ihatanderson Alves da Silva	Gerente	GIMED	
Ana Carolina Moreira Marino Araujo	Gerente Geral	GGFIS	



Sumário

REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2022)	1
Período de revisão: 2022 Referência: POP-F-ANVISA-013 (antigo POP-GGFIS-040).....	1
Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos - COINS	1
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa	1
REVISÃO ANUAL DAS INSPEÇÕES EM FARMOQUÍMICAS NACIONAIS - COINS (RINIFA_2022)	2
Período de revisão: 2022 Referência: POP-F-ANVISA-013 (antigo POP-GGFIS-040).....	2
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES.....	5
Gráficos	5
Figuras.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO	7
3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS	7
4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES	18
4.1. Número de inspeções	18
5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	21
5.1. Linha do tempo	21
5.2. Resultados das inspeções.....	24
5.2.1. Criticidade das não conformidades.....	26
6. EMPRESAS	27
6.1. ABBOTT LABORATÓRIOS	Erro! Indicador não definido.
6.2. ADESTE INDÚSTRIA DE PRODUTOS ANIMAIS LTDA (antiga Extrasul)	Erro! Indicador não definido.
6.5. AJINOMOTO DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ALIMENTOS LTDA	Erro! Indicador não definido.
6.6. ALPHA BR PRODUTOS QUÍMICOS LTDA	Erro! Indicador não definido.
6.7. ANIDRO DO BRASIL EXTRAÇÕES S/A (Piauí)	Erro! Indicador não definido.
6.8. ANTIBIÓTICOS DO BRASIL.....	Erro! Indicador não definido.
6.9. APSEN FARMACÊUTICA.....	Erro! Indicador não definido.
6.10. AS ERVAS CURAM	Erro! Indicador não definido.
6.11. ATINA ATIVOS NATURAIS	Erro! Indicador não definido.
6.12. BLAU FARMACÊUTICA S/A.....	Erro! Indicador não definido.
6.13. BRAZINCO INDÚSTRIA DE PIGMENTOS LTDA	Erro! Indicador não definido.
6.14. BUSCHLE & LEPPER S/A.....	Erro! Indicador não definido.



- 6.15. CAQ CASA DA QUÍMICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDAErro! Indicador não definido.
- 6.16. CARBONOR S.A.....Erro! Indicador não definido.
- 6.17. CARTIBRAS BENEFICIADORA DE PRODUTOS ANIMAIS LTDAErro! Indicador não definido.
- 6.18. CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDAErro! Indicador não definido.
- 6.19. CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA (biológicos) Erro! Indicador não definido.
- 6.20. CYG BIOTECH QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.21. EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDAErro! Indicador não definido.
- 6.22. FARMÁCIA E LABORATÓRIO HOMEOPÁTICO ALMEIDA PRADO LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.23. FARMAUSA LIFE SCIENCE LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.24. FDA ALLERGENIC LABORATÓRIOS DE FORMULAÇÕES ESPECIAIS LTDA. ... Erro! Indicador não definido.
- 6.25. FLORAERVAS COMERCIAL LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.26. FORMIL QUÍMICA LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.27. G NUTRA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS ALIMENTÍCIOS E NUTRICIONAIS LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.28. GEYER MEDICAMENTOS S.A..... Erro! Indicador não definido.
- 6.29. GLOBE QUÍMICA S.A..... Erro! Indicador não definido.
- 6.30. H & N HOMEOPATIA E PRODUTOS NATURAIS Erro! Indicador não definido.
- 6.31. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA CATEDRAL LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.32. INGREDION BRASIL INGREDIENTES INDUSTRIAIS LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.33. IQT – INDÚSTRIAS QUÍMICAS TAUBATÉ Erro! Indicador não definido.
- 6.34. ITF CHEMICAL LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.35. KIN MASTER PRODUTOS QUÍMICOS LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.36. LABORATÓRIO CATARINENSE LTDA..... Erro! Indicador não definido.
- 6.37. LABORATÓRIOS EXTRATOS ALERGÊNICOS Erro! Indicador não definido.
- 6.38. LABORATÓRIO LAECCO COSMIATRIA BIOCELULAR LTDA. Erro! Indicador não definido.
- 6.39. LIBBS FARMACÊUTICA LTDA (não biológicos) Erro! Indicador não definido.
- 6.40. LIBBS FARMACÊUTICA LTDA (biológicos)..... Erro! Indicador não definido.
- 6.41. LOTUSFARMA PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA Erro! Indicador não definido.
- 6.42. MICROBIOLÓGICA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. Erro! Indicador não definido.
- 6.43. NORTEC QUÍMICA S/A Erro! Indicador não definido.



6.44.	PHYTOPLENUS BIOATIVUS S.A.....	Erro! Indicador não definido.
6.45.	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA.....	Erro! Indicador não definido.
6.46.	QUELUZ QUÍMICA LTDA.....	Erro! Indicador não definido.
6.47.	SANRISIL S/A INDÚSTRIA E COMÉRCIO	Erro! Indicador não definido.
6.48.	SOLABIÁ BIOTECNOLOGIA LTDA	Erro! Indicador não definido.
6.49.	SOURCETECH QUÍMICA LTDA	Erro! Indicador não definido.
6.50.	SUSTENTEC PRODUTORES ASSOCIADOS PARA DESENVOLVIMENTO DE TECNOLOGIAS SUSTENTÁVEIS	Erro! Indicador não definido.
6.51.	WELEDA DO BRASIL LABORATÓRIOS E FARMÁCIA LTDA	Erro! Indicador não definido.
7.	INSPETORES.....	27
8.	PRINCIPAIS MUDANÇAS.....	27
	Este capítulo refere-se a eventos realizados no ano que possam causar impacto nos procedimentos de inspeções nacionais como publicação de normas, procedimentos dentre outros.	
		27
8.1.	Mudanças em 2022	27
8.2.	Avaliação das mudanças do ano anterior.....	27
9.	POSSÍVEIS TENDÊNCIAS	28
10.	DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS.....	28
11.	CONCLUSÃO.....	28

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Gráficos

Gráfico 1.	Forma de obtenção do insumo produzido por empresa.....	9
Gráfico 2.	Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2022.....	18
Gráfico 3.	Porcentagem de classificação de risco das empresas.....	19
Gráfico 4.	Resultado das inspeções_2019 a 2022.....	24
Gráfico 5.	Porcentagem de não conformidades_2021.....	25
Gráfico 6.	Correlação porcentual da classificação das NCs_2021 e 2022.....	27
Gráfico 7.	Resultados das inspeções e número de NC_Abbott Laboratórios.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 8.	Resultado das inspeções e número de NC_Adeste.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 9.	Categorização das NC_Adeste.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 10.	Resultados das inspeções e número de NC_Ajinomoto.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 11.	Resultado das inspeções e número de NC_Alpha BR.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 12.	Categorização das NCs_Alpha BR.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 13.	Resultado das inspeções e número de NC_Anidro do Brasil.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 14.	Resultado das inspeções e número de NC_ABL.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 15.	Resultado das inspeções e número de NC_Apsen.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 16.	Não conformidades_2016 e 2018_Apsen.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 17.	Categorização das NCs_Apsen.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 18.	Resultados das inspeções e número de NC_Atina.....	Erro! Indicador não definido.



Gráfico 19. Resultados das inspeções e número de NC_Buschle.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 20 Resultados das inspeções e número de NC_Buschle.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 21. Resultado das inspeções e número de NC_CAQ.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 22. Resultado das inspeções e número de NC_Cristália.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 23. Categorização das NC_Cristália.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 24. Resultado das inspeções e número de NC_Cristália Bio.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 25. Não conformidades_Cristália Bio.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 26. Resultado das inspeções e número de NC_Cyg.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 27. Não conformidades_Cyg.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 28. Resultado das inspeções e número de NC_Eurofarma.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 29. Categorização das NC_Eurofarma.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 30. Resultado das inspeções e número de NC_Almeida Prado.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 31. Não conformidades_FDA.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 32. Categorização das NC__FDA Allergenic.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 33. Resultado das inspeções e número de NC_Formil.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 34. Categorização das NC_Formil.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 35. Resultado das inspeções e número de NC_Globe.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 36. Categorização das NC_Globe.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 37. Resultado das inspeções e número de NC_H&N Homeopatia.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 38. Resultado das inspeções e número de NC_Catedral.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 39. Categorização das NC_Catedral.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 40. Resultado das inspeções e número de NC_Ingredion.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 41. Resultado das inspeções e número de NC_IQT.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 42. Categorização das NC_IQT.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 43. Resultado das inspeções e número de NC_ITF.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 44. Categorização das NC_ITF.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 45. Resultado das inspeções e número de NC_Kin Master.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 46. Resultado das inspeções e número de NC_Extratos Alergênicos.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 47. Não conformidades_Extratos Alergênicos.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 48. Categorização das NC_Extratos Alergênicos.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 49. Resultado das inspeções e número de NC_Laecco.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 50. Resultado das inspeções e número de NC_Libbs.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 51 Categorização das NC_Libbs.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 52. Resultado das inspeções e número de NC_Microbiológica.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 53. Resultado das inspeções e número de NC_Nortec.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 54. Resultado das inspeções e número de NC_Phytoplenus.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 55. Resultado das inspeções e número de NC_Queluz.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 56. Categorização das NC_Queluz.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 57. Resultado das inspeções e número de NC_Sanrisil.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 58. Categorização das NC_Sanrisil.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 59. Resultado das inspeções e número de NC_Solabiá.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 60. Categorização das NC_Solabiá.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 61. Resultado das inspeções e número de NC_Sourcotech.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 62. Categorização das NC_Sourcotech.	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 63. Resultado das inspeções e número de NC_Sustentec.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 64. Categorização das NC_Sustentec.....	Erro! Indicador não definido.
Gráfico 65. Resultado das inspeções e número de NC_Weleda.	Erro! Indicador não definido.



