

RELATÓRIO

INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

versão resumida

Ciclo de certificações das empresas fabricantes dos IFAs
constantes das Instruções Normativas IN 15/09 e 03/13



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

BRASÍLIA - 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

gov.br/anvisa

Brasília, outubro de 2020

Antônio Barra Torres

Diretor-Presidente Substituto

Meiruze Sousa Freitas

Diretora Substituta da Quarta Diretoria

Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Andrea Renata Cornélio Geyer

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

Fabrcio Carneiro de Oliveira

Coordenador de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos (Coins)

REDAÇÃO

Rosimeire Pereira Alves da Cruz

SUMÁRIO

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	5
2. INTRODUÇÃO	5
3. CADASTRO DOS INSUMOS	6
4. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FARMOQUÍMICAS INTERNACIONAIS	9
5. INSPEÇÕES REALIZADAS	15
6. CUMPRIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	22
7. FECHAMENTO DO CICLO	28
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
9. REFERÊNCIAS	32

Figura 1 - Origem dos fabricantes de insumos importados diretamente x presentes nos medicamentos importados_IN 15/09.....	14
---	----

Figura 2 - Origem dos fabricantes de insumos importados por farmacêuticas x importadoras de insumos_IN 15/09.	15
---	----

Figura 3 – Número de inspeções por país produtor de insumos exportados para o Brasil_IN 15/09 e 03/13	21
---	----

Gráfico 1 - Número de cadastros dos insumos constantes nas listas (IN 15/2009 e IN 03/2013), efetuados por Indústrias Farmacêuticas e Importadoras de IFAs_2010 a 2016	7
--	---

Gráfico 2 - Porcentagem de cadastros entre Distribuidoras e Farmacêuticas_2019	8
--	---

Gráfico 3 - Número de cadastros por insumo_IN 15/09 e 03/13	8
---	---

Gráfico 4 - Principais países onde estão localizados os fabricantes cadastrados.....	9
--	---

Gráfico 5 - Número de petições de certificação internacional recebidas por ano_2010 a 2019	10
--	----

Gráfico 6 - Número de petições de concessão e de renovação de certificação recebidas por ano	10
--	----

Gráfico 7 - Número de empresas nunca inspecionadas em pedidos de certificação por ano_2010 a 2019.....	11
--	----

Gráfico 8 - Porcentagem de expedientes renovados sem inspeção_2010 a 2016	11
---	----

Gráfico 9 - Porcentagem de petições solicitadas por empresas farmacêuticas e por importadoras de insumos_2010-2019	11
--	----

Gráfico 10 - Porcentagem de petições solicitadas por empresas para importação do insumo e para o medicamento	12
--	----

Gráfico 11 - Número de petições por insumo da IN 15/09_2010 a 2019	12
--	----

Gráfico 12 - Número de petições por insumo da IN 03/13_2013 a 2019.....	13
---	----

Gráfico 13 - Número de petições solicitadas por país dos insumos constantes da IN 15/09_2010 -2019	13
--	----

Gráfico 14 - Número de petições solicitadas por país dos insumos constantes da IN 03/13_2013 -2019	14
--	----

Gráfico 15 - Número de inspeções por ano_IN 15/05 e 03/13.....	21
--	----

Gráfico 16 - Número de não conformidades e inspeções x país	22
Gráfico 17 - Relação porcentual do não de não conformidades x número de inspeções_2010 - 2019	23
Gráfico 18 - Resultado das inspeções_2010-2019	23
Gráfico 19 - Classificação das não conformidades_2010-2019	23
Gráfico 20 - Origem das empresas com resultados insatisfatórios	24
Gráfico 21 - Resultados de reinspeções em empresas insatisfatórias.....	24
Gráfico 22 - Maiores não conformidades_Produção	25
Gráfico 23- Maiores não conformidades_Equipamentos	25
Gráfico 24- Maiores não conformidades_Controle de qualidade	26
Gráfico 25- Maiores não conformidades_Garantia da qualidade	27
Gráfico 26- Maiores não conformidades_Validação.....	27
Gráfico 27 - Número de empresas cadastradas x número de empresas inspecionadas_ primeiro semestre da IN 05/15.....	28
Gráfico 28 - Número de empresas cadastradas x número de empresas inspecionadas_ primeiro ano da IN 05/15	28
Gráfico 29 - Número de solicitações e cadastros referentes ao aciclovir.....	29
Gráfico 30 - Origem das empresas fabricantes de aciclovir cadastradas e solicitadas inspeção	29
Gráfico 31 - Origem das empresas fabricantes de ciclosporina cadastradas e solicitadas inspeção	30
Gráfico 32 - Empresas cadastradas x Empresas certificadas por país_IN 03/13	30
Gráfico 33 - Número de petições esperadas x insumo_IN 03/13	31
Tabela 1 - Empresas inspecionadas_2010-2019	20

1. APRESENTAÇÃO

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos - COINS apresenta o relatório referente ao Programa de Inspeções Internacionais de IFAs em uma visão global de todo o período envolvendo a primeira e segunda etapas de implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos conforme a RDC 57/09 e as Instruções Normativas – IN 15/09 e IN 03/13.

A partir dos dados deste relatório foi possível observar que as ações de inspeção contribuíram para um avanço significativo para a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) comercializados no Brasil.

Esse avanço é decorrente também das melhorias concorrentes dos procedimentos de qualificação de fornecedores por parte das empresas fracionadoras/distribuidoras de IFAs ou fabricantes de medicamentos.

Nesse íterim, a Anvisa vem desenvolvendo parcerias e cooperações técnicas com outras Autoridades Sanitárias, como por exemplo nos Estados Parte Mercosul, Cuba, Swissmedic e EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare), além de ter se tornado membro do ICH desde 2016 e estar em processo final de adesão ao PIC/s e ao *Programme to rationalize international GMP inspection active pharmaceutical ingredients/active substance manufacturers*, dentre outros, o que gera troca de informações e experiências, possibilitando aumento do conhecimento técnico e aprimoramento das ações de inspeção, além do controle sanitário dessas substâncias.

Espera-se agora a continuidade deste processo de melhoria, com consequentes impactos positivos na qualidade dos produtos disponibilizados no mercado nacional, tanto para o segmento industrial quanto para o magistral, sendo a publicação dos novos marcos regulamentares – RDC 362/2020 e IN 62/2020 - o passo inicial para continuidade do processo de melhorias neste setor.

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 comercializados, garantindo a melhoria da qualidade de vida da 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. Uma das diretrizes dessa Resolução é o melhor controle sobre a qualidade dos IFAs importados e aplicação de instrumentos de controle sanitário equivalentes para os IFAs importados e nacionais. Um dos controles estabelecidos como estratégia foi a inspeção dos fabricantes internacionais de IFAs.

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, desde o início das atividades (outubro/2010) até 2019, 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.

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.

Com a publicação da Resolução RDC nº. 57/2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), foi estabelecida a necessidade de apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) no momento do registro do insumo. As Instruções Normativas IN nº 15/2009 e IN nº 03/2013 estabeleceram os insumos prioritários para registro, com a consequente necessidade de realização de inspeção dos produtores.

