

# RELATÓRIO

## INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

RIIFA\_2020

Período da revisão - 2020



# **RELATÓRIO**

## **INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (RIIFA\_2020) Período da revisão - 2020**

## **ELABORAÇÃO**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa**

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

**0800-642-9782**

**Brasília, março de 2021**

**Antônio Barra Torres**

**Diretor-Presidente**

**Ana Carolina Moreira Marino Araujo**

**Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)**

**Andrea Renata Cornélio Geyer**

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

**Fabício Carneiro de Oliveira**

**Coordenador de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos (Coins)**

## **REDAÇÃO/REVISÃO**

**Rosimeire Pereira Alves da Cruz**

**Thaila Coradassi de Almeida**

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	5
2. INTRODUÇÃO .....	5
3. CADASTRO DOS INSUMOS .....	6
4. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FARMOQUÍMICAS INTERNACIONAIS .....	6
5. INSPEÇÕES REALIZADAS .....	11
6. CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO .....	18
7. PROGRAMA DE INSPEÇÕES DE FABRICANTES DE IFAs .....	24
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
9. REFERÊNCIAS .....	26
Figura 3 – Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil_2010-2020 .....	17
Gráfico 1 - Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2010 a 2020 .....	6
Gráfico 2 - Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano .....	7
Gráfico 3 - Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2010 a 2020 .....	7
Gráfico 4 - Número de petições solicitadas por país_2010 -2020 .....	8
Gráfico 5. Resultados das análises das petições_2020.....	9
Gráfico 6. Situação empresas novas pela RDC 362/20_2020.....	10
Gráfico 7. Petições com empresas já inspecionadas .....	10
Gráfico 8 - Número de inspeções com fins de certificação por ano .....	17
Gráfico 9 - Número de não conformidades e inspeções x país .....	18
Gráfico 10 - Relação porcentual do não de não conformidades x número de inspeções_2010 - 2020 .....	19
Gráfico 11 - Resultado das inspeções_2010-2019 .....	19
Gráfico 12 - Classificação das não conformidades_2010-2020.....	19
Gráfico 13 - Origem das empresas com resultados insatisfatórios .....	20
Gráfico 14 - Resultados de reinspeções em empresas insatisfatórias .....	20
Gráfico 15 - Maiores não conformidades_Produção .....	21
Gráfico 16- Maiores não conformidades_Equipamentos.....	21
Gráfico 17- Maiores não conformidades_Control de qualidade .....	22
Gráfico 18- Maiores não conformidades_Garantia da qualidade.....	23
Gráfico 19- Maiores não conformidades_Validação .....	23
Gráfico 20. Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção .....	24
Gráfico 21. Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs.....	25
Tabela 1 - Empresas inspecionadas com fins de certificação_2010-2020 .....	11

## 1. APRESENTAÇÃO

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos - COINS apresenta o relatório referente às Inspeções Internacionais de IFAs (RIIFA\_2020) envolvendo o período de 2010 a 2020.

O ano de 2020 foi marcado profundamente pela pandemia da COVID-19, levando ao cancelamento da maioria das inspeções internacionais pré-agendadas pela Anvisa. Dessa forma, este relatório, no geral, mantém as conclusões observadas no relatório anterior, publicado com resultados atualizados das inspeções de 2019 ([relatorio-final\\_2010-a-2019-PUBLICADO.pdf](#).) além de atualizar as legislações e procedimentos relacionados implementados no ano de 2020, que marcam de forma significativa a atuação da Agência.

Nesse contexto, espera-se o aumento da qualidade dos produtos disponibilizados no mercado nacional, tanto para o segmento industrial quanto para o magistral, tendo sido a publicação dos novos marcos regulamentares – RDC 362/2020 e IN 62/2020 - o passo inicial para continuidade do processo de melhorias neste setor.

Ainda, decorrente do desenvolvimento de parcerias e cooperações técnicas com outras Autoridades Sanitárias, a Anvisa foi formalmente comunicada da conclusão, com sucesso, do processo de adesão da Agência ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) em novembro de 2020, tornando-se o 54º membro, passando a contar com o reconhecimento internacional da excelência das inspeções em Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos e insumos farmacêuticos de uso humano. No momento aguarda decisão da adesão ao *Programme to rationalize international GMP inspection active pharmaceutical ingredients/active substance manufacturers*, o que propiciará troca, ainda maior, de informações e experiências, possibilitando aumento do conhecimento técnico e aprimoramento das ações de inspeção, além do controle sanitário dessas substâncias.

## 2. INTRODUÇÃO

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

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

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.

Nesse relatório serão demonstrados o desenvolvimento e a evolução do processo de inspeção internacional. O início das atividades ocorreu em outubro/2010, envolvendo a primeira e a segunda lista de insumos de registro obrigatório conforme as instruções da Resolução RDC nº. 57/2009, IN 15/09 e IN 03/13. Este ciclo, envolvendo 30 IFAs, foi finalizado em 2019.

Em 2020 iniciou-se novo marco regulatório, com a publicação da RDC 362/2020 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, sem a utilização de listas de IFAs prioritários. 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 gastos públicos.

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 69 de 8 de dezembro de 2014.

### 3. CADASTRO DOS INSUMOS

A RDC 30/08 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 30/08.

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, não apenas fabricantes/importadoras de IFAs, mas também pelas empresas fabricantes de medicamentos.

Esse banco de dados é primordial para a avaliação de risco utilizada pela Anvisa para o programa de inspeções estabelecido pela RDC 362/2020, dessa forma, a Anvisa alerta ao Artigo 5º da RDC 30/08 “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

De 2010 a 2019, foram recebidos 1198 pedidos de certificação (entre concessões iniciais e renovações). Estes pedidos envolveram 89 empresas brasileiras solicitantes para certificação de 160 farmoquímicas estrangeiras. Isso significa que para os 30 insumos de registro obrigatório, 160 empresas fabricantes foram envolvidas no pedido de certificação e 89 empresas brasileiras envolvidas na comercialização ou uso desses insumos. Dessas petições, aproximadamente 10% foram indeferidas, devido principalmente a resultados insatisfatórios das inspeções ou petições com documentação incompleta.

Quando se verifica o número de petições protocoladas por ano (Gráfico 1), nota-se que em 2012 houve uma diminuição em aproximadamente 50% no número de petições, devido à maioria das empresas já terem solicitado os pedidos de certificação para os insumos da lista da IN 15/09.

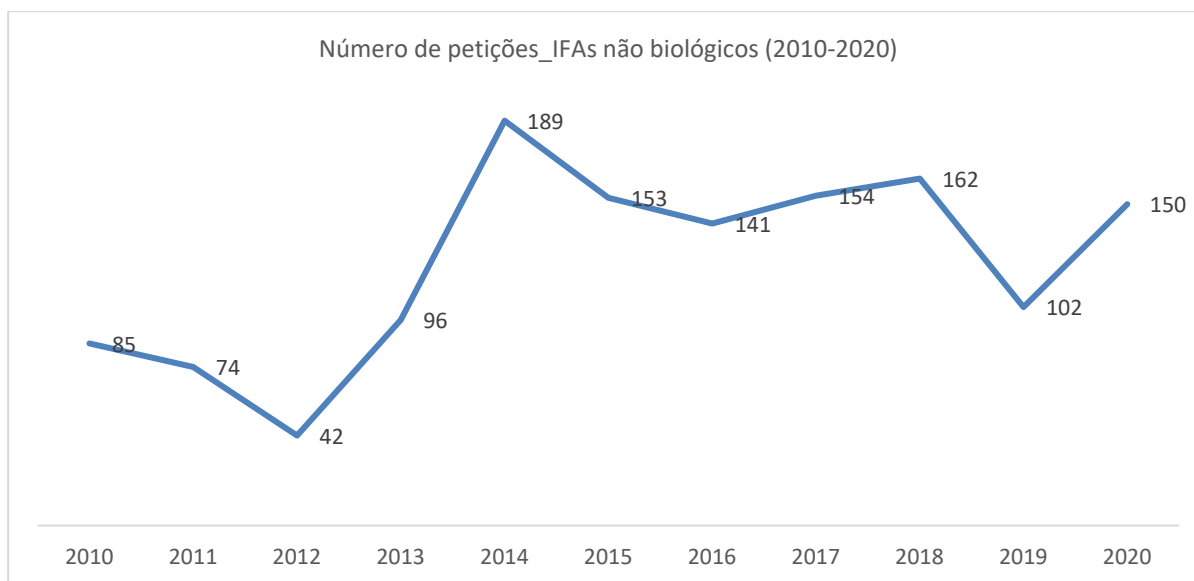


Gráfico 1 - Número de petições de certificação internacional recebidas por ano\_2010 a 2020

O número de petições dobrou no ano de 2013 devido aos pedidos de renovação das certificações concedidas em 2011 e quadruplicou em 2014 em virtude das renovações de 2012 e da publicação da IN 03/13, já que a validade do

certificado é de dois anos. Após esse período houve uma constância no número de certificações, referindo-se a praticamente somente renovações.

Com a publicação da RDC 362/20, que se tornou efetiva em agosto de 2020, o número de petições voltou a subir, contabilizando 1348 petições ao final do ano.