Gráfico 66. Número de inspetores habilitados. **Erro! Indicador não definido.**

Figuras

Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos Estados..... 8

Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa). 19

Figura 3. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2022..... 20

Figura 4. Porcentagem de índice de risco_2020 a 2022 (tendência linear). 20

Tabelas

Tabela 1. Empresas farmoquímicas brasileiras ativas no momento da elaboração deste relatório. CTO = Condições técnico-operacionais..... 17

Tabela 2. Lista de inspetores plenos de IFAs não biológicos..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Lista de inspetores plenos de IFAs biológicos..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4. Número de inspetores plenos e de empresas por estado..... **Erro! Indicador não definido.**



1. INTRODUÇÃO

O Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) da Anvisa foi criado a partir da publicação da Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005 (revogada pela RDC nº 513, de 27 de maio de 2021). Uma das diretrizes do programa era a necessidade da verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação.

Neste sentido, foram publicadas as Resoluções RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005, revogada pela RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Esta última em conformidade com o guia internacional ICH Q7A e incluindo as boas práticas de fabricação de insumos biológicos e fitoterápicos. A RDC nº 69/14 foi revogada pela RDC nº 654 de 24 de março de 2022. Não houve alterações de conteúdo na RDC nº 654/22, apenas adequação de técnica legislativa em cumprimento ao Decreto nº 10.139/2019.

Em 2014 foram implementados, em nível tripartite, procedimentos relacionados às boas práticas, destacando-se:

- Elaboração de relatório de inspeção em fabricante de insumos farmacêuticos;
- Planejamento de inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos com base no risco sanitário e
- Categorização de não conformidades (NC), classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório.

A implementação dessas resoluções e procedimentos foram efetuadas objetivando-se a uniformidade das ações de vigilância sanitária e a harmonização com guias internacionais no que tange ao cumprimento das boas práticas e avaliações do risco sanitário.

Em 2019 os procedimentos foram revisados com o intuito de atualização aos procedimentos do Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) e de evolução do sistema de classificação das empresas, com semelhança ao sistema adotado pela Food and Drug Administration (USFDA).

Em julho de 2015, o Brasil foi incluído na lista de países com quadro das atividades de controle e fiscalização, garantindo um nível de proteção da saúde pública equivalente à da União Europeia (UE) - Decisão de Execução 2012/715/UE da Comissão- com relação aos IFAs. O Artigo 111b.3 da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho declara que a Comissão Europeia verifique regularmente se as condições dos países incluídos na lista continuam as mesmas.

Em decorrência da auditoria, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, com finalidade de emissão de autorização de funcionamento e de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), conforme IN nº 32, de 12 de abril de 2019, nos termos do acordo com a União Europeia de que a Agência participe de todas as inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de IFAs nas farmoquímicas nacionais.

2. OBJETIVO

Este relatório tem o intuito de avaliar os resultados das inspeções realizadas e o cumprimento de boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, a partir de inspeções conjuntas com os entes federados realizadas pela Anvisa, de forma que possam ser verificadas tendências e possam ser identificadas oportunidades de melhoria na gestão do sistema.

Este relatório refere-se ao ano de 2022. Referências quanto aos anos anteriores serão feitas quando pertinentes.

3. PARQUE INDUSTRIAL DE FARMOQUÍMICAS

Atualmente, o parque industrial de farmoquímicas no Brasil é composto por 54 empresas ativas, localizadas nos seguintes Estados, conforme a figura abaixo:

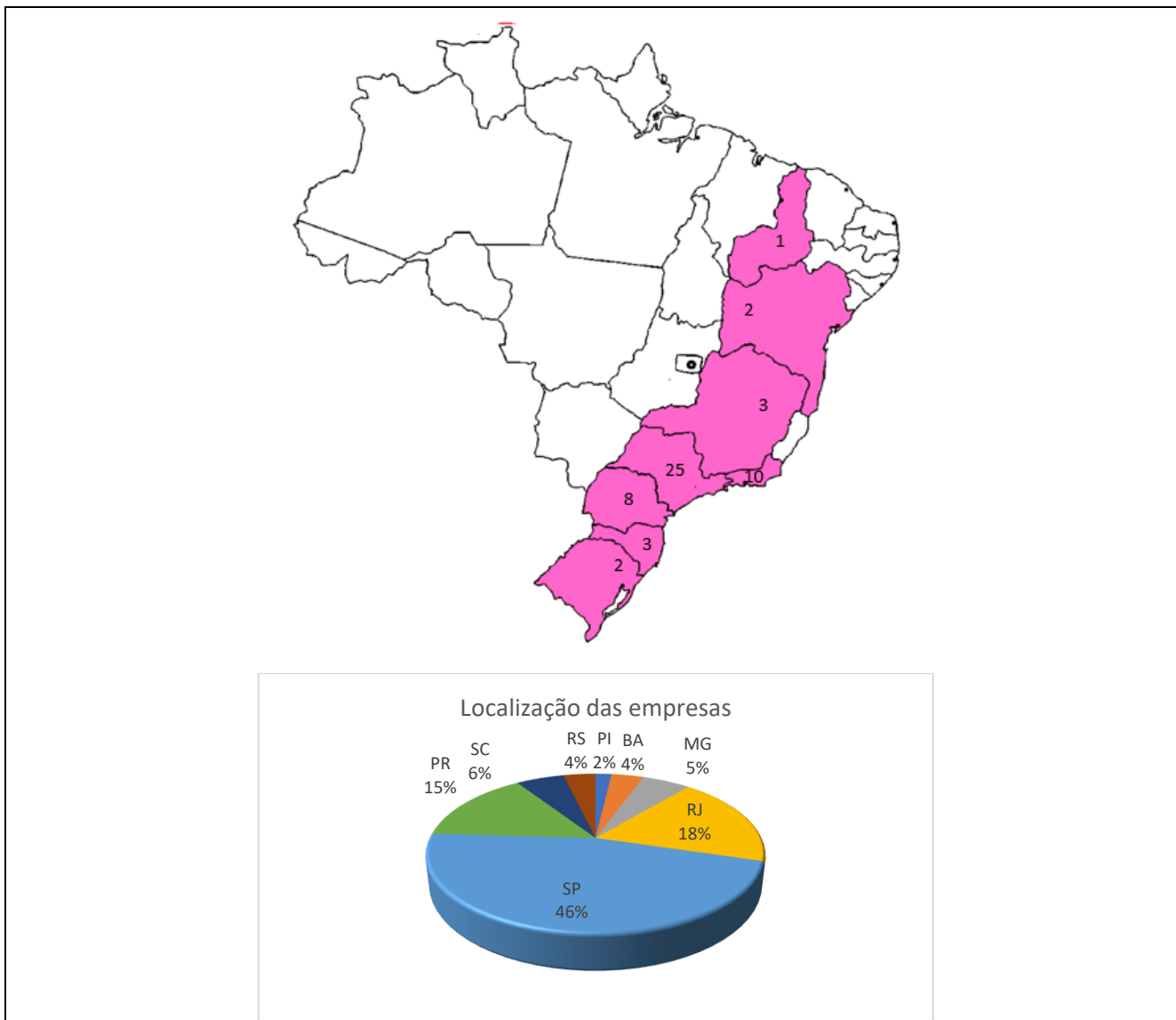


Figura 1. Distribuição do número de farmoquímicas nos Estados.

Verifica-se que as empresas estão concentradas na região sul-sudeste do país, sendo a grande maioria dos fabricantes localizados em São Paulo.