Segue abaixo a lista dos insumos prioritários para registro no Brasil, incluindo seus sais, ésteres, éteres e hidratos:

IN 15/09	IN 03/13
1. ciclosporina	1. azitromicina
2. clozapina	2. benzilpenicilina
3. cloridrato de clindamicina	3. cabergolina
4. ciclofosfamida	4. carboplatina
5. ciprofloxacino	5. cefalexina
6. metotrexato	6. cefalotina
7. carbamazepina	7. ceftazidima
8. carbonato de lítio	8. cisplatina
9. fenitoína	9. claritromicina
10. fenitoína sódica	10. ceftriaxona
11. lamivudina	
12. penicilamina	
13. tiabendazol	
14. efavirenz	
15. nevirapina	
16. rifampicina	
17. ritonavir	
18. zidovudina	
19. aciclovir	
20. ampicilina	

TABELA 1 - INSUMOS DE REGISTRO OBRIGATÓRIO CONFORME IN 15/09 E IN 03/13

O regulamento utilizado para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação é a RDC nº 69 de 8 de dezembro de 2014, que revogou a Resolução RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005.

3. CADASTRO DOS INSUMOS

Previamente ao início das inspeções internacionais foi necessário, conforme a RDC 250/05, estabelecer o conhecimento mais preciso do universo de estabelecimentos que trabalham com IFAs no Brasil e produção de bancos de informações confiáveis sobre estes agentes e os insumos por eles produzidos ou comercializados, prevendo mecanismos de constante atualização dos dados (tecnologia da informação).

Para isso foi publicada a RDC 30/08 que estabelecia 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 às 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.

Com a publicação da RDC 57/2009, tornando o registro e a certificação de BPF obrigatórios a partir de 2010, notou-se que o banco de dados seguiu uma tendência de cadastros e cancelamentos, o que reflete o comportamento das empresas conforme a legislação foi sendo consolidada.

Verificando o Gráfico I, podemos visualizar a evolução do número de cadastros, desde a publicação da RDC 57/09 e das Instruções Normativas IN 15/09 e IN 03/13 até o ano de 2016.

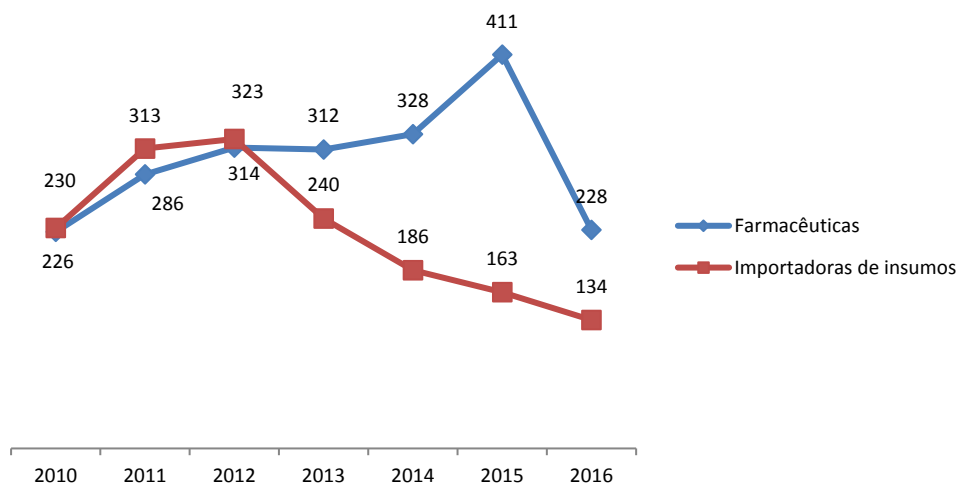


GRÁFICO 1 - NÚMERO DE CADASTROS DOS INSUMOS CONSTANTES NAS LISTAS (IN 15/2009 E IN 03/2013), EFETUADOS POR INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E IMPORTADORAS DE IFAs_2010 A 2016

O aumento do cadastramento a partir de 2010 era esperado uma vez que o item 4.8 da RDC 57/09 exige a comprovação do cadastro do IFA na Anvisa. Além disso, a Anvisa fez um trabalho de divulgação junto às Associações de empresas.

No geral, para cada insumo, pode ser observada uma diminuição do número de cadastros das importadoras de insumos e aumento das fabricantes de medicamentos, indicando redução por parte das importadoras na importação de insumos da IN 15/09.

A movimentação de aumento ou decréscimo dos cadastros em 2013 está ligada às notificações feitas às empresas no final de 2012, pela Anvisa, para que justificassem a não solicitação de certificação de BPF das empresas estrangeiras internacionais cadastradas, ou justificassem o não cadastramento dos insumos.

Como resposta às notificações, as empresas cancelaram o cadastro dos insumos que deixaram de trabalhar (basicamente as importadoras) ou restringiram os cadastros das empresas estrangeiras àquelas que efetivamente são suas fornecedoras.

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".

Após o ano de 2016 o cadastramento não sofreu variações significativas, o que demonstra a manutenção dos fornecedores cadastrados.

No final de 2019, envolvendo todos os insumos de registro obrigatório (IN 15/07 e 103/13), a situação dos cadastros foi de 60% efetuados pelas indústrias farmacêuticas e 40% pelas distribuidoras de insumos, conforme gráfico a seguir. Apesar desses valores, as empresas distribuidoras efetivamente não comercializam todos os insumos cadastrados, como será demonstrado posteriormente.



GRÁFICO 2 - PORCENTAGEM DE CADASTROS ENTRE DISTRIBUIDORAS E FARMACÊUTICAS_2019

O próximo gráfico apresenta o número de cadastros por insumo no final de 2019, envolvendo os insumos de registro obrigatório.