Com esse perfil de pedidos de certificação pode-se concluir o fim do ciclo de inspeções relacionadas aos insumos das INs 15/09 e 03/13. Estes resultados podem ser visualizados no gráfico abaixo, onde percebe-se facilmente a redução de certificações novas até 2018.

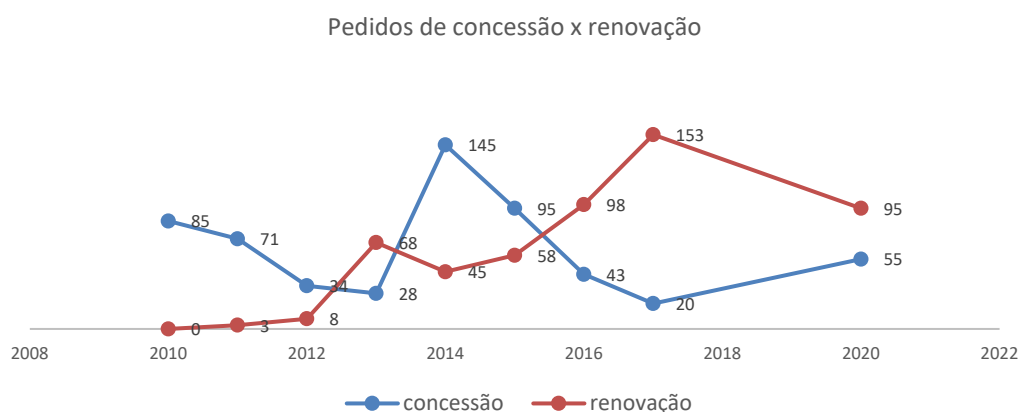


Gráfico 2 - Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano

O Gráfico 2 apresenta que os picos de pedidos de concessão de certificação são coincidentes com as publicações das instruções normativas, em 2010 e 2014. Por outro lado, o pico de pedidos de renovação é inversamente oposto e coincidente à época de renovação, considerando que o certificado possui validade de dois anos. Posteriormente a 2014 o número de renovações só tem aumentado e de concessões diminuído mostrando estabilização no quadro de fornecedores das empresas brasileiras. Com a publicação da RDC 362/20 os pedidos de renovação voltam a cair e de concessão a subir, por envolverem insumos alheios às instruções normativas citadas.

Pode-se concluir ainda, com este comportamento, que o setor regulado aderiu prontamente às novas regulações.

Outro indicador do fim do ciclo das instruções normativas foi a inexistência de pedidos de certificação para fabricantes novos, ou seja, nunca inspecionados até 2020. O gráfico a seguir apresenta o número de fabricantes novos, por ano, constantes nos pedidos de certificação.

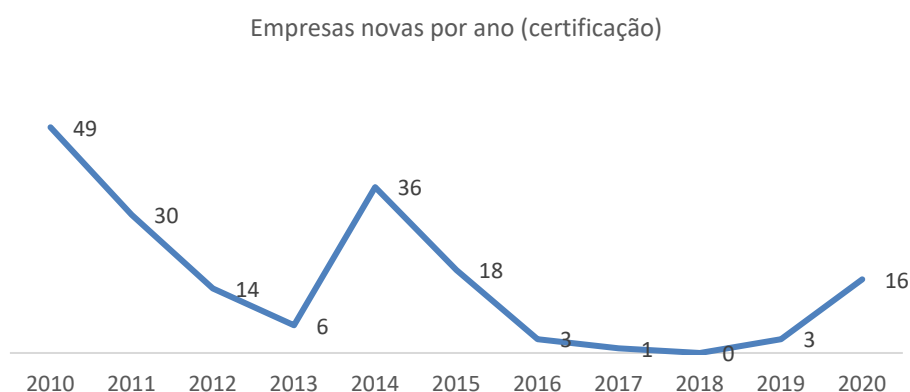


Gráfico 3 - Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano\_2010 a 2020

Novamente, torna-se evidente o pico de empresas coincidentes com 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

inspeccionadas. Entretanto com a publicação da RDC 362/20, o número de empresas novas voltou a subir, sendo 16 em 2020.

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, chegando a quase 70% da totalidade das solicitações. Itália, Espanha, e Alemanha aparecem como os maiores fabricantes fora desse eixo juntamente com México, Suíça e Finlândia, totalizam 91% de todas as petições

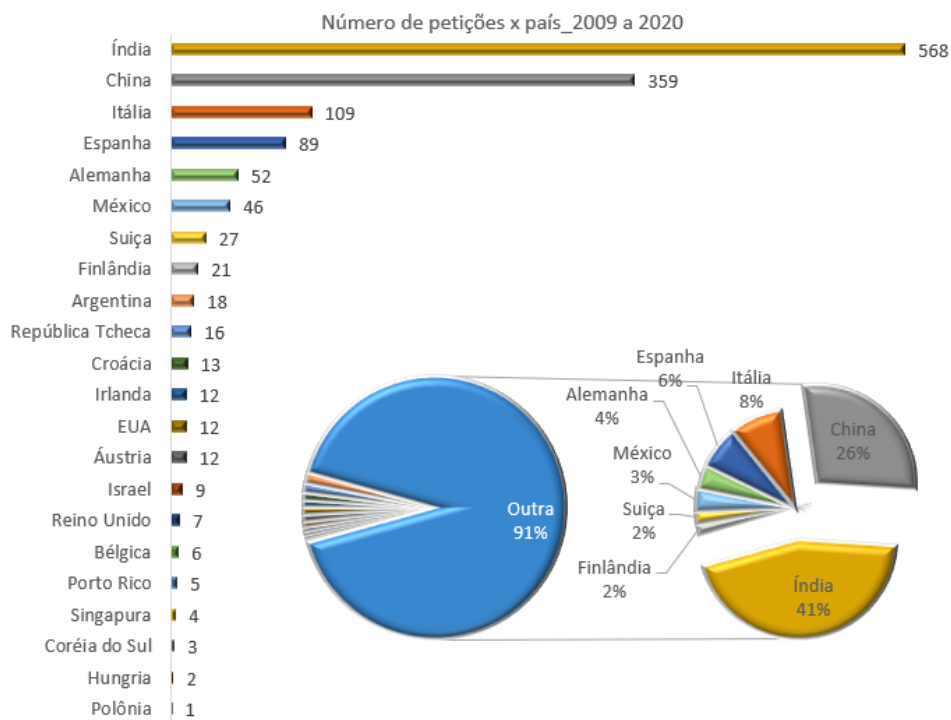


Gráfico 4 - Número de petições solicitadas por país\_2010-2020

Com a publicação da nova RDC 362/20, que extrapola a solicitação de BPF para todos os insumos, será verificado se essa grande predominância de Índia e China se mantém nos próximos anos.

### **Petições de certificação de BPF de IFAs sintéticos em2020**

Como já mencionado, em 2020 houve 150 petições de certificação. Neste ano, foi publicada a resolução RDC 346/20, que prevê a certificação temporária para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo coronavírus. Neste sentido a certificação pôde ser realizada utilizando-se relatórios de inspeção de outras agências pertencentes ao PIC/S e ao *Programme to rationalize international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substance manufacturers*.

Neste sentido, até dezembro de 2020 foi avaliada a possibilidade de 17 certificações temporárias. Dessas, 10 (dez) foram certificadas utilizando-se relatórios de inspeção de outras agências reconhecidas e 1 (uma) conforme art. 8º da norma (quando a certificação em Boas Práticas de Fabricação for o único impedimento ao registro sanitário e à comercialização do produto).

Com a publicação da RDC 362 em 2020, também a certificação passou a ser possível utilizando-se relatórios de inspeção de agências pertencentes ao *Programme to rationalize international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substance manufacturers*. Esta resolução passou a vigorar em agosto de 2020. Das 150 petições que entraram em 2020, 91 foram a partir de agosto (62%), portanto analisadas com essa base regulatória. O gráfico a seguir apresenta o resultado das análises. Nota-se o grande número de expedientes que necessitaram exigências (36%). Essas exigências foram relacionadas, quase que em sua totalidade, à falta de documentos do checklist, enviados posteriormente à Anvisa pela empresa estrangeira, por questões de confidencialidade. Dessas, até o momento, 94% foram respondidas e finalizadas como deferidas.