Quanto ao tipo de insumo produzido, as empresas estão distribuídas da seguinte forma:

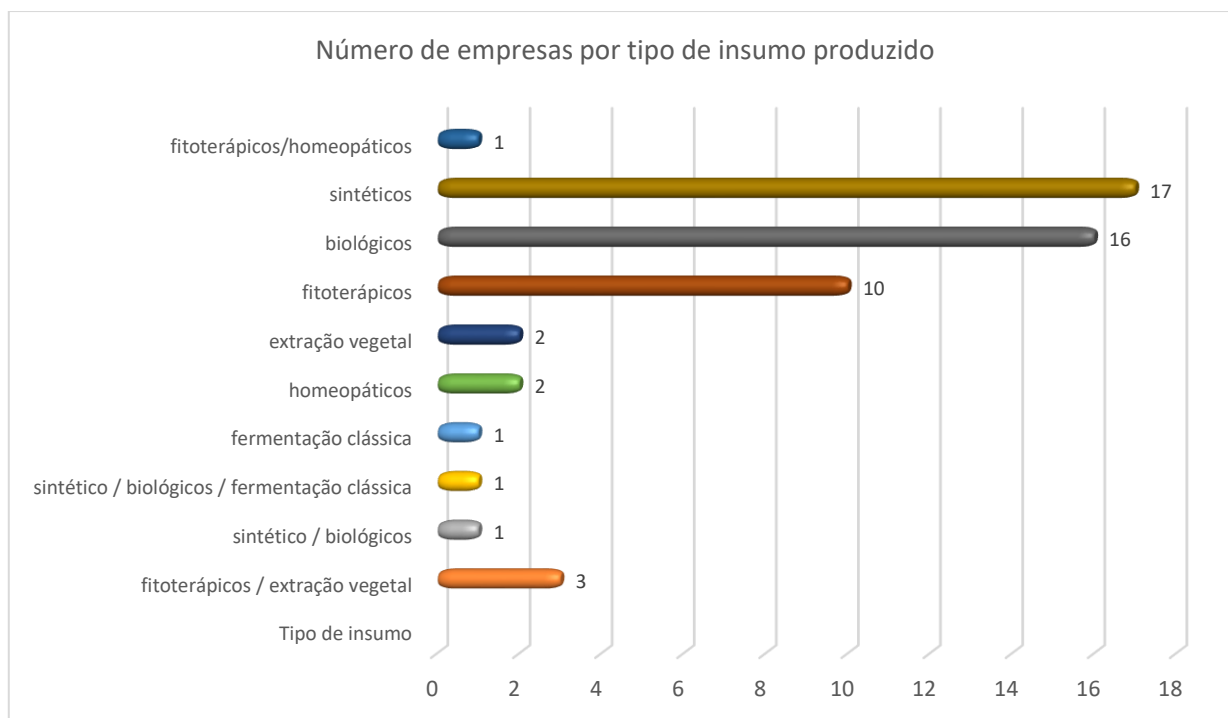


Gráfico 1. Forma de obtenção do insumo produzido por empresa.



A Tabela 1 relaciona as empresas brasileiras por classificação de risco (vide item 4), Estado e tipo de insumo produzido.

Risco	Estado	Empresa	Endereço	Tipo de insumo	IFAs
A	BA	ITF Chemical Ltda	Rua Beta 574 Área Industrial Norte, COPEC, Pólo Petroquímico	sintéticos	cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, risedronato sódico, levofloxacino hemi-hidratado, cloridrato de moxifloxacino, temozolomida, mesilato de doxazosina, succinilato de proteína férrica, pemetrexede, cloridrato de bendamustina, cloridrato de sevelâmer e ácido risedrônico
A	BA	Carbonor	Rua João Ursulo Ribeiro, nº 640 Pólo Petroquímico Camaçari /BA, CEP 42.810- 030	sintéticos	bicarbonato de sódio
A	MG	Atina Ativos Naturais	Rua dos Oitis, nº 81, Bairro: Distrito Industrial – Pouso Alegre - CEP: 37.556-836.	extração vegetal / fitoterápicos	Alfa bisobolol/aloe vera
A	MG	Indústria Farmacêutica Catedral Ltda	Rua Hum, 288 - Bairro Nova Pampulha - Cidade Vespasiano/MG	fitoterápicos	Extratos hidroalcóolicos de castanha da índia, catuaba, chá verde, espinheira santa, guaraná e extrato seco de espinheira santa
Paralisada	MG	FUNED	Rua Conde Pereira Carneiro 80, Gameleira, Belo Horizonte	biológicos	imunoglobulinas
B	PI	Anidro do Brasil Extrações S/A	Rua Pilocarpina, nº1000 – Bairro Igarauçu - CEP: 64.216-815 Parnaíba	extração vegetal / fitoterápicos	Cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, fitoterápicos (extratos secos e hidroalcóolicos)
C	PR	Adeste Indústria De Produtos Animais Ltda	Estrada HT 005 S/N Galpão 1 – CEP 86.610.000 – Jaguapitã	biológicos	Heparina sódica, sulfato dissódico de condroitina A, heparinóides.
CTO	PR	As Ervas Curam	Rua Eunice Weaver nº 273, Campo Cumprido, Curitiba.	fitoterápicos	Passiflora incarnata, Aesculus hippocastanum e Solidago microglossa
Paralisada	PR	Floraervas Comercial Ltda	Rua Ozorio Strapasson nº 180, Centro Industrial Mauá – Colombo	fitoterápicos	Extratos secos e alcóolicos
B	PR	Laboratório Laecco Cosmiatria Biocelular Ltda..	Rua Pioneiro Miguel Jordão Martines nº 461, Parque Industrial Mário Bulhões da Fonseca, Maringá, Paraná, CEP: 87065-660	sintéticos	gliconato de lítio



A	PR	Phytoplenus Bioativus S. A.	Rua Wanda dos Santos Mullman, nº 1501 – Estância Pinhais	fitoterápicos	Extrato hidroglicólico de calêndula officinalis
A	PR	Prati Donnaduzzi	Rua Mitsugoro Tanaka 145, Centro Indl. Nilton Arruda, Toledo - PR - 85903630	sintéticos	canabidiol
A	PR	Solabiá Biotecnológica Ltda	Rua 52001, nº 200, lote 237 C, Gleba Ribeirão Pinguim. Maringá	biológicos	Sulfato de condroitina
B	PR	Sustentec Produtores Associados para Desenvolvimento de Tecnologias Sustentáveis	Perímetro 22, Fazenda Britânia s/nº, Lote Rural 165 B/B, Zona Rural, Pato Bragado	fitoterápicos	tintura de guaco, extrato fluido de guaco, extrato seco de espinheira santa.
B	RJ	Ingredion Brasil Ingredientes Industriais Ltda	Rua Joaquim Lemos, nº 48, Bairro Trindade, São Gonçalo	sintéticos	Glicose e manitol
C	RJ	Instituto Vital Brasil	Rua Maestro José Botelho nº 64, Vital Brazil, Rio de Janeiro	biológicos	imunoglobulinas heterólogas
B	RJ	Lotusfarma Produtos Farmacêuticos	Estrada dos Bandeirantes, nº 3.438 - Jacarepaguá	Fitoterápicos/	Dinamizados e extratos hidroalcoólicos
				homeopáticos	
B	RJ	Microbiológica Química e Fctá Ltda.	Rua Doutor Nicanor 238, Inhaúma, Rio de Janeiro.	sintéticos	azatioprina, mercaptopurina, talidomida, tioguanina, entecavir e sofosbuvir
Paralisada	RJ	Fundação Ataulpho de Paiva	Avenida Pedro II nº 260/270, São Cristóvão	biológicos	Bacilo de calmette-Guérin – vacina BCG



C	RJ	Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos	Avenida Brasil, N° 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro	biológicos	alfaepoetina; polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo B; vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, para expressão da glicoproteína Spike (S) do vírus SARS-CoV-2; vírus 17DD da febre amarela; vírus atenuado da caxumba (cepa RIT 4385); vírus atenuado do sarampo (cepa Schwarz); e vírus atenuado da rubéola (cepa Wistar RA27/3).
A	RJ	Laboratório Extratos Alergênicos	Avenida Rio Branco 277 Sala 1101 e 1201, Centro, Rio de Janeiro	biológicos	extratos alergênicos
C	RJ	Nortec Química S/A	Rua Dezesete, N° 200 Xerém - ABCD - Distrito Industrial – Mantiquira, Duque de Caxias	sintéticos	aciclovir, benzonidazol, bromazepam, cloridrato de bupivacaína monoidratado, clonazepam, cloridrato de lidocaína monoidratado, cloridrato de mepivacaína, diclofenaco, diclofenaco colestiramina (diclofenaco resinato), diclofenaco dietilamônio, efavirenz, espironolactona, cloridrato de fenilefrina, fenitoína, monoclórídrico de flurazepam, cloridrato de isometepteno, mucato de isometepteno, lamivudina, lidocaína, midazolam, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam, citrato de orfenadrina, prilocaína, cloridrato de prilocaína, sulfato de pseudoefedrina, zidovudina, tiabendazol, fumarato de tenofovir desoproxila, diazepam, haloperidol, hemifumarato de quetiapina, bupivacaína, sulfato de atazanavir, sulfato de efedrina, cloridrato de pseudoefedrina e dicloridrato de pramipexol.
A	RJ	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	Estrada dos Bandeirantes, n° 2400, Jacarepaguá, Rio de Janeiro	biológicos	colagenase
A	RJ	FDA Allergenic Laboratórios de Formulações Especiais Ltda	Rua da Abolição, n° 413, Abolição, Rio de Janeiro-RJ CEP: 20755-170.	biológicos	Extratos alergênicos