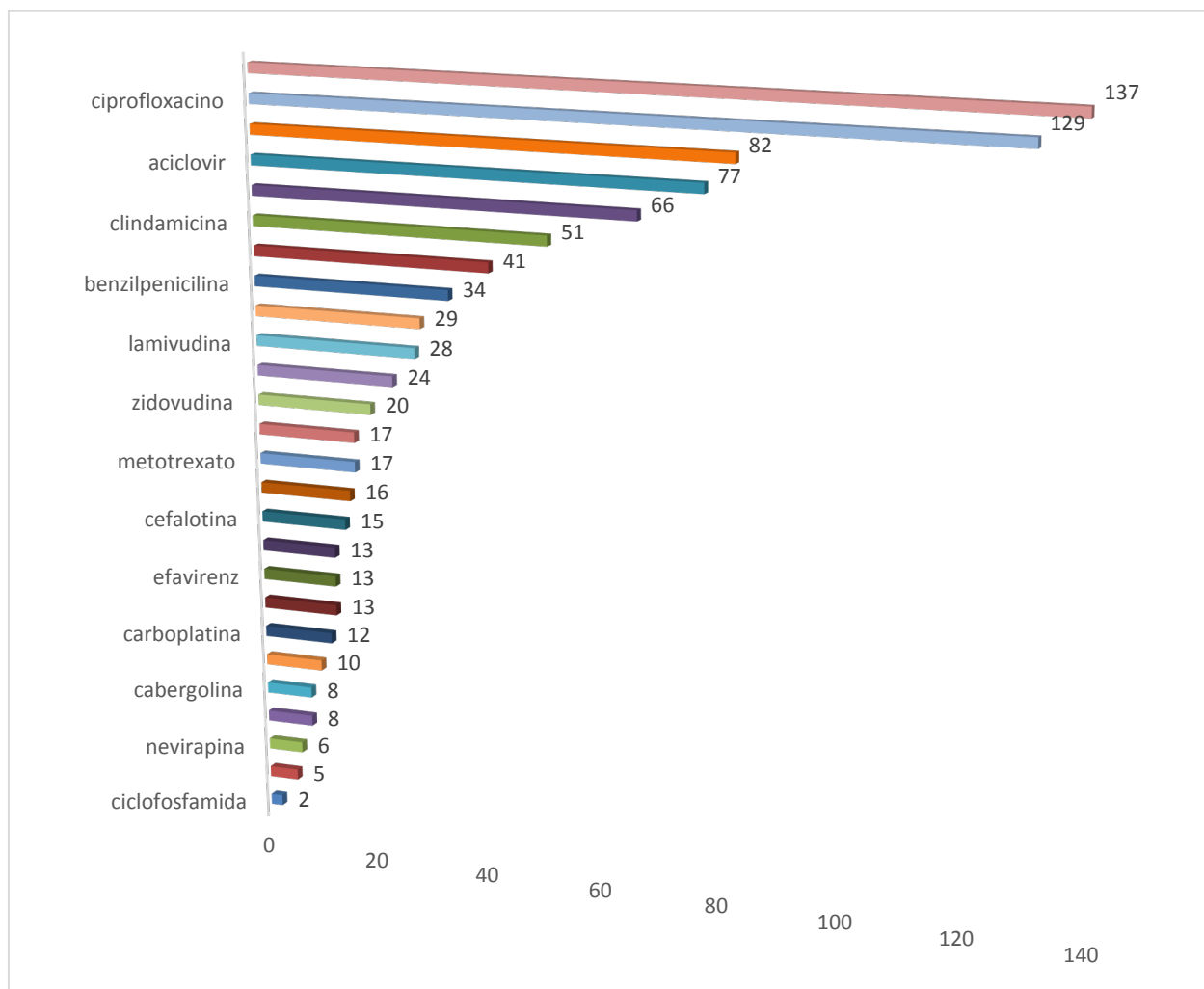


GRÁFICO 3 - NÚMERO DE CADASTROS POR INSUMO_IN 15/09 E 03/13

Os insumos clindamicina, ciprofloxacino, metotrexato, lamivudina, nevirapina, rifampicina, zidovudina, aciclovir, cefalexina, claritromicina e azitromicina foram os mais cadastrados pelas distribuidoras, com números similares à farmacêutica.

Os demais IFAs foram cadastrados praticamente só por farmacêuticas, sendo que a ceftriaxona, cisplatina, cefalotina, carboplatina, cabergolina, efavirenz, ciclofosfamida e clozapina exclusivamente pela indústria farmacêutica.

Os anti-retrovirais lamivudina e zidovudina apresentaram um perfil interessante em 2012, quando o número de cadastros pela indústria farmacêutica sofreu um grande aumento, superando o número de cadastros efetuados pelas importadoras de insumos que decaíram substancialmente neste mesmo ano.

Pelo gráfico 3 pode-se inferir que, no Brasil, os insumos mais importados, da lista das instruções normativas, são azitromicina, ciprofloxacino, cefalexina, aciclovir, claritromicina, clindamicina e carbamazepina, sendo a ciclofosfamida a menos importada.

Importante salientar que os números citados até aqui se referem aos cadastros de fabricantes estrangeiros. Dentre os insumos das instruções normativas, apenas os insumos cabergolina, clozapina, lamivudina, zidovudina, efavirenz, ritonavir, fenitoína, aciclovir, tiabendazol e carbonato de lítio são cadastrados também com fabricantes brasileiros. Apesar de na lista quase 50% dos insumos serem antibióticos, nota-se que não há nenhum desses antibióticos cadastrados com fabricação no Brasil (apenas são efetuadas etapas de esterilização em alguns insumos).

A localização dos fabricantes cadastrados resume-se em quase sua totalidade à China e à Índia (48 e 30% respectivamente), seguidas de Itália, Espanha, México e Alemanha conforme figura a seguir:

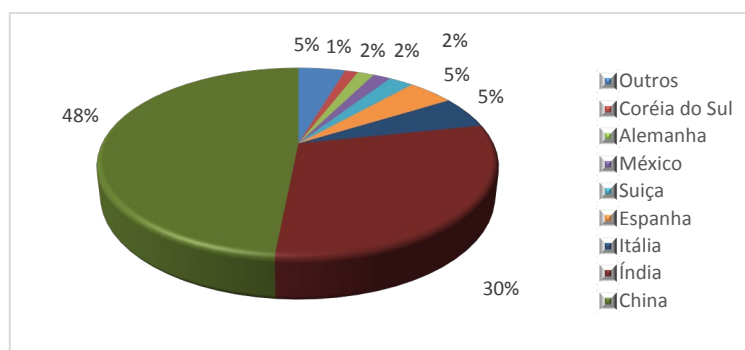


GRÁFICO 4 - PRINCIPAIS PAÍSES ONDE ESTÃO LOCALIZADOS OS FABRICANTES CADASTRADOS

Essas, e várias outras informações, foram sempre consultadas durante todo o período da implementação das certificações internacionais, e várias conclusões foram extraídas para auxílio do desenvolvimento do programa e de outras ações sanitárias, como desabastecimento e fiscalização.

4. PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO DE BPF PARA FARMOQUÍMICAS INTERNACIONAIS

Desde o início do programa, em outubro de 2010 até 2019, foram recebidos 1198 pedidos de certificação (entre novas e renovações). Estes pedidos envolveram 89 empresas brasileiras solicitantes para 160 farmoquímicas estrangeiras. Significando que para os 30 insumos de registro obrigatório, 166 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 que entraram por ano (Gráfico 5), nota-se que em 2012 houve uma diminuição em aproximadamente 50% no número de petições, isto foi devido a maioria das empresas já terem solicitado os pedidos de certificação para os insumos da lista da IN 15/09.

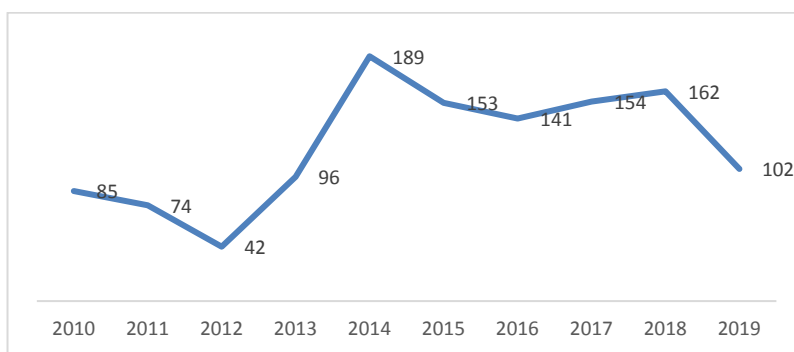


GRÁFICO 5 - NÚMERO DE PETIÇÕES DE CERTIFICAÇÃO INTERNACIONAL RECEBIDAS POR ANO_2010 A 2019

O número de petições dobrou no ano de 2013 devido aos pedidos de renovação das certificações concedidas em 2011 e quadruplicou em 2014 devido às renovações de 2012 e à publicação da IN 03/13 (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 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.