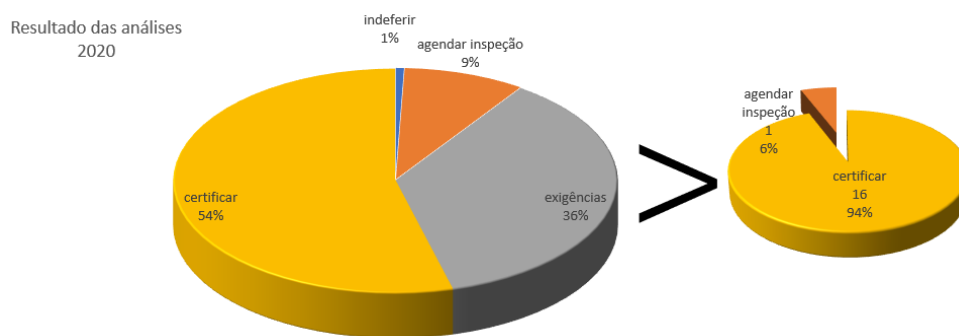
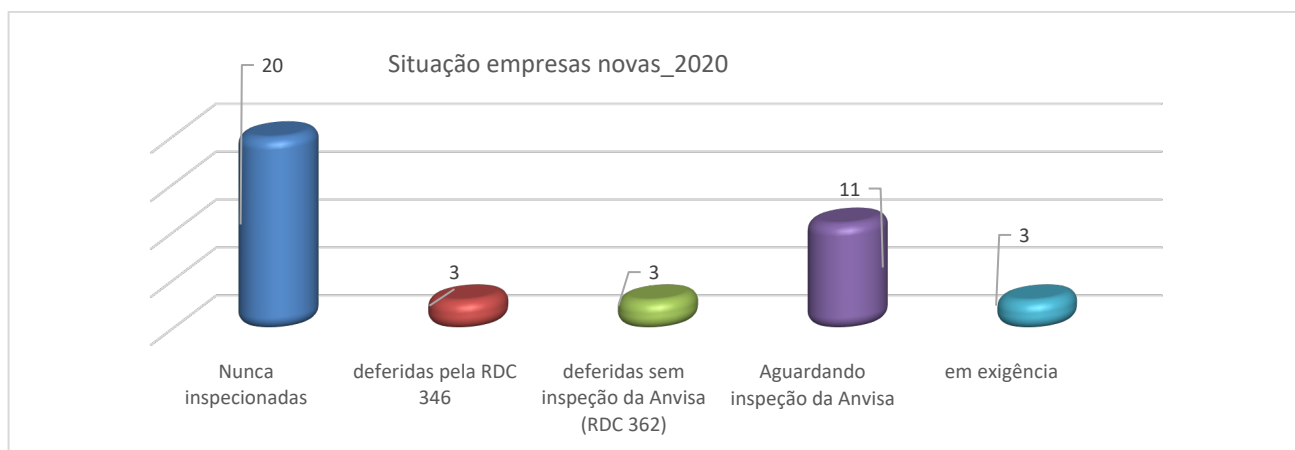


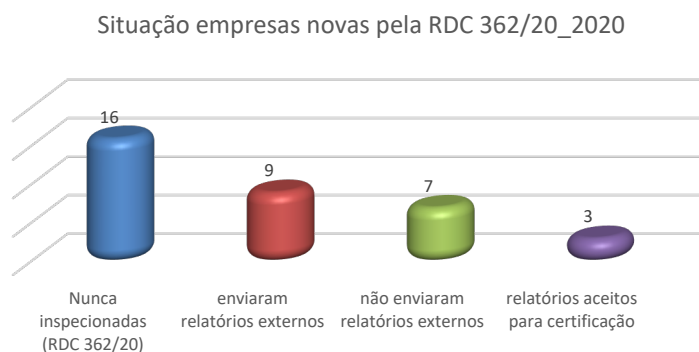
Gráfico 5. Resultados das análises das petições\_2020

As 150 petições disseram respeito a 78 empresas diferentes. Dessas, 20 nunca foram inspecionadas pela Anvisa, sendo possível utilizar relatórios de inspeção realizada por outras agências reconhecidas pela Anvisa para a certificação. O gráfico abaixo apresenta o resultado da análise das petições relacionadas a essas empresas:



Esse gráfico mostra que apenas 15% das empresas foram certificadas sem inspeção da Anvisa, conforme a RDC 362/20. Esse valor isolado não é muito significativo. É importante associá-lo ao contexto de que das 16 empresas novas que foram solicitadas petição após o início da vigência da RDC 362/20, 9 enviaram relatórios de outras agências, e, dessas petições, apenas 3 relatórios foram aceitos.

Isso significa que após agosto de 2020, dentre as certificações que envolviam empresas nunca inspecionadas pela Anvisa (empresas novas), 56% enviaram relatórios de empresas reconhecidas pela agência. Desses relatórios, 67% não foram aceitos para certificação, principalmente por não envolverem os insumos objetos da petição. Em suma, dessas 16 empresas, 13 somente terão a possibilidade de certificação de BPF após inspeção realizada pela Anvisa.



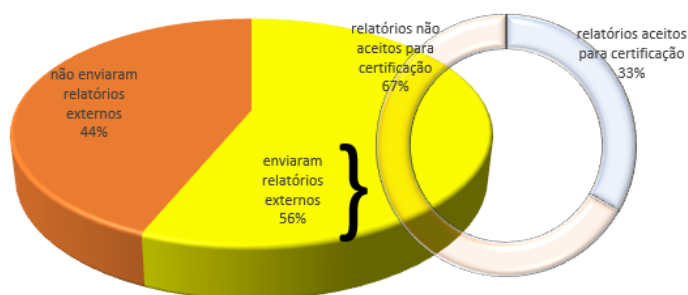
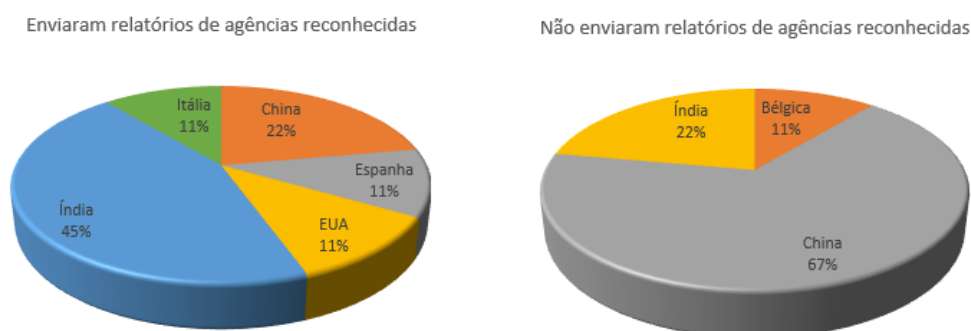


Gráfico 6. Situação empresas novas pela RDC 362/20\_2020

Quanto à origem das empresas farmoquímicas inspecionadas por agências reconhecidas pela Anvisa, tem-se o gráfico abaixo:



Percebe-se que as empresas localizadas na China são as que menos possuem relatórios de inspeção emitidos por outras agências reconhecidas. Em alguns casos, foram identificadas inspeções em banco de dados na internet, mas os relatórios não foram enviados. Importante citar que não é possível identificar qual insumo, plantas inspecionadas, ou mesmo se o foco da inspeção foi para insumos ou medicamentos nesses bancos de dados, dessa forma essa identificação não implica diretamente que haja o relatório apropriado.

Quanto às empresas já inspecionadas pela Anvisa, e dentro do recorte da vigência da nova legislação, foram solicitadas 71 certificações para 36 empresas diferentes. Dentre essas certificações, utilizando-se critérios de avaliação de risco, foram certificadas 64 petições, 4 encontram-se em exigência e 3 tiveram como conclusão a necessidade de reinspeção, sendo duas localizadas na China e uma na Índia.

Com esses resultados demonstra-se o foco da agência, direcionando os recursos para as empresas de maior risco.

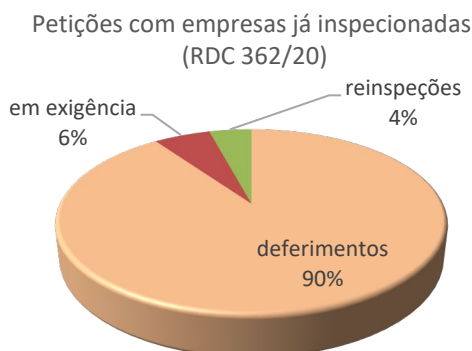


Gráfico 7. Petições com empresas já inspecionadas utilizando-se avaliação de risco.

## 5. INSPEÇÕES REALIZADAS

Todas as inspeções internacionais agendadas para o ano de 2020 foram canceladas devido à situação de pandemia. Desta forma, os resultados relacionados às inspeções permanecem os mesmos conforme o relatório relativo ao ano de 2019, disponível no link [relatorio-final\\_2010-a-2019-com-ficha.pdf](http://relatorio-final_2010-a-2019-com-ficha.pdf) ([www.gov.br](http://www.gov.br)). Entretanto, os dados serão mantidos neste relatório.

As 1348 petições de certificação de BPF referentes aos insumos das instruções normativas envolveram 179 farmoquímicas. Destas, foram realizadas inspeções em apenas 143 farmoquímicas, uma vez que as outras foram canceladas por motivos diversos ou houve indeferimento da petição primária.