A	RS	Geyer Medicamentos S.A.	Rua Pelotas, 320 Bairro Floresta, Porto Alegre	biológicos	Bacillus cereus
B	RS	Kin Master produtos Químicos Ltda (duas plantas)	Rua Miguel Vargas, 595 Bairro Boqueirão, Passo Fundo	biológicos	heparina sódica bovina, heparina sódica suína, mesoglicano, polissulfato de mucopolissacarídeo, sulfato de condroitina e sulodexida
A	SC	Buschle & Lepper S/A	Rua da Salina, nº 385, Bairro Salina, Balneário Barra do Sul	sintéticos	Insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) obtido(s) por síntese química: carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio.
A	SC	Cartibrás Beneficiadora de Produtos Animais Ltda	Rua Natal Braghini 975, Centro, Iomerê	biológicos	sulfato de condroitina.
B	SC	Laboratório Catarinense Ltda	Rua Dr. Colin, 1053, Joinville – CEP 89204001	fitoterápicos	Extratos fitoterápicos hidroalcoólicos e secos.
A	SP	Ajinomoto do Brasil Indústria e Comércio de Alimentos Ltda.	Rodovia Anhanguera, Km-131, S/N, Jaguari, Limeira, CEP: 13480-970	fermentação clássica	L-glutamina e L- isoleucina
B	SP	Alpha BR Produtos Químicos Ltda	Rua do Matão, Travessa R Nº 400, Módulo 14B, 2º Andar, Cidade Universitária, São Paulo, CEP: 05508-090	sintéticos	citrato de fentanila, cloridrato de midazolam, maleato de midazolam e midazolam
A	SP	Antibióticos do Brasil Ltda	Rodovia Professor Zeferino Vaz, Km 135, SP-332, Itapavussu, Município: Cosmópolis - CEP: 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese (classe cefalosporínicos): ceftazidima pentaidratada (etapas de esterilização e tamponamento e cefalotina sódica, ceftriaxona dissódica hemieptaidratada (etapas de esterilização).
A	SP	Apsen Farmacêutica	Rua La Paz, nº 37/67 Santo Amaro, São Paulo - CEP: 04755-020	biológicos	hialuronidase
CTO	SP	Blau Farmacêutica S.A.	Rodovia Raposo Tavares 2.833, Km 30,5, unidade III, prédio P400, Cotia - CEP: 06705-030	biológicos	alfaepoetina, filgrastim, pegfilgrastim e somatropina



B	SP	Brazinco Indústria de Pigmentos Ltda	Rua Capitão Ferraiuolo, 648 - Vila Invernada	sintéticos	Óxido de zinco
A	SP	CAQ Casa da Química Indústria e Comércio Ltda.	Rua Álvares Cabral Nº: 693, Vila Conceição, Município: Diadema - CEP: 09981-030	sintéticos	Acetato de sódio tri-hidratado, fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico anidro, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, sulfato de cálcio di-hidratado, sulfato de zinco monoidratado, sulfato de zinco heptaidratado, sulfato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, monoidratado, cloreto de sódio di-hidratado, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio solução 50%, lactato de sódio solução 50%, fosfato de sódio bibásico heptaidratado, nitrato de potássio, sulfato de alumínio e potássio (ALÚMEN), sulfato de magnésio monoidratado, vaselina sólida. Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química (etapas de purificação): Ácido cítrico monoidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de potássio, cloreto de sódio, fluoreto de sódio, sulfato de magnésio heptaidratado, ácido benzoico, ácido bórico, bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio anidro, óxido de zinco micronizado, óxido de zinco, sulfato de amônio, sulfato de ferro(oso) heptaidratado.



B	SP	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	Rodovia Itapira - Lindóia Km 14, Ponte Preta, Município: Itapira - CEP: 13974-900.	sintético / biológicos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: ácido zoledrônico monoidratado, cabergolina, citrato de fentanila, citrato de sufentanila, cloridrato de alfentanila monoidratada, cloridrato de petidina, cloridrato de dextrocetamina, cloridrato de remifentanila, carbonato de lodenafila, cloridrato de levobupivacaína, cloridrato de dexbupivacaína, cloridrato de ropivacaína, clozapina, dantroleno sódico hemiepitaidratado, decanoato de haloperidol, droperidol, efavirenz, enantato de flufenazina, etomidato, fentanila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de quetiapina, lactato de biperideno, lamivudina, leflunomida, mesilato de imatinibe, olanzapina, ritonavir, riluzol, saquinavir, sevoflurano, zidovudina, bortezomibe, tetracaína, cloridrato de levomepromazina, anastrozol, temozolomida. IFA biológico: collagenase e somatropina.
A	SP	CYG Biotech Química e Farmacêutica Ltda	Rua Hermínio de Mello, 311 - Distrito Industrial Domingos Giomi, Indaiatuba - CEP: 13.347-330	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: lamivudina (etapas de purificação), carbonato de lítio e fumarato de tenofovir desoproxila.
C	SP	Eurofarma Laboratórios Ltda.	Av. das Nações Unidas, nº 22.532, bloco 2 – Vila Almeida, São Paulo - CEP: 04795-000	biológicos	filgrastim
B	SP	Farmácia e Laboratório Homeopático Almeida Prado Ltda	Praça Benedito Calixto No. 129 133, Cerqueira Cesar, São Paulo - CEP: 05.406-040	homeopáticos	tinturas homeopáticas
CTO	SP	Farmausa Life Science Ltda	Avenida Guido Caloi, 1935, andar 2, bloco B, Jardim São Luís, São Paulo – SP, CEP: 05802-140	extração vegetal	canabidiol



C	SP	Formil Química Ltda	Estrada Velha de Itu, 800, Sítio Pedra Rachada, Jandira - CEP: 06622-480	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: alprazolam, bromazepam, carbonato de lítio, cilostazol, cloridrato de midazolam, dapaconazol, flumazenil, hemitartrato de zolpidem, midazolam, nitrato de isoconazol, nitrato de miconazol, tartarato de ácido gamaminobutírico monoidratado e tosilato de dapaconazol (obtidos por síntese química) e albendazol (etapa de purificação).
A	SP	G Nutra Indústria e Comércio de Produtos Alimentícios e Nutricionais Ltda	Rodovia Eduardo Zuccari Nº 00 Km. 21,5, Botucatu - CEP: 18603-970	fitoterápicos	Cordia verbenacea DC e Passiflora incarnata (extrato seco)
B	SP	Globe Química S/A	Rodovia SP 332 Km 138- Portão A Parte - Itapavussu, Cosmópolis - CEP: 13150-000	sintéticos	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química: capecitabina, cloridrato de amiodarona, cloridrato de propranolol, cloridrato de sibutramina monohidratado, diazepam, ganciclovir sódico, tartarato de rivastigmina, hidroxiureia, L-carbocisteína, mesilato de imatinibe, micofenolato de sódio, topiramato, carbonato de lítio, efavirenz, lamivudina, zidovudina. clozapina, olanzapina (etapas de micronização).
B	SP	H & N Homeopatia e Produtos Naturais	Rua Dr. Cesar 212 Fundos, Santana, São Paulo – 02013-000	homeopáticos	Tinturas homeopáticas
B	SP	Instituto Butantan	Avenida Vital Brasil Nº 1500, Butantã (prédio 41), São Paulo - CEP: 05503-900	biológicos	imunoglobulinas heterólogas, DEN1-D-30, DEN2/4-D-30, DEN3-D-30/31 e DEN4-D-30, cepa influenza tipo A (H1N1), cepa influenza tipo A (H3N2) e cepa influenza tipo B
B	SP	IQT - Indústrias Químicas Taubaté	Rua Irmãos Albernaz Nº 300, Logradouro, Vila Costa Taubaté	sintéticos	Nitrato de Propatila