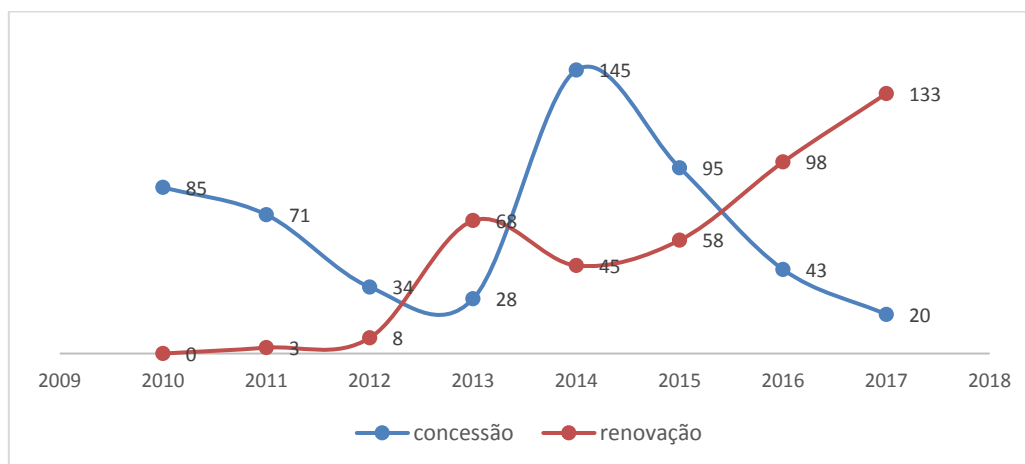


GRÁFICO 6 - NÚMERO DE PETIÇÕES DE CONCESSÃO E DE RENOVAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO RECEBIDAS POR ANO

O Gráfico 6 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 coincidentes 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.

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 é a inexistência de pedidos de certificação para fabricantes novos, ou seja, nunca inspecionados. O gráfico a seguir apresenta o número de fabricantes novos, por ano, constantes nos pedidos de certificação.

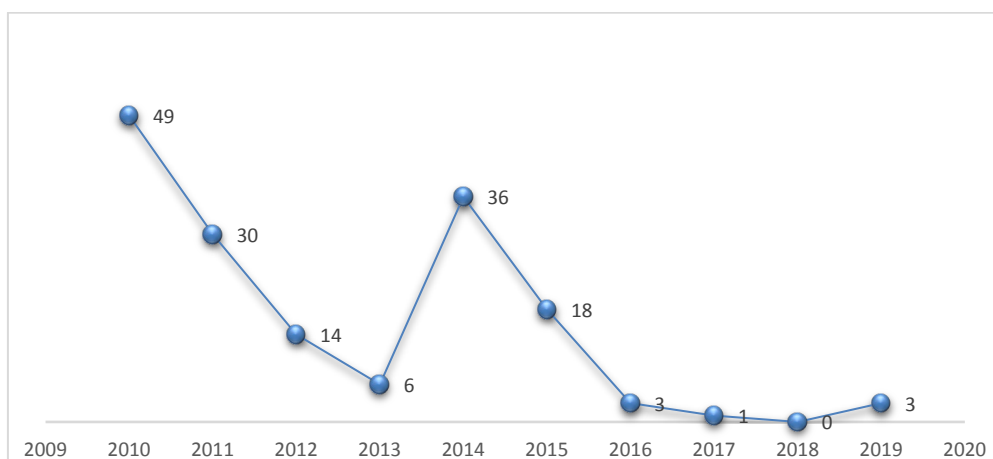


GRÁFICO 7 - NÚMERO DE EMPRESAS NUNCA INSPECIONADAS EM PEDIDOS DE CERTIFICAÇÃO POR ANO_2010 A 2019

Novamente, aqui 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 ao passar do tempo, os pedidos de certificação, mesmo para concessões, foram feitas para empresas já inspecionadas.

No caso das renovações, ou de pedidos de concessão de empresas já inspecionadas, a Anvisa realiza avaliação de risco para definir se a certificação pode ser concedida com ou sem a realização de nova inspeção. Esta avaliação considera tempo decorrido desde a última inspeção, não conformidades pontuadas, complexidade da empresa e do insumo dentre outros itens. Desta forma, em 2016, aproximadamente 50% dos pedidos de certificação foram concedidos sem inspeção. Após esse período esse número chegou a mais de 90% em 2019.

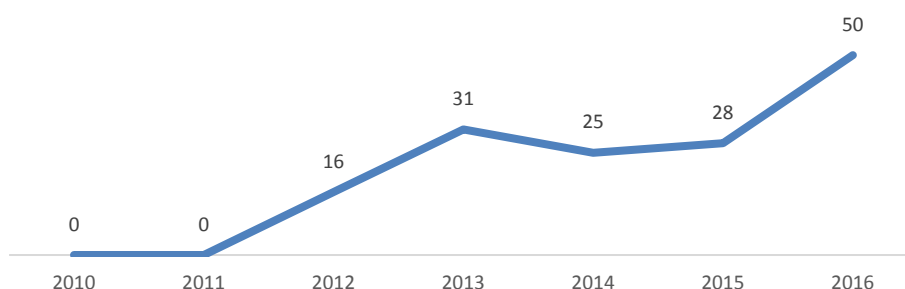


GRÁFICO 8 - PORCENTAGEM DE EXPEDIENTES RENOVADOS SEM INSPEÇÃO_2010 A 2016

As empresas brasileiras que devem solicitar certificação são as importadoras de insumos (distribuidoras e indústria farmacêutica) e as importadoras de medicamentos que contêm os insumos de registro obrigatório. As petições foram solicitadas principalmente por indústria farmacêutica conforme pode ser visualizado no gráfico abaixo:

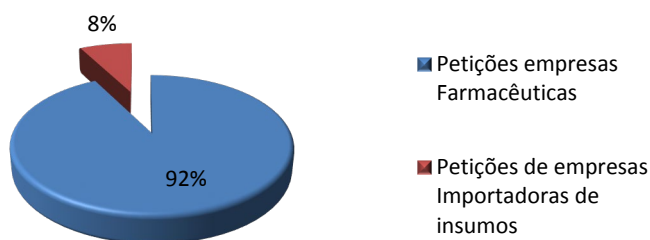


GRÁFICO 9 - PORCENTAGEM DE PETIÇÕES SOLICITADAS POR EMPRESAS FARMACÊUTICAS E POR IMPORTADORAS DE INSUMOS_2010-2019

Percebe-se que, embora as importadoras de insumos tenham cadastrado 40% dos insumos das instruções normativas (Gráfico 2), efetivamente apenas 8% dos pedidos de certificação foram efetuados por elas.

Considerando que a certificação internacional é mandatória tanto para os insumos importados como para os medicamentos que contêm estes insumos, verificou-se o quantitativo de certificações que continham solicitações para importação do insumo isolado e solicitações para certificação de empresas fabricantes cujos insumos sofreriam fabricação do medicamento em outro país, e então exportado ao Brasil como produto acabado (importação do medicamento).

Como resultado, tem-se que a maioria das petições foram originadas para importação direta dos insumos. Isto é um indicativo de que os medicamentos, contendo os insumos constantes nas IN 15/09 e IN 03/13, são fabricados ou formulados (farmacêuticas ou farmácias de manipulação) principalmente em território nacional, conforme pode ser visualizado no gráfico abaixo.



GRÁFICO 10 - PORCENTAGEM DE PETIÇÕES SOLICITADAS POR EMPRESAS PARA IMPORTAÇÃO DO INSUMO E PARA O MEDICAMENTO

Os gráficos a seguir demonstram o número de petições por insumo constante nas instruções normativas em epígrafe.