A tabela a seguir apresenta a lista de empresas inspecionadas:

**Tabela 1 - Empresas inspecionadas com fins de certificação\_2010-2020**

CADASTRO ÚNICO	Empresa inspecionada	País
B.0001	Aarti Drugs Ltd.	Índia
B.0002	Abbott Laboratories	Estados Unidos
B.0003	Abbvie S.R.L.	Itália
B.0004	Actgen Pharma Pvt. Ltd.	Índia
B.0005	Alchymars Icm Sm Private Ltd.	Índia
B.0006	Alcon Biosciences Private Ltd.	Índia
B.0007	Amoli Organics Pvt. Ltd.	Índia
B.0008	Anhui Biochem United Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0009	Arevipharma Gmbh	Alemanha
B.0010	Mylan Laboratories Ltd. Unit Ii	Índia
B.0011	Aurobindo Pharma Ltd. - Unit I	Índia
B.0012	Aurobindo Pharma Ltd. - Unit V	Índia
B.0013	Aurobindo Pharma Ltd. - Unit Viii	Índia
B.0014	Aurobindo Pharma Ltd. - Unit Xi	Índia
B.0015	Baxter Oncology Gmbh	Alemanha
B.0016	Bayer Schering Pharma Ag (Leverkusen)	Alemanha
B.0017	Bayer Schering Pharma Ag (Wuppertal)	Alemanha
B.0018	Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc.	Estados Unidos
B.0019	Calyx Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.	Índia
B.0020	Cambrex Profarmaco Milano S.R.L.	Itália
B.0021	Centaur Pharmaceuticals Private Ltd.	Índia

B.0022	<b>Chongqing Carelife Pharmaceutical Co., Ltd.</b>	<b>República Popular da China</b>
B.0023	<b>Cipla Ltd.</b>	<b>Índia</b>
B.0024	<b>Ckd Bio Corporation</b>	<b>Coréia do Sul</b>
B.0025	<b>Divi's Laboratories Ltd.</b>	<b>Índia</b>
B.0027	<b>Albany Molecular Research, Inc (AMRI Italy S.R.L.)</b>	<b>Itália</b>
B.0028	<b>Excella Gmbh &amp; Co. KG</b>	<b>Alemanha</b>
B.0029	<b>F. I. S. - Fabbrica Italiana Sintetici S.P.A.</b>	<b>Itália</b>
B.0030	<b>Fermion Oy - Oulu Site</b>	<b>Finlândia</b>
B.0031	<b>Fersinsa Gb, S.A. De C.V.</b>	<b>México</b>
B.0032	<b>Olon S.P.A (Mulazzano)</b>	<b>Itália</b>
B.0033	<b>Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd.</b>	<b>Singapura</b>
B.0036	<b>Huzhou Zhanwang Pharmaceutical Co., Ltd.</b>	<b>República Popular da China</b>
B.0037	<b>Iol Chemicals And Pharmaceuticals Ltd.</b>	<b>Índia</b>
B.0039	<b>Jiangsu Puxin Pharmaceuticals Development Co., Ltd.</b>	<b>República Popular da China</b>
B.0042	<b>Jubilant Generics Limited</b>	<b>Índia</b>
B.0043	<b>Lonza Ag.</b>	<b>Suíça</b>
B.0044	<b>Luohe Nanjiecun Pharmaceutical Group Pharmacy Co., Ltd.</b>	<b>República Popular da China</b>
B.0045	<b>Lupin Limited (Plot No 124)</b>	<b>Índia</b>
B.0046	<b>Lupin Ltd. (Tarapur)</b>	<b>Índia</b>
B.0047	<b>Mylan Laboratories Limited - Unit 8</b>	<b>Índia</b>
B.0048	<b>Mylan Laboratories Ltd. - Unit Vii</b>	<b>Índia</b>
B.0049	<b>Merck &amp; Cie</b>	<b>Suíça</b>
B.0050	<b>Catalent Micron Technologies Limited</b>	<b>Reino Unido</b>
B.0051	<b>Neuland Laboratories Ltd. - Unit I</b>	<b>Índia</b>
B.0052	<b>Neuland Laboratories Ltd. - Unit Ii</b>	<b>Índia</b>
B.0053	<b>Novartis Pharma Ag</b>	<b>Suíça</b>
B.0054	<b>Novartis Ringaskiddy Ltd.</b>	<b>Irlanda</b>
B.0056	<b>Pharmaceutical Works Polpharma S/A</b>	<b>Polônia</b>
B.0057	<b>Plantex Ltd.</b>	<b>Israel</b>
B.0058	<b>Química Sintética S.A.</b>	<b>Espanha</b>
B.0059	<b>Recordati Industria Chimica Farmaceutica S.P.A.</b>	<b>Itália</b>

B.0060	Sandoz Gmbh	Áustria
B.0061	Sandoz Industrial Products S.A.	Espanha
B.0062	Sanofi S.P.A	Itália
B.0065	Shanghai Desano Chemical Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0066	Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0067	Shijiazhuang Lonzeal Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0068	Cspc Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd.	República Popular da China
B.0069	Sinbiotik S.A. De C.V.	México
B.0070	St Pharm Co., Ltd.	Coréia do Sul
B.0071	Sicor Societá Italiana Corticosteroidi S.R.L.	Itália
B.0072	Teva Pharmaceutical Works Private Ltd. Company	Hungria
B.0073	Unión Quimico Farmaceutica S.A	Espanha
B.0074	Uquifa México, S.A. De C.V.	México
B.0077	Zhejiang Candorly Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0078	Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0079	Zhejiang Guobang Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0080	Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd. (Jiaojiang)	República Popular da China
B.0081	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.(Duqiao)	República Popular da China
B.0082	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.(Xunqiao)	República Popular da China
B.0083	Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd. (Jiaojiang)	República Popular da China
B.0084	Zhejiang Tiantai Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0085	Zhejiang Langhua Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0086	Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0087	S.A Alcon-Couvreur N.V	Bélgica
B.0089	Shenyang Antibiotic Manufacturer	República Popular da China
B.0091	Hetero Drugs Ltd - Unit Ix	Índia
B.0092	Novartis Pharma Stein Ag - Chemical Operations Schweiz	Suíça
B.0094	Taizhou Xingming Pharmaceutical Co. Ltd.	República Popular da China
B.0095	Catalent Micron Technologies, Inc.	Estados Unidos da América

B.0096	Teva Czech Industries S.R.O.	República Tcheca
B.0097	Alembic Pharmaceuticals Limited - Unit I	Índia
B.0098	Suven Life Sciences Ltd - Unit 3	Índia
B.0099	Nexchem Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0100	Ind-Swift Laboratories Limited	Índia
B.0101	Umicore Argentina S.A.	Argentina
B.0102	Hec Pharm Co., Ltd	República Popular da China
B.0103	Abbott Healthcare (Pr) Ltd.	Porto Rico
B.0104	Laurus Labs Private Limited	Índia
B.0105	Bdr Lifesciences Private Limited	Índia
B.0106		Itália
B.0107	Centrient Pharmaceuticals Spain S.A.	Espanha
B.0108	Orchid Pharma Ltd.	Índia
B.0109	Acs Dobfar S.P.A. Acsd2	Itália
B.0110	Zhejiang Raybow Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0112	Heraeus Deutschland Gmbh & Co. KG.	Alemanha
B.0113	Dsm Nutritional Products Ag	Suíça
B.0114	Pliva Hrvatska D.O.O	Croácia
B.0115	Zhejiang Hisoar Chuannan Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0116	Nectar Lifesciences Limited- Unit Ii	Índia
B.0117	Cspc Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0118	M/S Rajasthan Antibiotics Limited	Índia
B.0121	Piramal Enterprises Limited	Índia
B.0122	Lupin Limited (Mandideep)	Índia
B.0123	Johnson Matthey Pharmaceutical Materials	Estados Unidos da América
B.0124	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co., Ltd.	República Popular da China
B.0125	Pfizer Pharmaceuticals Llc	Porto Rico
B.0126	Pfizer Ireland Pharmaceuticals	Irlanda
B.0127	Kunming Guiyan Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0128	Jiangsu Botai Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China

B.0129	Olon S.P.A (Rodano)	Itália
B.0130	Kopran Research Laboratories Limited	Índia
B.0131	Shanghai Shyndec Pharmaceutical (Haimen) Co., Ltd.	República Popular da China
B.0132	Glaxo Operations UK Ltd Trading As Glaxo Wellcome Operations (Antiga Glaxo Wellcome Operations)	Reino Unido
B.0133	Centrient Pharmaceuticals India Private Limited	Índia
B.0134	Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Dewas)	Índia
B.0135	Aurobindo Pharma Ltd. - Unit Vi	Índia
B.0136	Shandong Ruiying Pioneer Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0137	Ncpc Hebei Huamin Pharmaceutical Co., Ltd	República Popular da China
B.0138	Qilu Antibiotics Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0139	Fresenius Kabi IPSUM S.R.L.	Itália
B.0140	Zhuhai United Laboratories Co., Ltd.	República Popular da China
B.0141	Sinopharm Weiqida Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0144	Fersinsa Gb, S.A. De C.V. (Fermentaciones)	México
B.0145	Olon Active Pharmaceutical Ingredients India Private Limited	Índia
B.0146	Harman Finochem Limited	Índia
B.0147	Fresenius Kabi Oncology Limited	Índia
B.0148	Shaoxing Xingya Pharmaceutical Co., Ltd	República Popular da China
B.0149	Mac-Chem Products (India) Pvt. Ltd.	Índia
B.0151	Zhejiang Huayi Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0152	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0153	Shanghai Pharma Group Changzhou Kony Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0154	Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Ahmednagar)	Índia
B.0155	Hetero Labs Limited - Unit-Ix	Índia
B.0157	Mylan Laboratories Ltd. - Unit-10	Índia
B.0160	Shanghai Acebright Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hunan Site)	República Popular da China
B.0168	Cipla Ltd. (Bangalore)	Índia
B.0211	Hikal Ltd.	Índia
B.0296	Hubei Yitai Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China

B.0307	Yancheng Desano Pharmaceuticals Co., Ltd.	República Popular da China
B.0400	Baxter Oncology GmbH	Alemanha

Obs.: O código único da empresa internacional pode ser consultado por meio do endereço <https://consultas.anvisa.gov.br/#/empresas/empresasInternacionais/>.