A	SP	Libbs Farmacêutica Ltda	Avenida Dona Cesaria Camargo de Oliveira, 633, Jardim Vista Alegre, Embu das Artes - CEP: 06807-320	sintético / biológicos / fermentação clássica	Insumos farmacêuticos ativos obtidos por semissíntese: gestodeno e estradiol. - Insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese química cloridrato de amiodarona, bromoprida, cilostazol, cloridrato de paroxetina hemi-hidratado, desogestrel, nitrendipino, succinato de sumatriptana, etinilestradiol, tibolona e ácido zoledrônico monohidratado. IFA biológico: rituximabe
A	SP	Queluz Química Ltda	Corifeu de Azevedo Marques n 460, Bairro Palha, Queluz, CEP 12800-000	sintéticos	hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio.
CTO	SP	Sanrisil S/A Indústria e Comércio	Estrada do Bonsucesso, nº 1973 - Bairro do Rio Abaixo – Itaquaquetuba / SP – CEP 08579-000	extração vegetal / fitoterápicos	IFAs fitoterápicos, rutina e quercetina
A	SP	Sourcotech Química Ltda	Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias Nº. 3430, Água Preta, Pindamonhangaba-CEP: 12402-020	extração vegetal	nitrato de pilocarpina e cloridrato de pilocarpina
A	SP	Weleda do Brasil Laboratórios e Farmácia Ltda	R. BRIG. Henrique Fontenelle nº 33, Logradouro, PQ. São Domingos, São Paulo - 05125-000	fitoterápicos	bryophyllum calycinum (granulado em lactose 50%)

Tabela 1. Empresas farmoquímicas brasileiras ativas no momento da elaboração deste relatório. CTO = Condições técnico-operacionais.



4. HISTÓRICO DE INSPEÇÕES

4.1. Número de inspeções

As inspeções em empresas nacionais eram de responsabilidade dos estados e municípios, com a Anvisa podendo compor a equipe de inspeção. No ano de 2015, a Anvisa passou a acompanhar todas as inspeções em fabricantes de IFA, visando à harmonização das inspeções no país, uma vez que foi identificado, durante auditoria da União Europeia realizada em 2013, que não havia procedimentos vigentes uniformes quanto ao processo de inspeção sanitária adotados nos estados.

Em 2019, as inspeções passaram a ser responsabilidade da Anvisa, conforme IN nº 32, de 12 de abril de 2019.

O Gráfico abaixo apresenta o histórico do número de inspeções realizadas desde 2015, em farmoquímicas nacionais.



Gráfico 2. Número de inspeções realizadas em farmoquímicas nacionais - 2015 a 2022.

A pandemia de Covid-19 foi decretada em fevereiro de 2020 pela OMS. Dessa forma, das 22 inspeções realizadas em 2020, 14 foram remotas. Com a diminuição dos casos registrados as inspeções retornaram a ser presenciais em novembro de 2021.

Entretanto houve agravamento da pandemia com novas variações do vírus, voltando ao estado de maior atenção. Dessa forma, das 25 inspeções ocorridas em 2021, 20 foram remotas, aumentando de 63% para 80% o número de inspeções remotas.

Com a ampliação da vacinação e arrefecimento da pandemia, as inspeções voltaram a ser todas presenciais, sendo que em 2022, das 25, apenas uma inspeção foi de forma remota.

4.2 Atribuição do Risco Sanitário

Em 2014, foi adotado, em nível tripartite, o procedimento POP-O-SNVS-015. Este procedimento estabelece a estratégia de programação de inspeções, baseada no risco sanitário atribuído aos fabricantes. De acordo com este procedimento as empresas são classificadas com índice de risco A, B ou C, determinando a frequência de inspeções recomendada para o estabelecimento (farmoquímicas), conforme Figura 2:



PARTE E – FREQUENCIA DE INSPEÇÃO RECOMENDADA PARA O ESTABELECIMENTO

Índice de Risco	Frequência Recomendada
A	Frequência Reduzida (de 24 a 36 meses)
B	Frequência Moderada (de 12 a 24 meses)
C	Frequência Intensiva (\geq 12 meses)

Figura 2. Índice de risco baseado no risco regulatório associado ao estabelecimento e risco intrínseco (criticidade do insumo fabricado e complexidade da empresa).

Considerando as empresas atualmente ativas, tem-se a seguinte disposição geral de índice de risco, conforme classificação atual (2022):

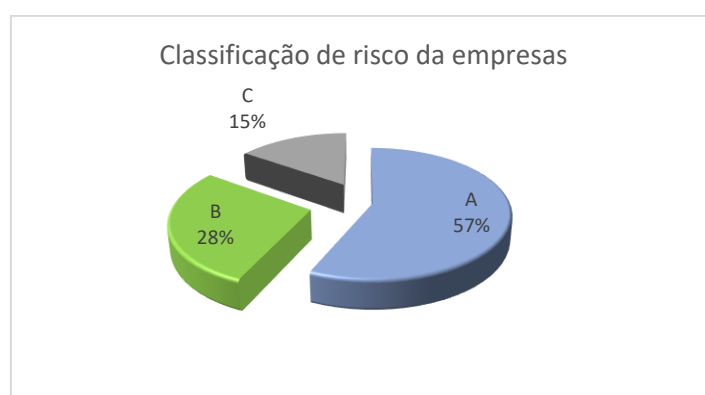


Gráfico 3. Porcentagem de classificação de risco das empresas.

Com esta classificação, pode-se inferir a realização de uma média de 24 inspeções por ano (duas inspeções nacionais por mês) pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), com participação da Anvisa, considerando o tempo máximo de periodicidade, estabelecido pelo índice de risco. Esta avaliação é importante para o conhecimento do grau de risco sanitário do parque farmoquímico, bem como, para a projeção da capacidade de recursos humanos da Anvisa para a realização de inspeções.

Desde a implementação da avaliação de risco, tem-se verificado que, com o passar dos anos, a classificação A (inspeções de 24 a 36 meses) tem sido incrementada, a classificação B mantida relativamente estável e a C sofreu diminuição (tendência linear). Essa situação demonstra melhoria das empresas considerando que essas mantêm efetivas as boas práticas, sem necessidade de monitoramento mais amiúde por parte dos órgãos de vigilância sanitária. O que reflete ainda que as medidas adotadas pelo SNVS em termos de regulação, orientação e procedimentos têm sido satisfatórias.

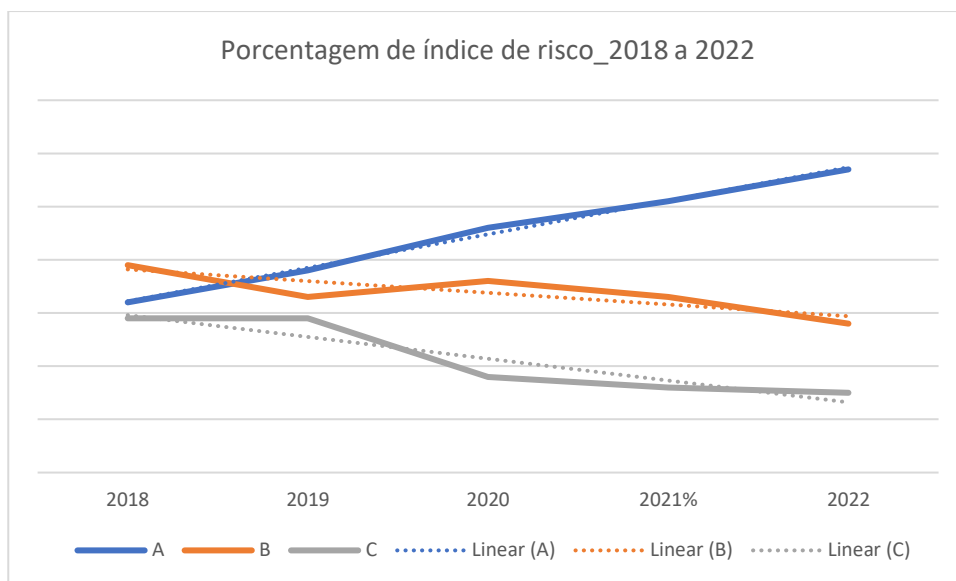


Figura 3. Porcentagem de índice de risco_2018 a 2022.