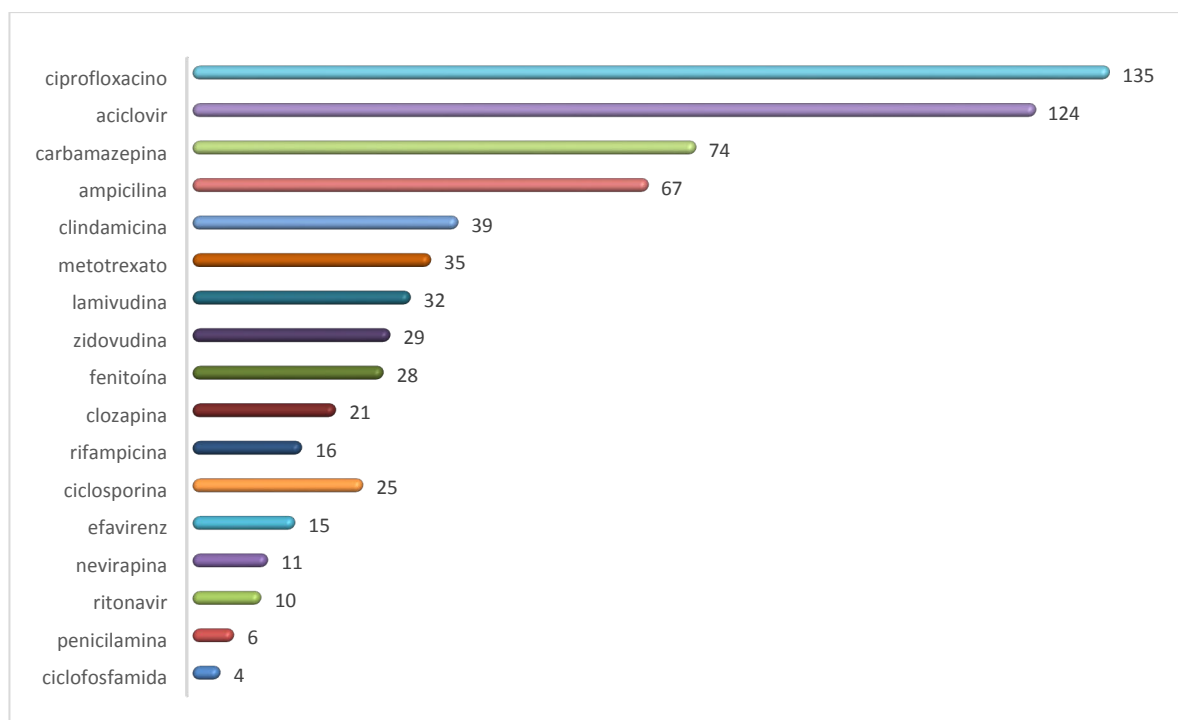


GRÁFICO 11 - NÚMERO DE PETIÇÕES POR INSUMO DA IN 15/09_2010 A 2019

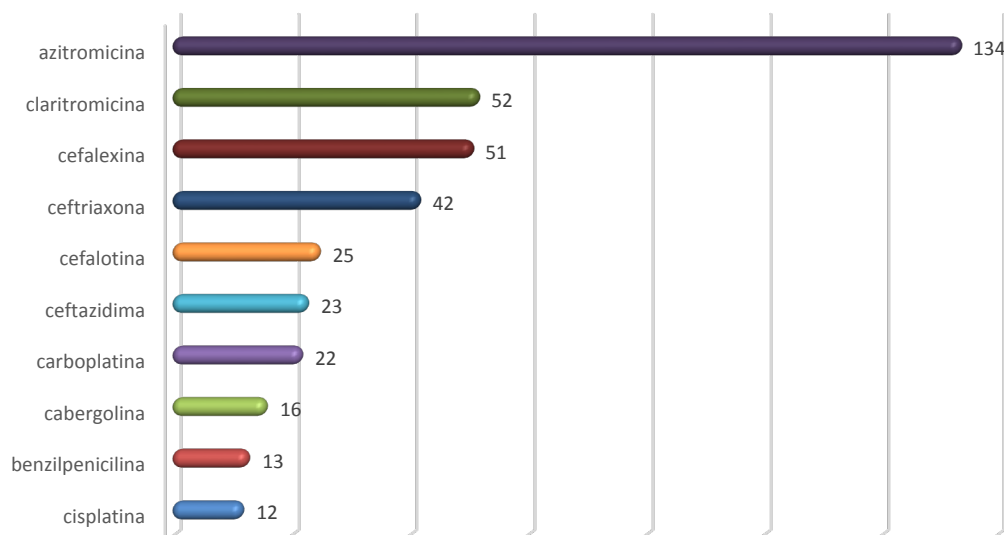


GRÁFICO 12 - NÚMERO DE PETIÇÕES POR INSUMO DA IN 03/13_2013 A 2019

Como esperado, devido à avaliação prévia do número de cadastros (RDC 30/08), os insumos envolvidos na maioria das petições foram azitromicina, ciprofloxacino, aciclovir e carbamazepina. Nota-se que a azitromicina, embora as petições tenham começado somente em 2013, possui um altíssimo número de petições quando comparado àquelas que se iniciaram em 2009 (semelhante ao ciprofloxacino). Um dos motivos para esse número de petições é a produção da azitromicina envolver, muitas vezes) mais de um fabricante, desde a introdução do material de partida. Porém, foi o insumo mais cadastrado (o que não envolve intermediários).

Quanto à origem dos fabricantes dos insumos constantes das instruções normativas, pode ser verificado que a grande maioria das petições é para empresas localizadas na Índia e China, chegando a quase 70% das petições serem originárias desses países. Espanha, Itália e Alemanha aparecem como os maiores fabricantes fora desse eixo. No caso do México, ele caiu de 5º para 11º lugar quando os insumos são em sua maioria antibióticos (IN 03/13).