Desde o início das inspeções internacionais de IFAs até dezembro de 2019, as 143 farmoquímicas foram inspecionadas. Mediante avaliação de risco algumas empresas foram reinspecionadas, totalizando 230 inspeções realizadas pela COINS. O gráfico a seguir apresenta o número de inspeções realizadas por ano, com fins de certificação.



Número de inspeções com fins de certificação x ano

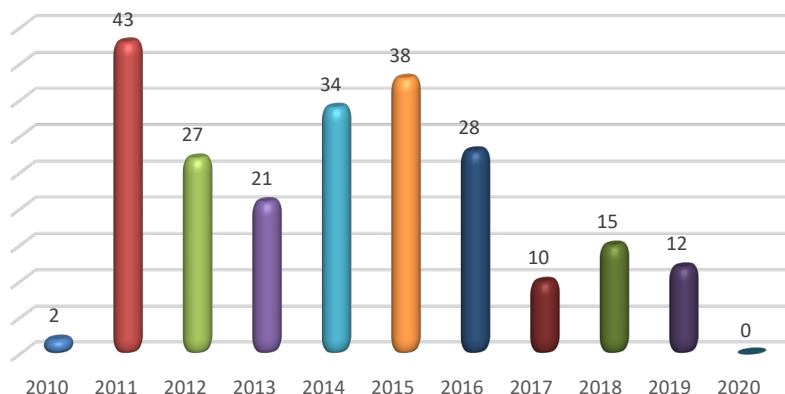
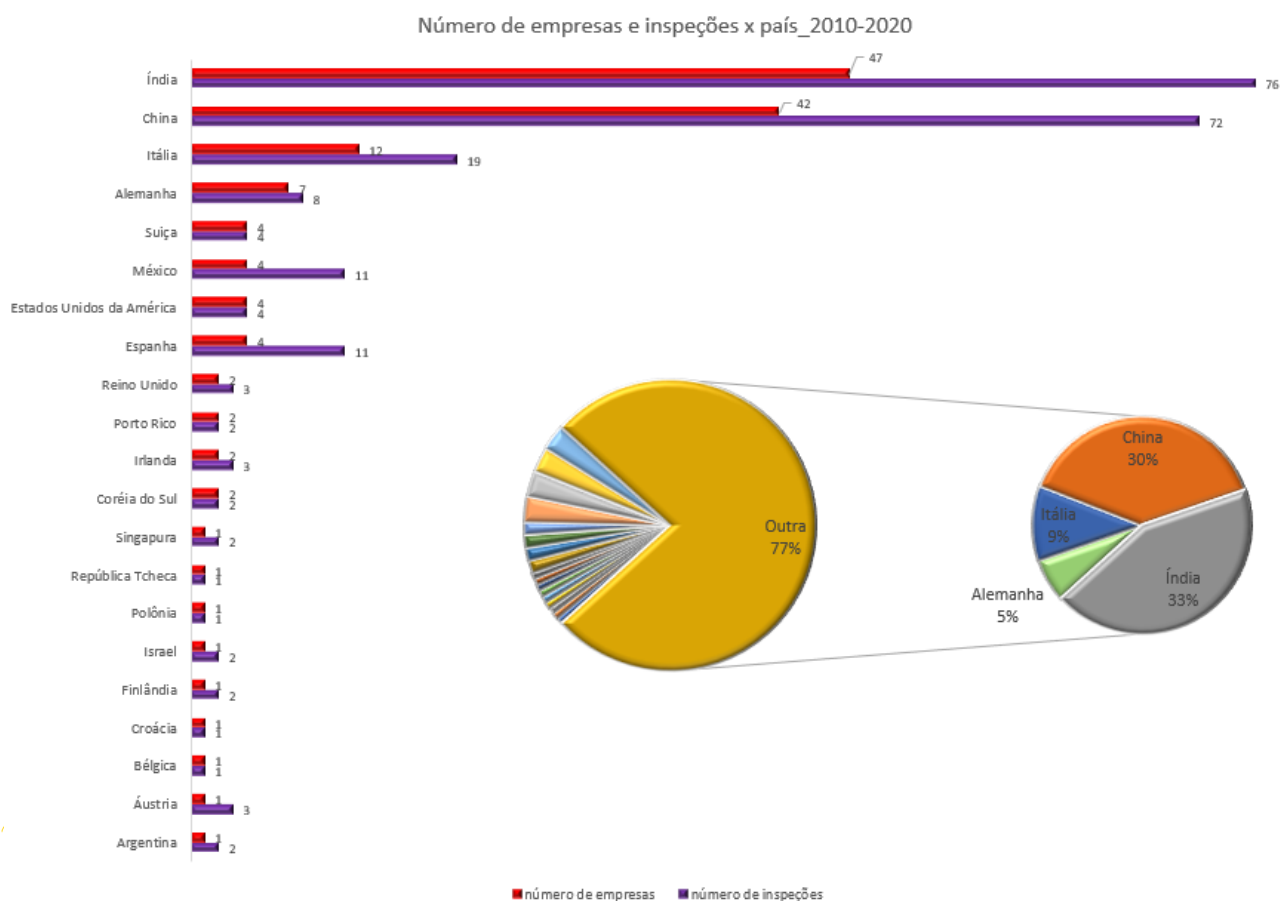


Gráfico 8 - Número de inspeções com fins de certificação por ano

Como a maioria das petições relacionadas aos insumos da IN 15/09 foram protocoladas em 2010, as inspeções foram realizadas principalmente em 2011, como consequência da análise das petições. Após, o número de inspeções foi decrescendo ano a ano devido ao número reduzido de solicitações novas e à avaliação de risco quanto à necessidade de reinspecionar uma empresa (renovação do certificado). Com a publicação da IN 03/13 novamente o número de inspeções aumentou em 2014 e 2015, também sendo reduzidas nos anos posteriores, juntado ao fato do resultado da análise de risco. Com a publicação da RDC 362/20 espera-se uma redução no número de reinspeções uma vez que o foco seriam aquelas empresas menos “monitoradas” pela Anvisa e outras agências.

A figura a seguir apresenta o número de empresas por país e o número de inspeções realizadas nessas empresas. Algumas foram inspecionadas duas e outras três vezes. As 230 inspeções foram realizadas nos seguintes países:

Figura 1 – Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil\_2010-2020



Como esperado o maior número de inspeções foram realizadas na China e na Índia, constituindo 66% do número de empresas inspecionadas e 77% quando Itália e Alemanha são adicionadas. Entretanto, a relação de pedidos de certificação e empresas localizadas nesses países não foi linear. Dentre China e Índia, apesar do número de inspeções ser praticamente o mesmo (diferença de 1,3% em favor da Índia), 12% dos pedidos de certificação foram para empresas indianas a mais que para empresas chinesas. Isto indica uma maior relação pedidos de certificação/empresa para a Índia do que para a China.

Considerando o número de inspeções e o número de empresas por país, verifica-se que a avaliação de risco levou a reinspeções, predominantemente na China, Índia, México e Espanha e, em menor quantidade, na Itália. Estes países são exatamente aqueles que possuem o maior número de empresas. As avaliações de risco concluíram que, para as empresas localizadas nos outros países, a reinspeção não foi necessária naquele momento. Dessa forma, para essas empresas, houve a necessidade de apenas uma inspeção.

## 6. CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Dentro do universo de 230 inspeções é esperado que o país que possua mais empresas inspecionadas também possua o maior número de não conformidades associadas. O gráfico a seguir apresenta os países com maiores números de não conformidades identificadas. Percebe-se facilmente que apesar de menos inspeções que a Índia, a China possui mais não conformidades pontuadas (13% a mais). Após a China, o maior número é da Índia seguido do México.