Avaliou-se ainda se a tendência linear, incremento da classificação A e redução da classificação C, se manteria por tipo de IFAS produzidos. O corte para a avaliação envolveu os anos de 2020 e 2022, conforme Figura abaixo:

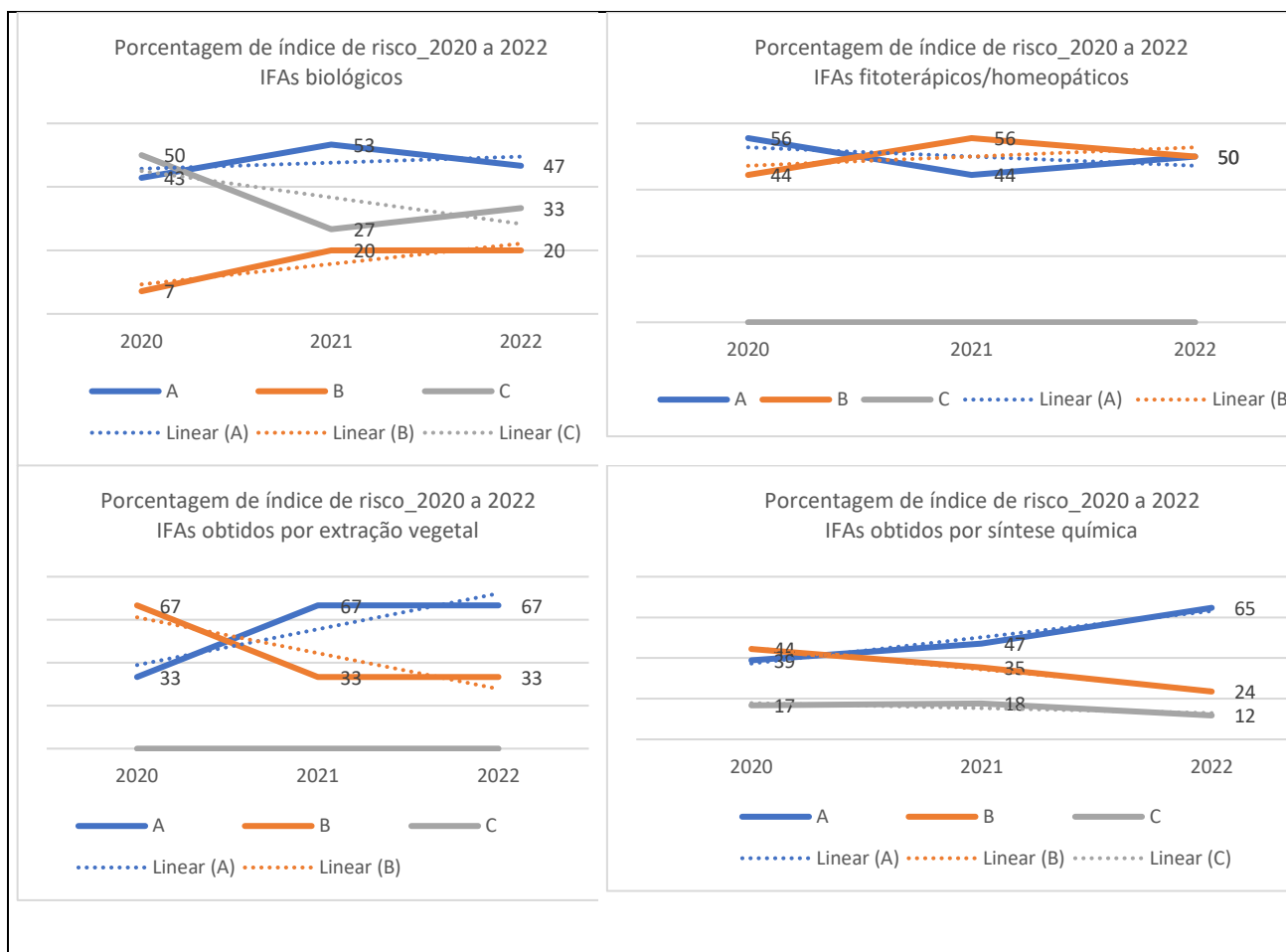


Figura 4. Porcentagem de índice de risco_2020 a 2022 (tendência linear).



Percebe-se que, de forma geral, os fabricantes de todas as formas de obtenção de IFAs evoluíram na classificação A, exceto no caso de biológicos em relação a 2021, entretanto a tendência linear permanece de alta. No caso dos fitoterápicos e extração vegetal, por serem, em princípio, produtos de baixo risco sanitário, nenhuma empresa foi classificada como C. Fitoterápicos mantiveram-se estáveis no período do gráfico e houve aumento significativo na tendência no caso de extração vegetal.

Esses resultados expressam de forma óbvia a relação direta da avaliação de risco com a complexidade da empresa e do tipo de IFA fabricado, direcionando recursos para um monitoramento mais inteligente, em busca de respostas ágeis à sociedade, sem prejuízo da qualidade da avaliação técnica. Entretanto, uma vez que a seleção do corte foi de apenas três anos e num período atípico (pandemia) mais dados são necessários para uma conclusão robusta.

5. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

5.1. Linha do tempo

Desde a publicação da RDC nº 249/05, atualizada pela RDC nº 69/14 e pela nº 654/22, as empresas têm evoluído na aplicação das boas práticas de fabricação. A linha de tempo abaixo apresenta os principais eventos que impactaram nas boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos desde 2005 (ano da criação do programa de insumos farmacêuticos, pela Anvisa).

2005

- RDC nº 250/05 – Cria o programa de insumos farmacêuticos ativos (não vigente)
- RDC nº 249/05 - Determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos (não vigente)

2010

- Guia validação de sistemas computadorizados

2012

- RDC nº 45/12 - Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (não vigente)

2013/2014

- Auditoria da Comissão Europeia ao sistema SNVS
- Guia tratamento de ar
- Guia purificação de água
- Guia validação de limpeza para farmoquímicas
- Criação da CGPIS
- Segunda auditoria da Comissão Europeia ao SNVS
- RDC nº 69/14 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (não vigente)
- POP-SNVS-014 - Categorização de não conformidades
- POP-SNVS-015 - Classificação de risco
- POP-SNVS-012 - Elaboração de relatórios de BPF de IFAs

2016

- Atualização POP-SNVS-012 - Elaboração de relatórios de BPF de IFAs

2018



- Guia Revisão Periódica de Produtos - RPP

2019

- Auditoria PIC/s
- Brasil passa a ser membro do ICH
- IN nº 32/2019 - Dispõe sobre os procedimentos, fluxos, instrumentos e cronograma relativos ao cumprimento, pelos estados, Distrito Federal e municípios, dos requisitos para delegação da inspeção para verificação das Boas Práticas de Fabricação de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, produtos para a saúde de classe de risco III e IV e medicamentos, exceto gases medicinais, para fins de emissão da Autorização de Funcionamento e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (centralização das inspeções de IFAs)
- Atualização POP-SNVS-014 - Categorização de não conformidades - Atualização POP-SNVS-015 - classificação de risco das empresas
- Atualização POP-SNVS-012 - alteração da classificação final das empresas após inspeção
- RDC nº 318/2019 e do Guia nº 28/2019 - Esta Resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos.

2020

- Brasil passa a ser membro do PIC/s
- RDC nº 362/20 - 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.
- Guia validação de sistemas computadorizados - atualização
- IN nº 62/20 - Qualificação de fornecedores - BPF de distribuidoras/fracionadoras. Esta Instrução Normativa detalha diretrizes de qualificação de fornecedores previstas no item 7.2 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006.
- RDC nº 359/20 - Institui a CADIFA
- Curso BPF de IFAs Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

2021

- Anvisa torna-se membro do Programa internacional de inspeções de IFAs - International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)
- RDC nº 497/21 - 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.

2022

- Auditoria da Comissão Européia ao sistema SNVS
- A RDC nº 69/14 foi revogada pela RDC nº 654 de 24 de março de 2022
- Publicação da RDC Nº 677, de 28 de abril de 2022, que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.



Nos anos de 2013 e 2014 houve a publicação de 3 guias, 3 procedimentos operacionais, recebimento de 2 auditorias e a criação da Coordenação da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária – CGPIS.

Referente ao ano de 2018, houve a publicação de dois guias, de revisão periódica de produto e de investigação de resultados fora de especificação, ambos estão disponíveis no sítio da Anvisa. No momento esses guias estão em novas versões, considerando a publicação da RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que possuía novas diretrizes em relação às revisões periódicas de medicamentos.

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 (procedimentos SNVS 014 e 015), de acordo com o seguinte conceito:

- 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.

Além da alteração das classificações das empresas, a Anvisa passou a ser responsável pelas inspeções, para emissão de autorização de funcionamento e de CBPF, conforme IN nº 32 de 12 de abril de 2019, conforme acordo com a União Europeia de participar de todas as inspeções para verificação das boas práticas de fabricação de IFAs.

Em 2020 houve a atualização do guia de validação de sistemas computadorizados, harmonizando com o GAMP 05. Os outros eventos foram mais relacionados às inspeções internacionais.

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) – API Cluster.

Com isso, o Brasil passa 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 fortalece 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, será possível maior troca de informação entre os órgãos reguladores, com consequente melhora na capacidade de inspeção dos participantes, permitindo que mais locais sejam monitorados e reduzindo a duplicidade de ações.

Além do Brasil, as autoridades membros participantes API Cluster 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).