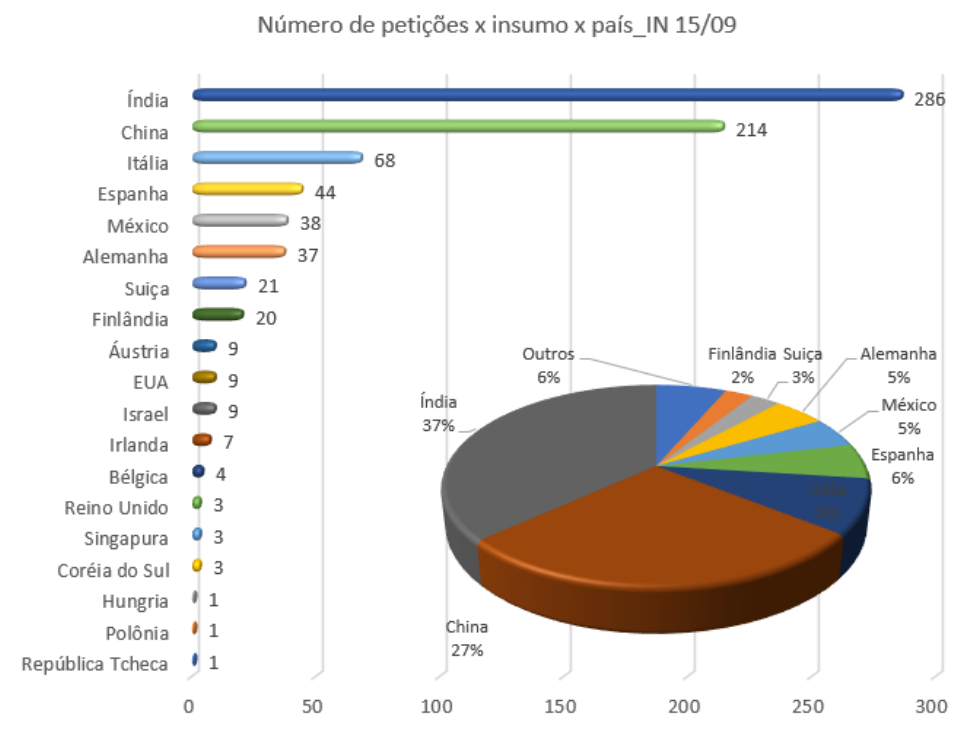


GRÁFICO 13 - NÚMERO DE PETIÇÕES SOLICITADAS POR PAÍS DOS INSUMOS CONSTANTES DA IN 15/09_2010-2019

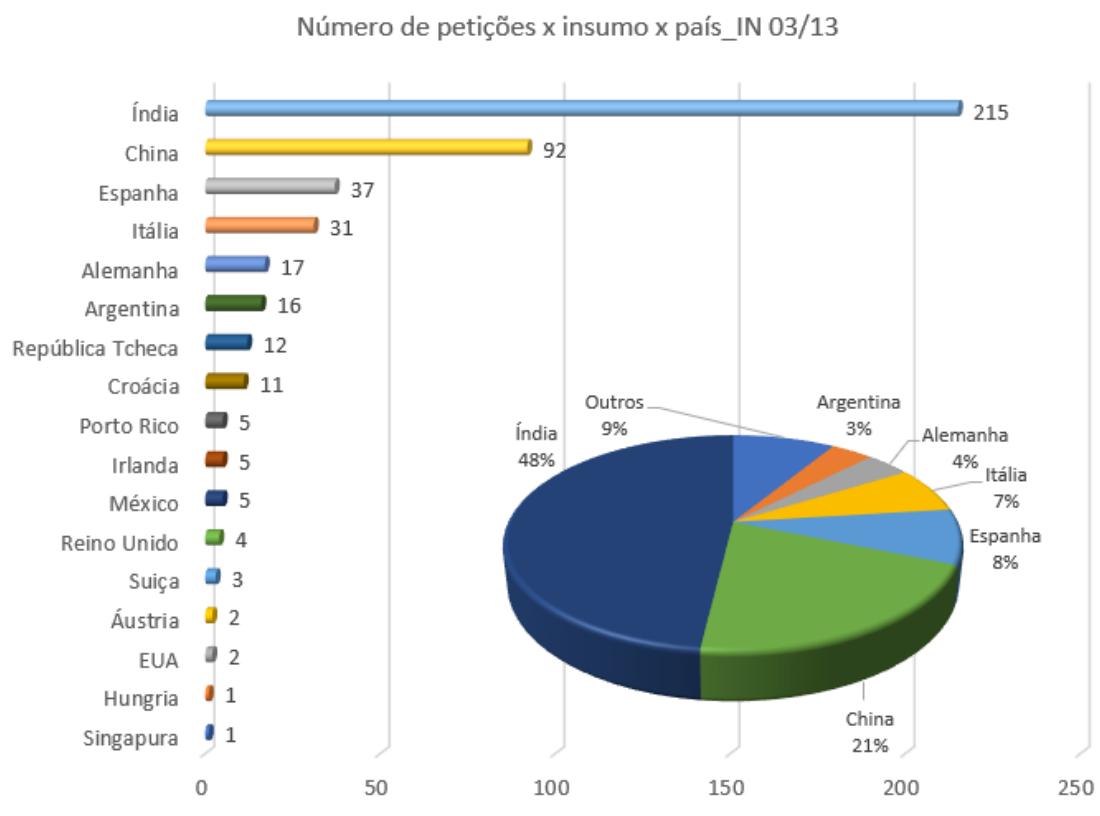


GRÁFICO 14 - NÚMERO DE PETIÇÕES SOLICITADAS POR PAÍS DOS INSUMOS CONSTANTES DA IN 03/13_2013-2019

Quando é considerado se o insumo é exportado diretamente ao Brasil ou se o medicamento é exportado, o perfil da localização dos fabricantes de insumos é diferente. Como exemplo dos insumos constantes na IN 15/09, a Índia aparece como o país mais presente nos pedidos de certificação, seja para importação direta do insumo ou não, entretanto a China passa de segundo para quinto lugar quando se considera o local de fabricação dos medicamentos fora do Brasil, sendo superada pela Alemanha, Itália e Espanha.

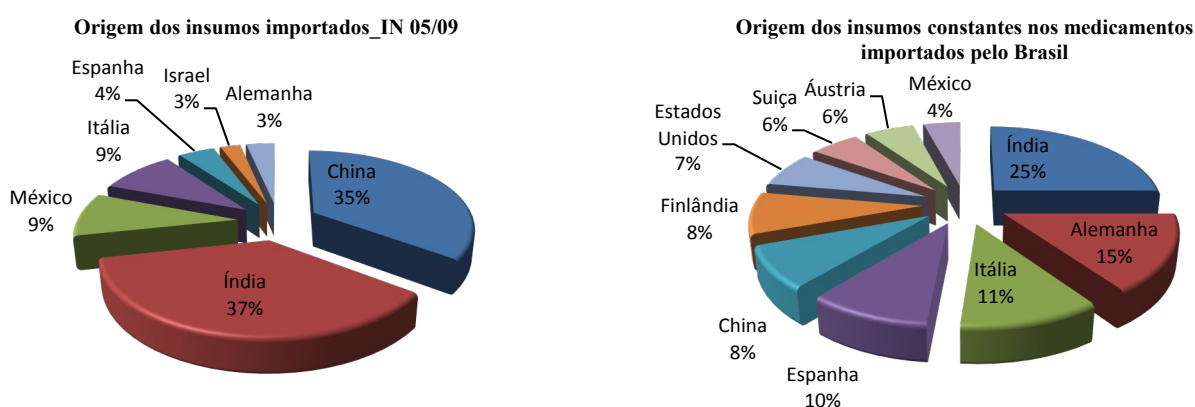
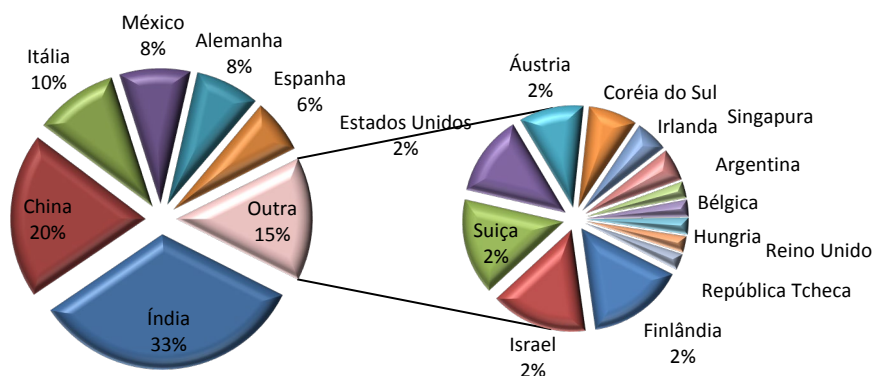


FIGURA 1 - ORIGEM DOS FABRICANTES DE INSUMOS IMPORTADOS DIRETAMENTE X PRESENTES NOS MEDICAMENTOS IMPORTADOS_IN 15/09

Ainda com o exemplo dos insumos da IN 15/09, verifica-se que, quando é considerado o tipo de empresa que está peticionando, importadora de insumos e fabricantes de medicamentos, também há diferença no perfil conforme abaixo:

Origem dos fabricantes dos insumos importados pelas farmacêuticas



Origem dos fabricantes dos insumos importados pelas importadoras de insumos

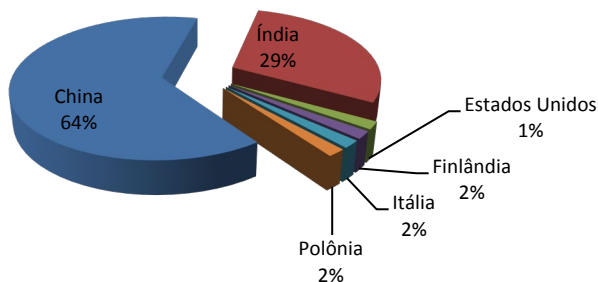


FIGURA 2 - ORIGEM DOS FABRICANTES DE INSUMOS IMPORTADOS POR FARMACÊUTICAS X IMPORTADORAS DE INSUMOS_IN 15/09

Enquanto 50% das certificações de BPF dos insumos importados pela indústria farmacêutica estão concentradas na China e na Índia, 64% das certificações dos insumos importados pelas distribuidoras de insumos estão só na China e 30% na Índia resultando em 94% de todos os insumos constantes da lista da IN 15/09.