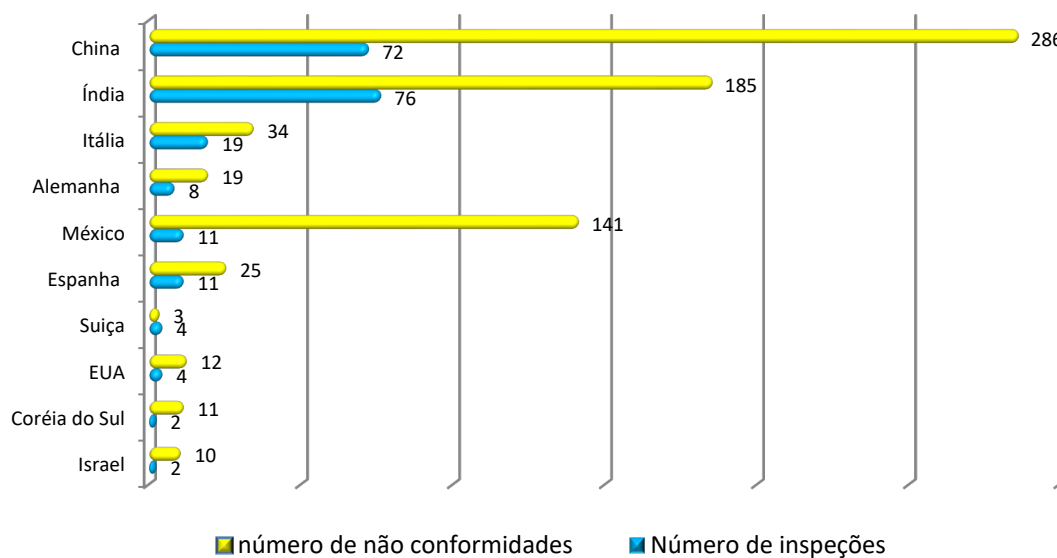


Gráfico 9 - Número de não conformidades e inspeções x país

Para uma avaliação mais qualitativa desses números, plotou-se um gráfico com a relação porcentual do número de não conformidades em relação ao número de inspeções. Para isso foram selecionados apenas os países com mais de 3 inspeções, uma vez que o impacto de uma não conformidade é muito grande num conjunto de poucas inspeções (gráfico a seguir):

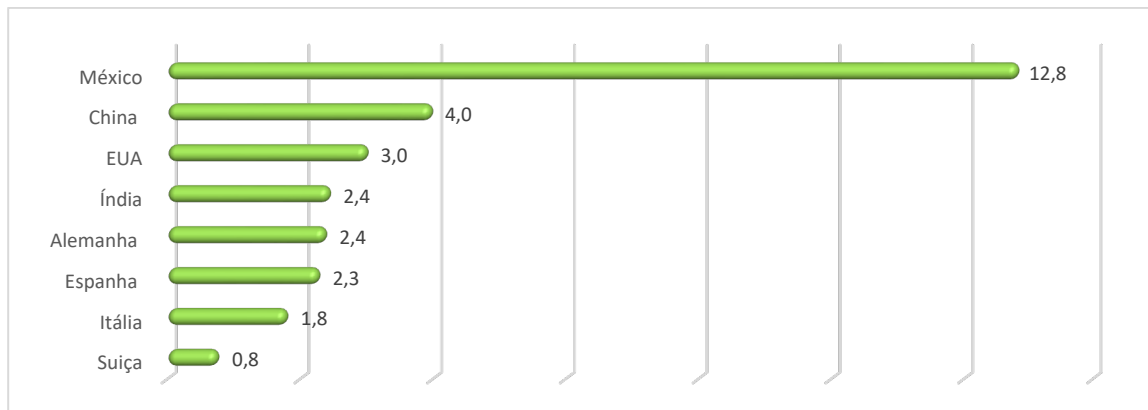


Gráfico 10 - Relação porcentual do não de não conformidades x número de inspeções\_2010 - 2020

Nesta avaliação tem-se que a proporção de inspeções por número de não conformidades foi muito maior no México, seguido da China e Estados Unidos. Índia aparece com uma relação porcentual semelhante à Alemanha. Obviamente esses números não podem ser avaliados individualmente, devendo-se acrescentar as informações relativas à criticidade das não conformidades.

Durante esse ciclo de inspeções, as inspeções eram classificadas em satisfatórias, em exigência e insatisfatórias, dependendo do número de não conformidades e se críticas, maiores ou menores.

O gráfico a seguir apresenta a porcentagem de resultados das inspeções realizadas:

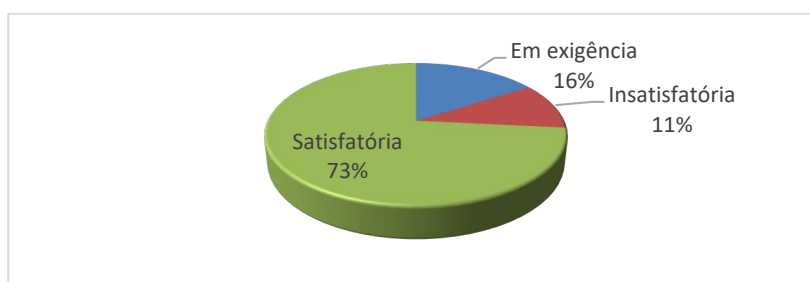


Gráfico 11 - Resultado das inspeções\_2010-2019

Nota-se que a maioria das inspeções resultaram como satisfatórias, com 5 não conformidades menores no máximo. Destaca-se que a maioria dos resultados insatisfatórios foram no início do programa, podendo-se inferir que houve uma melhoria paulatina na qualificação de fornecedores, além da convergência em pedidos de inspeção em empresas já consolidadas.

Dentre as não conformidades pontuadas, 50% foram consideradas menores, ou seja, com baixo impacto na qualidade do insumo. 37% foram classificadas como maiores e 12% críticas, como pode ser visualizado no próximo gráfico.

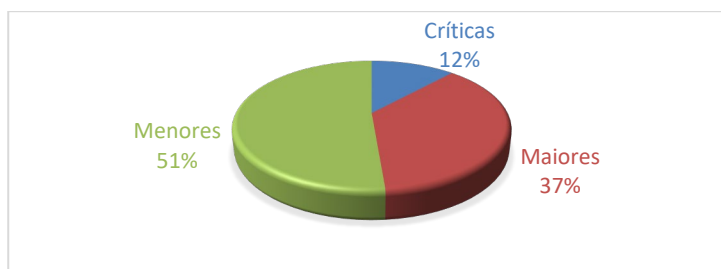


Gráfico 12 - Classificação das não conformidades\_2010-2020

Foram levantados os países onde a maioria das empresas com resultados insatisfatórios estavam localizadas. O gráfico a seguir apresenta esse resultado.

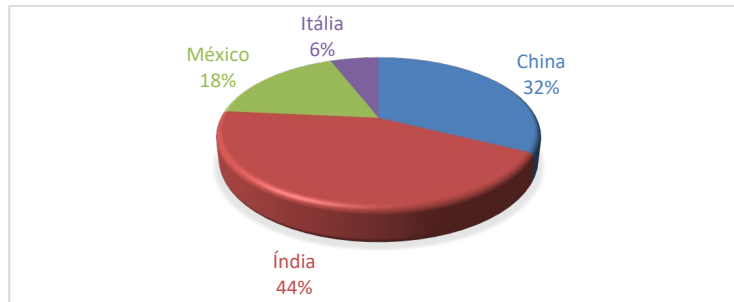


Gráfico 13 - Origem das empresas com resultados insatisfatórios

De 21, apenas empresas de quatro países estavam nessa classificação. Como esperado, o maior número das empresas insatisfatórias estava na China e na Índia, uma vez que a grande maioria das empresas inspecionadas são desses países. Entretanto, apesar de igual número de empresas inspecionadas entre os dois, a maioria teve origem na Índia. Os outros países são o México e Itália.

Um ponto a ser considerado é que das empresas que ficaram insatisfatórias, apenas 56% se manifestaram pela adequação e solicitaram nova inspeção. Dessas, 93% foram reinspecionadas e passaram para o rol de satisfatórias.

Situação das empresas insatisfatórias

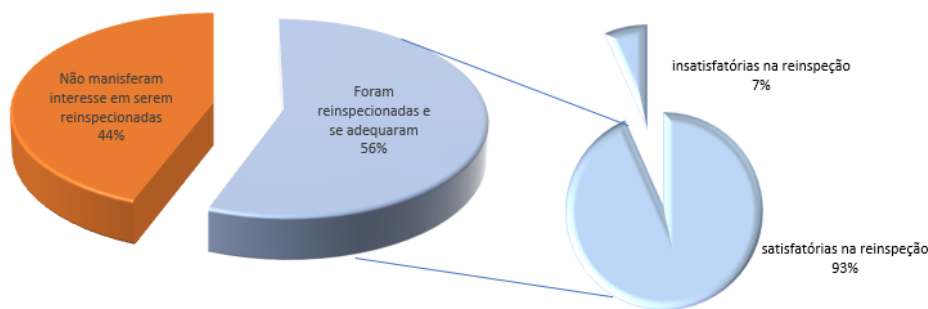


Gráfico 14 - Resultados de reinspeções em empresas insatisfatórias

Foi possível identificar algumas não conformidades mais contumazes. Dentre essas, destacam-se aquelas relacionadas à garantia da qualidade. Entretanto, outros pontos são igualmente relevantes: A seguir são apresentados gráficos com as não conformidades mais encontradas nas inspeções internacionais, agrupadas por sistemas, sendo produção, equipamentos, controle de qualidade, validação e garantia da qualidade:

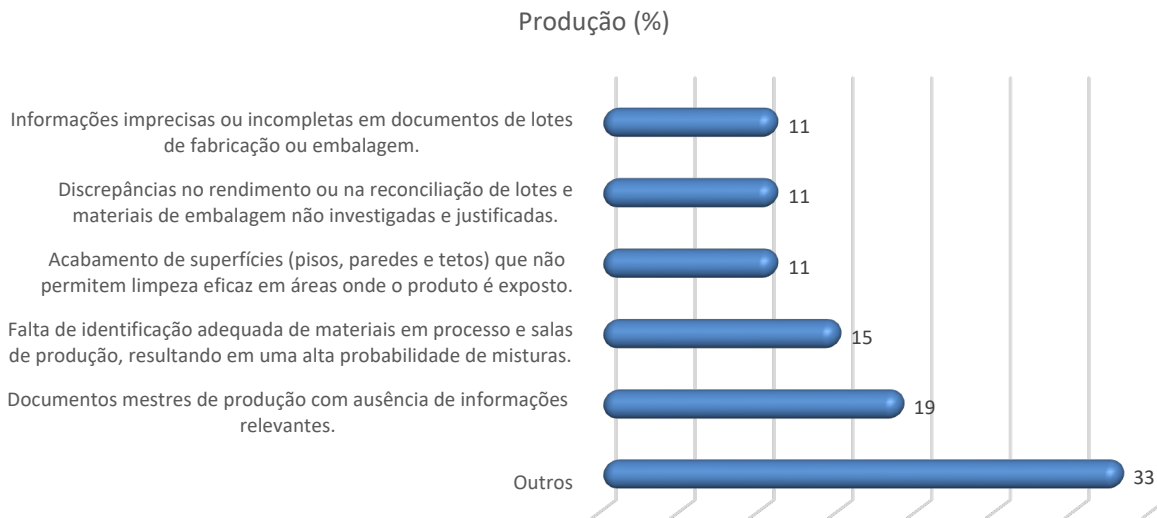


Gráfico 15 - Maiores não conformidades\_Produção

Dentre as não conformidades relacionadas à produção, ainda são encontrados muitos documentos de registro de produção sem a garantia de repetibilidade, não assegurando que os controles necessários sejam devidamente efetuados. Como exemplo, podem ser citados intervalos de temperatura sem o registro do início e do fim da temperatura almejada, falta de verificação (duplo *check*) de controles críticos, uso de materiais sem rastreabilidade (principalmente solventes recuperados), etc.

Outro fator comumente negligenciado é a identificação de materiais em processo, equipamentos, salas de produção etc. Em vários casos não foi possível identificar a condição de limpeza de salas e equipamentos. Ainda materiais sem identificação, lote ou data de validade.

A falta de avaliação das instalações em áreas onde o produto é exposto também é bastante pontuada, principalmente onde se encontram as centrífugas, com tetos e tubulações descascando, empoeirados ou próximas de equipamentos onde outros materiais estão sendo carregados, possibilitando contaminação cruzada.

Outra não conformidade que figura entre as mais encontradas é o rendimento de um lote fora das condições de validação (acima ou abaixo do esperado) sem investigação ou mesmo sem abertura de desvio.

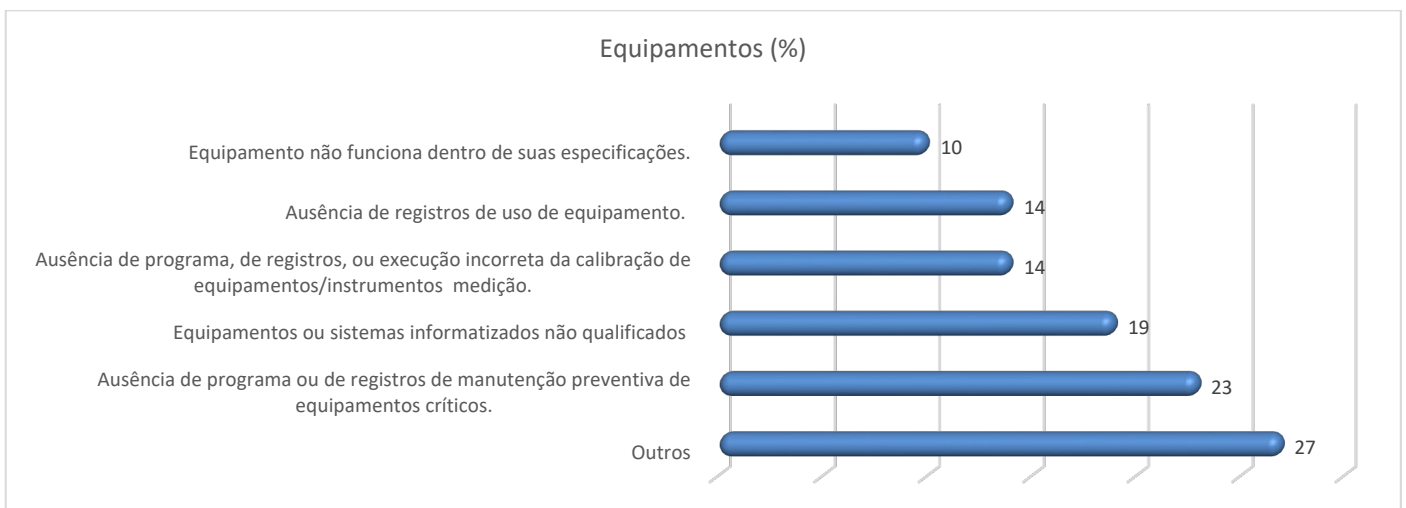


Gráfico 16- Maiores não conformidades\_Equipamentos

A falta de qualificação, manutenção preventiva e corretiva e de registros adequados são não conformidades bastante encontradas. Ainda são encontrados registros de manutenção onde não é possível rastrear o que exatamente foi verificado e quem o fez, em que data e horário. Muitos sistemas informatizados na produção não

são considerados no inventário da empresa, como aqueles relacionados aos componentes de *hardware* de automação e/ou controle como PLC, DCS e interfaces como IHM e supervisor, incluindo CPU, cartões de entradas e saídas, switches industriais, fontes, painéis, cartões de interface, etc. Isto ocasiona alterações não controladas.

A falta de *logbooks* de equipamentos ou *logbooks* sem rastreabilidade (em folhas soltas) também é uma não conformidade comum na produção, assim como o uso de equipamentos dentro de especificações não submetidas à qualificação.

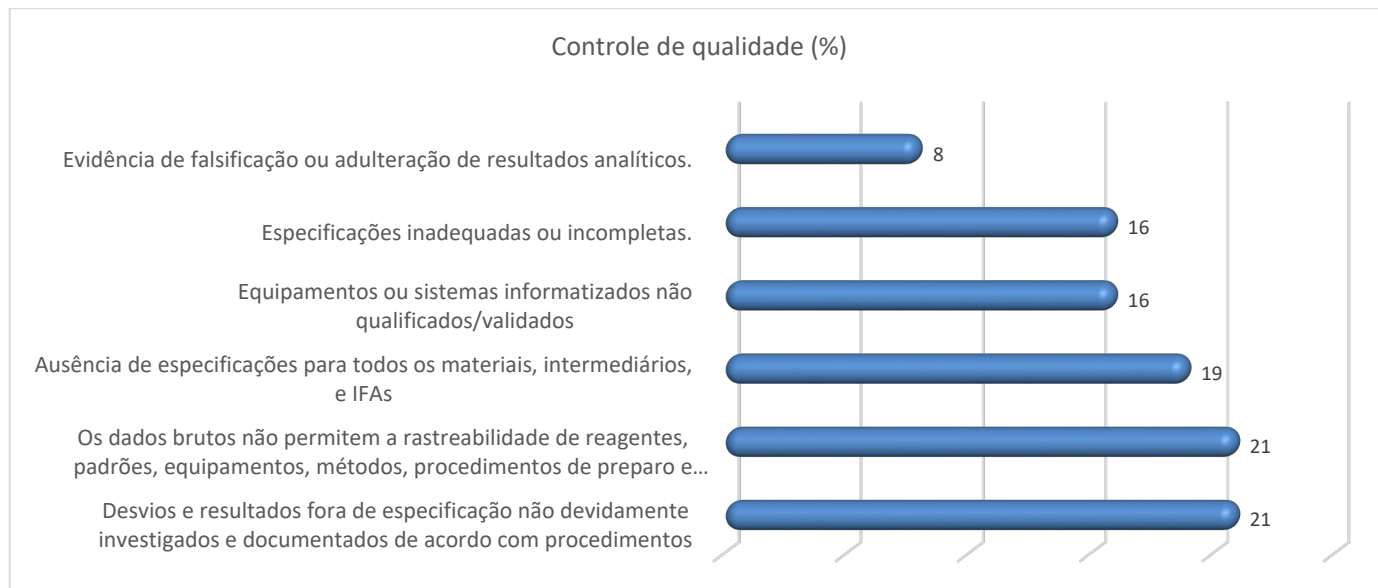


Gráfico 17- Maiores não conformidades\_ Controle de qualidade

No controle de qualidade é comum encontrar não conformidades associadas a investigações mal conduzidas, por ocasião de resultados fora de especificação, como a ausência de uso de ferramentas estatísticas, retestes e amostragem sem critérios. No mesmo patamar está a falta de rastreabilidade de dados brutos do uso de reagentes, padrões, técnicos, equipamentos, etc, assim como o uso de planilhas sem controle de acesso.

Encontram-se também muitas não conformidade derivadas do estabelecimento de especificações inadequadas, principalmente de materiais de partida ou intermediários não contemplando impurezas orgânicas ou de solventes. Nessa mesma linha, há a ausência de especificações de intermediários isolados e ausência de avaliação de solventes classe 1 carreados para o produto final.