Em 2021, ainda foi publicada a RDC Nº 497, de 20 de maio de 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. A resolução formaliza o fim da condição de “em exigência” para a certificação das empresas, ou seja, a certificação passa a ser possível mediante a apresentação de um plano de ação robusto pela empresa (que deverá ser aprovado pela Agência). Além disso, estabelece requisitos mais robustos para concessão de status ‘CTO’, uma vez que estar em condições técnico-operacionais propiciará a emissão de CBPF.

Em 2022, houve uma nova auditoria ao SNVS para a manutenção do Brasil na lista entre as autoridades sanitárias que possuem status de equivalência com os controles da União Europeia para insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Ainda a RDC nº 69/14 foi revogada pela RDC nº 654, de 24 de março de 2022. Não houve alterações de conteúdo na RDC nº 654/22, apenas adequação de técnica legislativa em cumprimento ao Decreto nº 10.139/2019.

5.2. Resultados das inspeções

Com as inspeções sendo realizadas utilizando-se a nova forma de classificação das empresas (SAI, AVI e AOD), o resultado das inspeções passou a ser mais focado no produto do que na empresa de uma forma geral. Esta alteração foi efetuada por não ter sido evidenciado nenhum ganho sanitário utilizando a classificação de satisfatório/insatisfatória/exigência, uma vez que algumas empresas mantinham condição de “exigência” em todas as inspeções sem o esforço de adequação às BPF.

O uso da nova classificação foi iniciado no final de 2019. O gráfico abaixo mostra os resultados das inspeções desde então, por ano (em porcentagem por classificação).

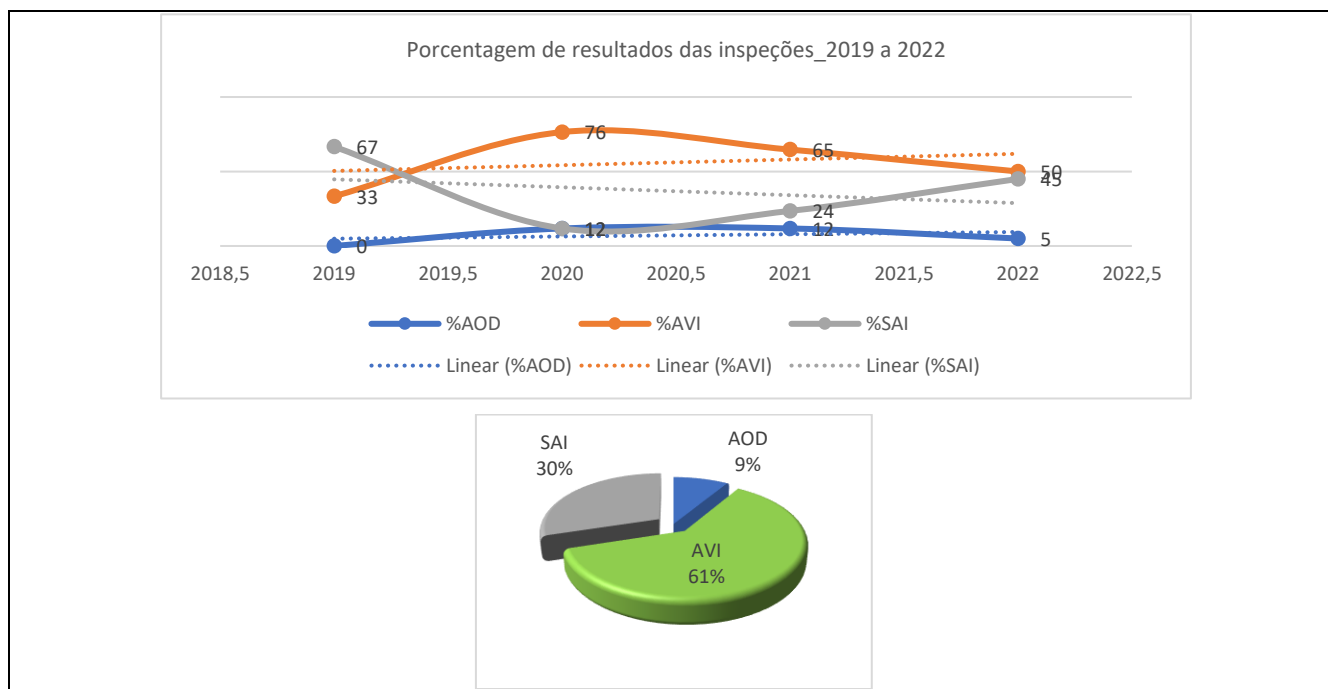


Gráfico 4. Resultado das inspeções_2019 a 2022.



A maioria dos resultados foi de AVI, o que indica de forma positiva que as empresas estão tomando as ações necessárias de forma voluntária, entretanto indica que o sistema da qualidade da empresa não foi capaz de detectar algumas não conformidades.

Até o momento não é possível tomar conclusões sobre a eficiência desta nova classificação uma vez que não há substrato suficiente para inferir sobre tendências. Portanto as inspeções permanecerão sendo monitoradas de forma que indicadores possam ser melhor definidos para auxílio em tomada de decisões.

Em relação às não conformidades mais pontuadas, este item não será abordado visto a RDC nº 654/22 ter sido publicada em 2022 sendo que seus artigos não estão correlacionados à RDC nº 69/14. Portanto, neste relatório, estarão contemplados somente os dados de 2021.

Quando separadas por capítulo da RDC nº 69/14, temos a seguinte relação porcentual no ano de 2021:

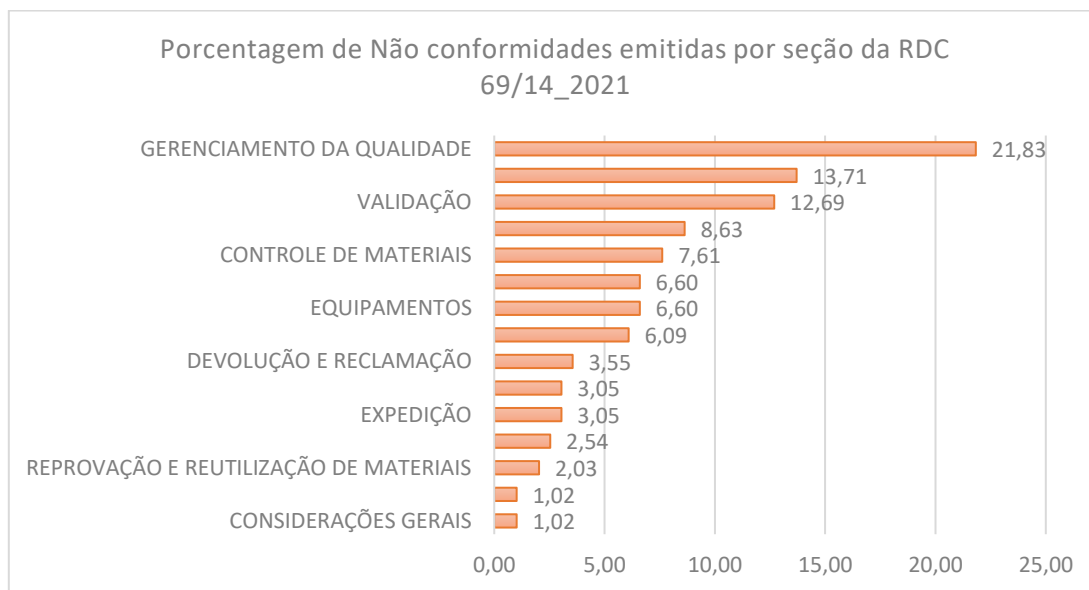


Gráfico 5. Porcentagem de não conformidades_2021.

A partir do gráfico 6, pode ser verificado que quase um quarto das não conformidades estão pontuadas no capítulo de gerenciamento da qualidade. Este fato é esperado visto ser um setor que é transversal a todos os setores das empresas. O segundo lugar das não conformidades está em “Documentação e Registros”, seguido de “Validação” e “Laboratório de controle de qualidade”. Esta proporção permaneceu a equivalente aos anos anteriores.

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.

No caso do assunto mais pontuado “Atividades de validação”, o artigo mais registrado foi: *Art. 241º O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando os resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações*, que possui relação direta com o segundo assunto mais pontuado, visto os relatórios de validação não possuírem interpretações robustas dos dados coletados durante as atividades de validação.

No caso de “Desvios, investigações e CAPA” 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 não satisfazem ao propósito. Além de não terem institucionalizado, em seus sistemas da qualidade, ferramentas de risco que auxiliem no processo como um todo.

A integridade de dados, apesar de ser inerente às boas práticas, também tem sido bastante pontuada, especialmente em relação à rastreabilidade aos dados brutos. Sendo a evidência mais verificada nas inspeções,



a ausência de registros, seja do controle de qualidade, da produção ou mesmo das atividades de garantia da qualidade.

No caso de qualificação e calibração os itens mais pontuados são referentes à ausência da atividade.

Para revisão da qualidade, praticamente quase todas as deficiências estão relacionadas a interpretação dos dados e aplicação de ferramentas estatísticas, não possibilitando a conclusão sobre tendências e/ou consistência dos processos.

Por fim, ausência de gerenciamento de mudanças, deficiência sempre bastante pontuada em todos os anos, e as atividades de amostragem completam os problemas mais encontrados nas inspeções.

No geral, os assuntos são transversais revelando a dificuldade de o setor regulado em verificar a consistência do processo de produção e a necessidade de revalidação; determinar a necessidade de fazer mudanças; identificar e eliminar a causa de um desvio ou potencial desvio ou situação indesejada (ações corretivas e preventivas).

Por fim, deve-se considerar ainda que o ano de 2021 foi um ano marcado pela pandemia, quando várias atividades tiveram que ser canceladas ou postergadas. Dessa forma, as ações previstas para o ano de 2021 foram revisadas:

a. Treinamentos para o inspetorado relativos ao guia de OOS publicado e gerenciamento de amostras de retenção (proposta desde 2019).

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em maio de 2020 e em 2022, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

b. Treinamentos para o inspetorado relativos ao *hot topic* “nitrosaminas”, como avaliar numa inspeção.

Em 2022 não houve o treinamento relativo a nitrosaminas mas foi publicada a RDC Nº 677, de 28 de abril de 2022, que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano e a Anvisa disponibilizou o Guia nº 50/2021, que apresenta recomendações quanto ao controle de nitrosaminas em todos os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) sintetizados quimicamente e medicamentos para uso humano que os contenham, bem como produtos biológicos.

c. Elaboração de guia de gerenciamento de controle de mudanças (proposta desde 2019).

No ano de 2022 não houve iniciativa com relação a esta proposta. Mantem-se como ação proposta.

d. Treinamento do inspetorado em avaliar não apenas o programa de treinamento da empresa mas a implicação deste no sistema da qualidade como um todo.

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em 2022, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

e. Treinamento do inspetorado em avaliar programa de qualificação de fornecedores de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (proposta desde 2019).

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em 2022, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

f. Elaboração de guia de gerenciamento de desvios.

Apesar de treinamento relacionado às BPF de IFAs em 2022, este item não foi abordado, desta forma mantém-se a proposta de ação.

5.2.1. Criticidade das não conformidades.

Com a publicação do POP-O-SNVS-014, a categorização das não conformidades passou a ser mandatória, devendo ser classificadas em menores, maiores ou críticas:

- Não Conformidade Crítica: uma deficiência que gerou ou leva a um risco significativo de se fabricar um produto que é perigoso aos pacientes, ou quando da execução de fraudes e deturpação, ou falsificações de dados



e/ou produtos, ou quando da combinação de diferentes NC não críticas que em conjunto podem ser explicadas no relatório como uma situação crítica para o produto;

- Não Conformidade Maior: uma deficiência que denota que um produto não cumpre com suas especificações de registro, ou que não representa a efetiva implementação das medidas de controle requeridas nas BPF, ou que indica um descumprimento grave das demais condições declaradas no registro, ou que representa uma falha na execução dos procedimentos de liberação de lotes;

- Não Conformidade Menor: uma deficiência que não é classificada como maior ou crítica, mas que representa um descumprimento das BPF.

Entre os anos de 2021 e 2022 a correlação porcentual das não conformidades foram muito semelhantes, sendo, respectivamente, 44 e 38% as menores, 56 e 60% as maiores e 2% de críticas em 2022 sem nenhum registro em 2021. Estes resultados indicam um alto teor de não conformidades com impacto na qualidade do produto, uma vez que mais da metade são maiores.

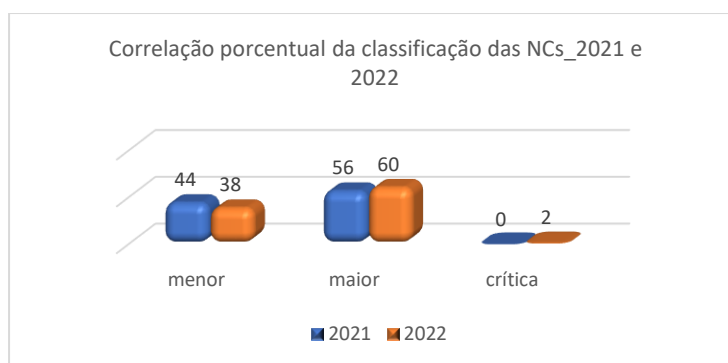


Gráfico 6. Correlação porcentual da classificação das NCs_2021 e 2022.

6. EMPRESAS

Item restrito

7. INSPETORES

Item restrito

8. PRINCIPAIS MUDANÇAS

Este capítulo refere-se a eventos realizados no ano que possam causar impacto nos procedimentos de inspeções nacionais como publicação de normas, procedimentos dentre outros.

8.1. Mudanças em 2022

- Auditoria da Comissão Europeia ao sistema SNVS
- A RDC nº 69/14 foi revogada pela RDC nº 654 de 24 de março de 2022
- Publicação da RDC Nº 677, de 28 de abril de 2022, que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

8.2. Avaliação das mudanças do ano anterior.

No ano de 2021 houve as seguintes mudanças:

- Anvisa torna-se membro do Programa internacional de inspeções de IFAs -International Program for Rationalization of Good Manufacturing Practices (GMP) Inspections of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).
- RDC nº 497/21 - certificação de BPF.
- Retorno às inspeções presenciais.



Apenas o retorno às inspeções presenciais impactou as inspeções nacionais de forma positiva, visto o retorno ao procedimento de inspeções via risco (-POP-O-SNVS-015). As outras mudanças tiveram impacto apenas nas inspeções internacionais.

9. POSSÍVEIS TENDÊNCIAS

Conforme Figura 3, que indica a porcentagem de índice de risco entre 2018 a 2022, há a expectativa de que a maioria das inspeções sejam realizadas a cada 3 anos, conforme a demonstração de incremento das empresas classificadas como grau de risco A, segundo a tendência linear representada na figura.

Tem-se a expectativa também do aumento de inspetores capacitados, visto o curso de BPF de IFAs sintéticos ter sido realizado no final do ano de 2022.

10. DESVIOS, AÇÕES CORRETIVAS/PREVENTIVAS e PROPOSTAS DE MELHORIAS

Item restrito

11. CONCLUSÃO

É mister observar a extrema importância da publicação de guias e de procedimentos operacionais por parte do Órgão Regulador. Por meio destes instrumentos se pôde verificar a harmonização na condução de inspeções e categorização de não conformidades. Com isso foi possível observar oportunidades de melhorias, além de acompanhar o crescimento do parque fabril brasileiro. Desde o início da revisão, em 2017, o número de empresas subiu de 44 para 54 em 2022.

Com a harmonização dos procedimentos operacionais e o acompanhamento de 100% das inspeções pela Anvisa, somente a partir de 2015 conseguiu-se avaliar tendências. Com a nova forma de classificação das inspeções implementada, para SAI, AVI e AOD, ainda não foi possível verificar o impacto desta alteração, uma vez que há apenas dois anos que essa classificação foi adotada. Mas melhorias já foram identificadas e discutidas em nível tripartite. Entretanto foi possível observar uma tendência clara quanto ao aumento de empresas classificadas como “A” (classificação de risco) significando menores esforços por parte do SNVS no monitoramento das empresas, situação almejada pelo Sistema. Algumas avaliações não foram possíveis devido à situação de pandemia que perdurou em todo o ano de 2021 impactando os agendamentos em 2022.

Quanto à entrada da Anvisa no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação, este é mais um passo nos esforços do órgão para a convergência regulatória internacional, assim como a recente admissão no Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - PIC/S) e a racionalização da força de trabalho em busca de respostas ágeis à sociedade, sem prejuízo da qualidade da avaliação técnica. A admissão mostra também o fortalecimento e o reconhecimento internacional do trabalho da Agência na área de inspeções sanitárias.

Como resultado da auditoria de monitoramento no SNVS, realizada de 25 a 29 de abril de 2022, o relatório concluiu que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) continua a ser legalmente responsável por verificar o cumprimento das boas práticas de fabricação de fabricantes do insumo farmacêutico ativo e que o sistema de gestão da qualidade segue em grande parte as normas internacionais. Dessa forma o Brasil permanece na lista dos países referidos no artigo 111.º-B, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE.

Por fim, foi possível evidenciar que houve, no Brasil, uma evolução significativa das empresas farmoquímicas quanto à aplicação das boas práticas de fabricação, desde a publicação da norma em 2005. Esta evolução, como foi evidenciado neste relatório, foi influenciada pela publicação de guias da qualidade, padronização de procedimentos do SNVS e pelas auditorias da Comissão Europeia efetuadas para avaliação do arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos insumos farmacêuticos ativos.