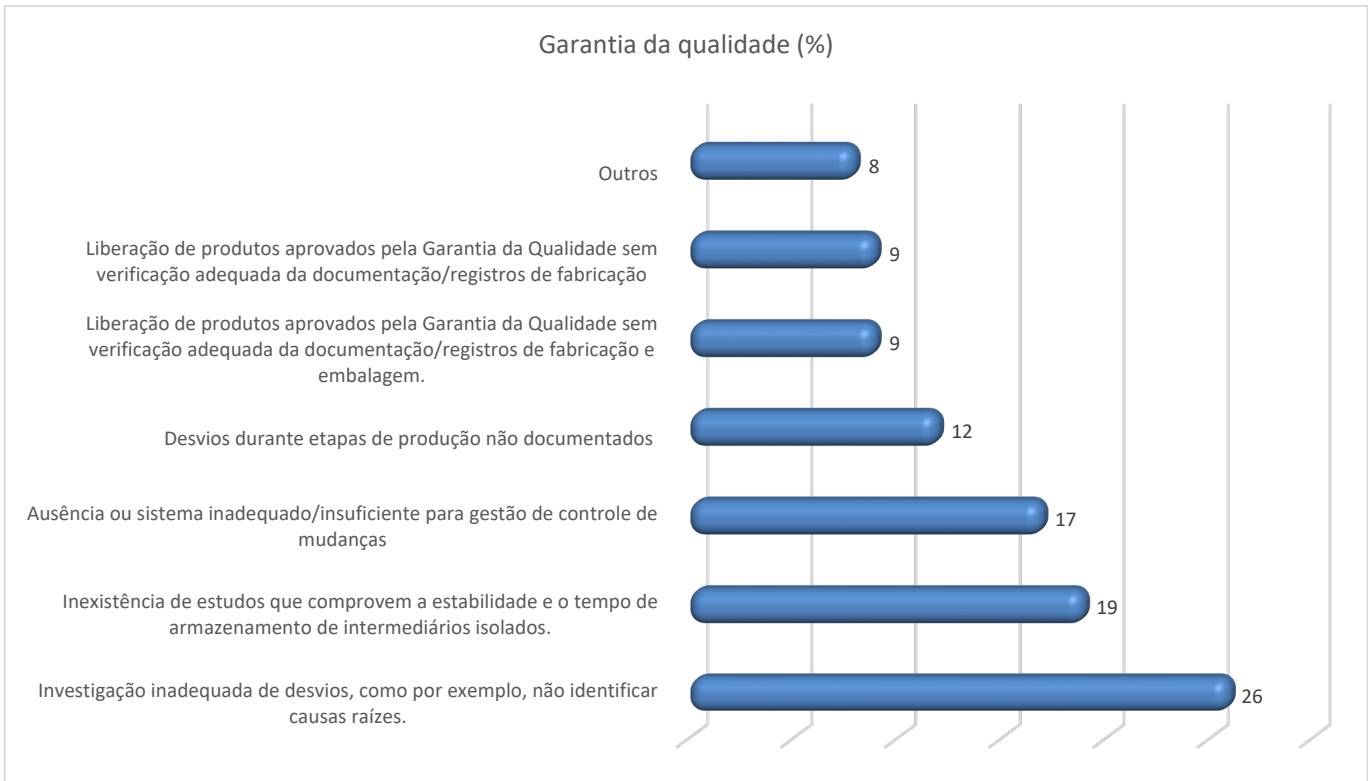


Gráfico 18- Maiores não conformidades\_Garantia da qualidade

O gerenciamento de desvios e de controle de mudanças são os itens mais pontuados como não conformidades nas inspeções. Principalmente relacionadas a investigações mal conduzidas, sejam elas relacionadas a desvios, resultados fora de especificação ou de tendência, reclamações, devoluções, controles de mudanças, etc. Dentro deste item está a avaliação superficial de impactos na qualidade do produto e mesmo a inabilidade em se determinar causa raiz e conseqüentemente ações corretivas.

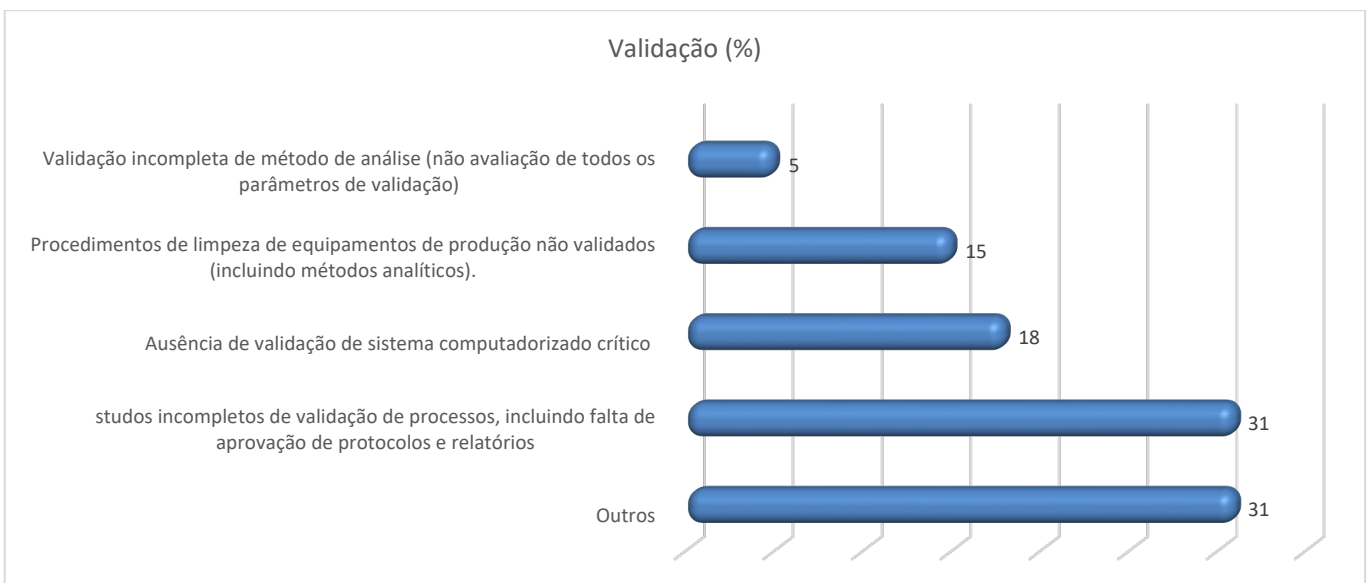


Gráfico 19- Maiores não conformidades\_Validação

No início do programa de inspeções o não reconhecimento de softwares de sistemas cromatográficos (de HPLC por exemplo) como sistemas a serem validados fez deste item o mais pontuado. Entretanto, rapidamente esse fato foi sendo adequado e no final do programa, a validação de processo, não a ausência da validação, mas o estudo incompleto (não se estendendo desde o material de partida por exemplo), tornou-se a não conformidade mais

pontuada. Outro fator importante é a avaliação de risco inconclusiva ou não funcional, com determinação de pontos críticos sem tomada de ações de mitigação.

## 7. PROGRAMA DE INSPEÇÕES DE FABRICANTES DE IFAs

A RDC 39/13 prevê que a Anvisa pode, a qualquer momento, realizar inspeção sanitária de rotina ou de investigação de denúncia ou possível irregularidade sobre qualquer empresa, independentemente do processo de certificação.

Em 2020 formalizou-se, com a publicação da RDC 362/20, 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. O gráfico abaixo apresenta a origem dessas empresas:

Países onde estão localizados os fabricantes selecionados para inspeção



Gráfico 20. 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 e serão retomadas quando possível.

Outra 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.

O programa está pausado até a possibilidade de retomar as inspeções. Até o momento temos o seguinte resultado do programa:



## Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs



Gráfico 21. Situação das empresas selecionadas para o programa de inspeção de IFAs

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

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

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

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

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

A seguinte empresa foi desativada em 2013:

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

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

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

Código único	EMPRESA	País
B.0615	Surya Pharmaceutical Limited	Índia

A seguinte empresa foi inspecionada:

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

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

## 8. 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 362/20, resultado de todo o conhecimento adquirido e de uma ampla discussão com o setor regulado e demais áreas envolvidas da Anvisa., Entretanto, não há resultados a serem avaliados devido à condição de pandemia, que motivou o cancelamento de todas as inspeções programadas para 2020.

Apesar de canceladas as inspeções, o programa de inspeções já pôde identificar que várias empresas brasileiras não mantêm atualizados os reais fabricantes de IFAs junto aos registros de seus medicamentos, como determina a legislação.

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.

## 9. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 250, de 13 de setembro de 2005. Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de setembro de 2005.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 69, de 13 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 de dezembro de 2014.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº. 30 de 15 de maio de 2008. 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. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de maio de 2008.
- 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. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de novembro de 2009.
- 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). *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de novembro de 2009.
- 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). *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de junho de 2013.
- BRASIL. Anvisa. Resolução RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.
- 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. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, 01 de abril de 2020