5. INSPEÇÕES REALIZADAS

As 1198 petições de certificação de BPF referentes aos insumos das instruções normativas envolveram 160 farmoquímicas. Destas, foram realizadas inspeções em apenas 143 farmoquímicas, uma vez que as outras foram canceladas por motivos diversos ou indeferimento da petição primária. As 143 farmoquímicas inspecionadas revelaram um número abaixo do esperado de 184 empresas (77%), conforme previsto pelos cadastros e registros de medicamentos constantes no banco de dados da Anvisa.

A tabela a seguir apresenta a empresas inspecionadas:

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 li	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	Chongqing Carelife Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0023	Cipla Ltd.	Índia
B.0024	Ckd Bio Corporation	Coréia do Sul
B.0025	Divi's Laboratories Ltd.	Índia
B.0027	Albany Molecular Research, Inc (AMRI Italy S.R.L.)	Itália
B.0028	Excella Gmbh & Co. KG	Alemanha
B.0029	F. I. S. - Fabbrica Italiana Sintetici S.P.A.	Itália
B.0030	Fermion Oy - Oulu Site	Finlândia
B.0031	Fersinsa Gb, S.A. De C.V.	México
B.0032	Olon S.P.A (Mulazzano)	Itália

B.0033	Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd.	Singapura
B.0036	Huzhou Zhanwang Pharmaceutical Co., Ltd.	República Popular da China
B.0037	Iol Chemicals And Pharmaceuticals Ltd.	Índia
B.0039	Jiangsu Puxin Pharmaceuticals Development Co., Ltd.	República Popular da China
B.0042	Jubilant Generics Limited	Índia
B.0043	Lonza Ag.	Suíça
B.0044	Luohe Nanjiecn Pharmaceutical Group Pharmacy Co., Ltd.	República Popular da China
B.0045	Lupin Limited (Plot No 124)	Índia
B.0046	Lupin Ltd. (Tarapur)	Índia
B.0047	Mylan Laboratories Limited - Unit 8	Índia
B.0048	Mylan Laboratories Ltd. - Unit Vii	Índia
B.0049	Merck & Cie	Suíça
B.0050	Catalent Micron Technologies Limited	Reino Unido
B.0051	Neuland Laboratories Ltd. - Unit I	Índia
B.0052	Neuland Laboratories Ltd. - Unit li	Índia
B.0053	Novartis Pharma Ag	Suíça
B.0054	Novartis Ringaskiddy Ltd.	Irlanda
B.0056	Pharmaceutical Works Polpharma S/A	Polônia
B.0057	Plantex Ltd.	Israel
B.0058	Química Sintética S.A.	Espanha
B.0059	Recordati Industria Chimica Farmaceutica S.P.A.	Itália
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 Società Italiana Corticosteroidi S.R.L.	Itália
B.0072	Teva Pharmaceutical Works Private Ltd. Company	Hungria

B.0073	Unión Químico 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 li	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

TABELA 1 - EMPRESAS INSPECIONADAS_2010-2019

Obs.: A relação empresa internacional e código único da empresa internacional pode ser consultada 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.

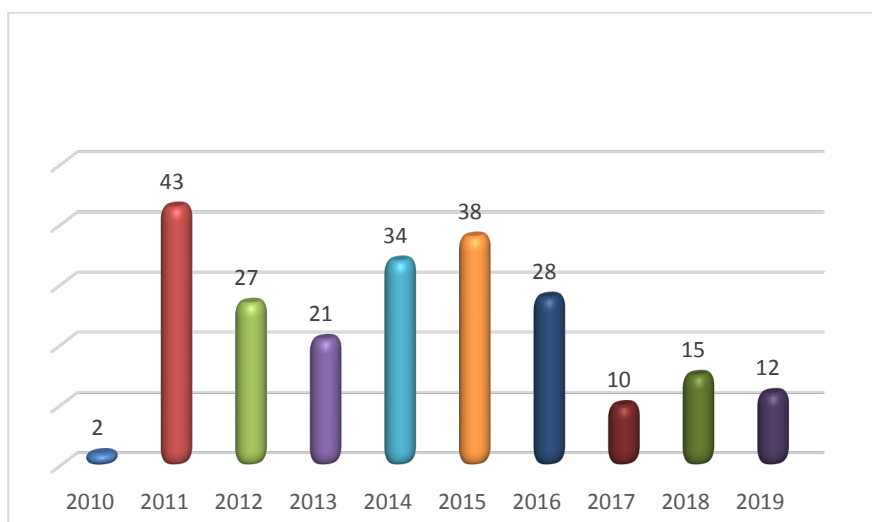


GRÁFICO 15 - NÚMERO DE INSPEÇÕES POR ANO_IN 15/05 E 03/13

Como a maioria das petições relacionadas aos insumos da IN 15/09 entraram 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, também resultado de análise de risco.

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:

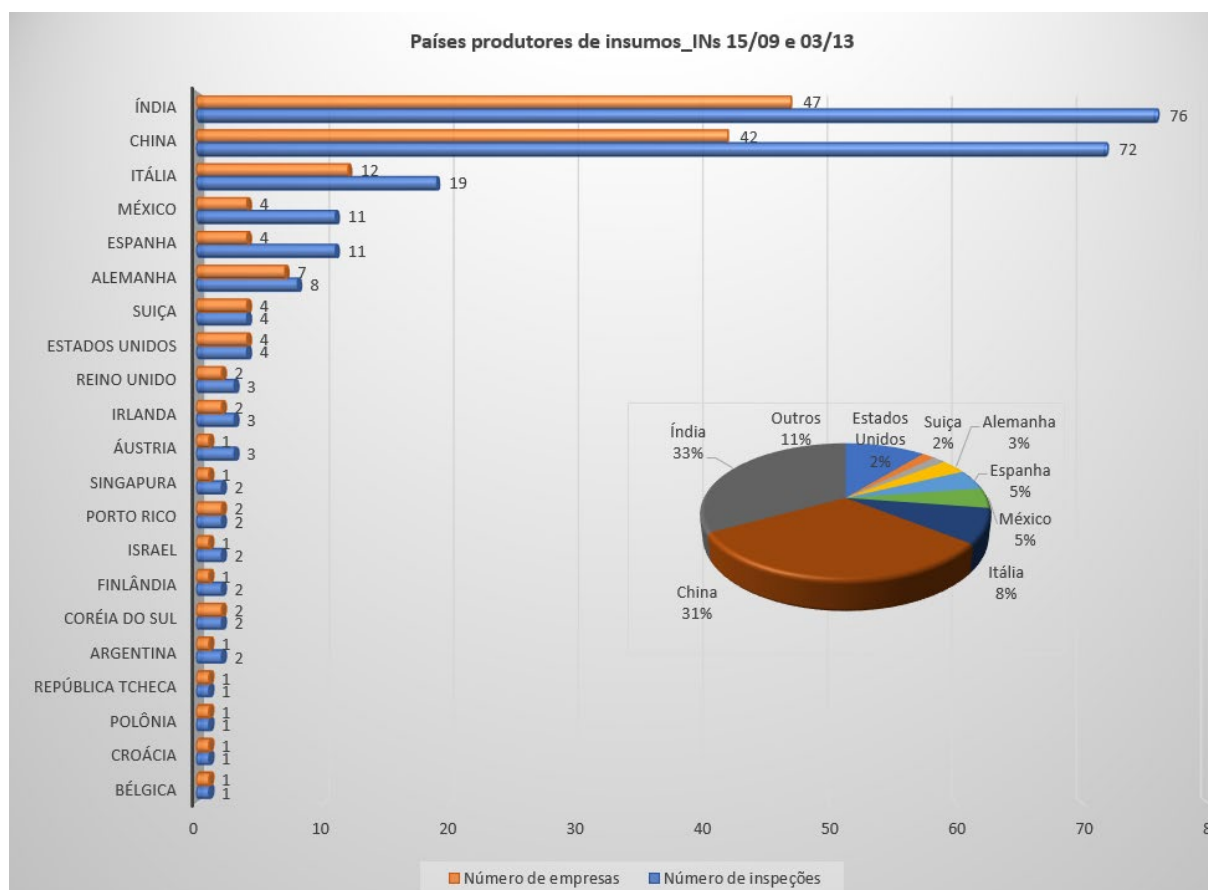


FIGURA 3 – NÚMERO DE INSPEÇÕES POR PAÍS PRODUTOR DE INSUMOS EXPORTADOS PARA O BRASIL_IN 15/09 E 03/13

Como esperado o maior número de inspeções foram realizadas na China e na Índia. Entretanto a relação de pedidos de certificação e empresas localizadas nesses dois países não foi linear. Dentre esses dois países, apesar do número 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 à 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 da figura, a reinspeção não foi necessária naquele momento. Dessa forma, para essas empresas, a relação número de empresas/número de inspeções foi em sua maioria em torno do número 1.

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 seguida do México.

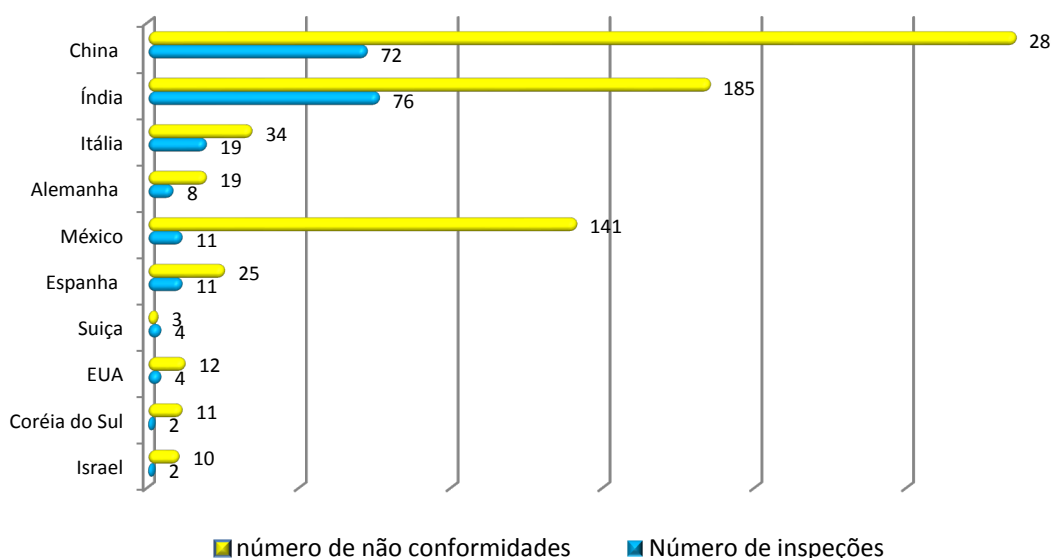


GRÁFICO 16 - NÚMERO DE NÃO CONFORMIDADES E INSPEÇÕES X PAÍS

Para uma avaliação mais qualitativa desses números, plotou-se um gráfico com a relação porcentual do número de não conformidades pelo 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):

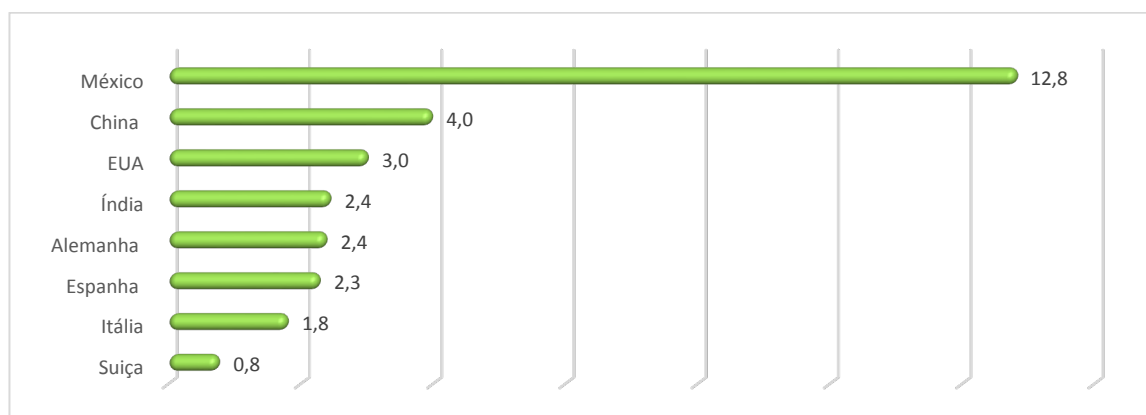


GRÁFICO 17 - RELAÇÃO PORCENTUAL DO NÃO DE NÃO CONFORMIDADES X NÚMERO DE INSPEÇÕES_2010 - 2019

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 percentual semelhante à Alemanha. Obviamente esses números não podem ser avaliados individualmente, devendo-se acrescentar as informações relativas à criticidade das não conformidades.

Durante o 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:

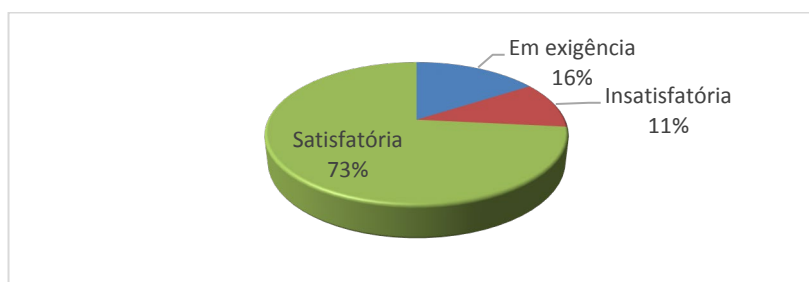


GRÁFICO 18 - RESULTADO DAS INSPEÇÕES_2010-2019

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.

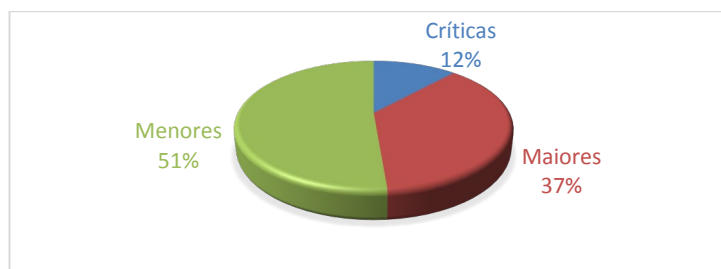


GRÁFICO 19 - CLASSIFICAÇÃO DAS NÃO CONFORMIDADES_2010-2019

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

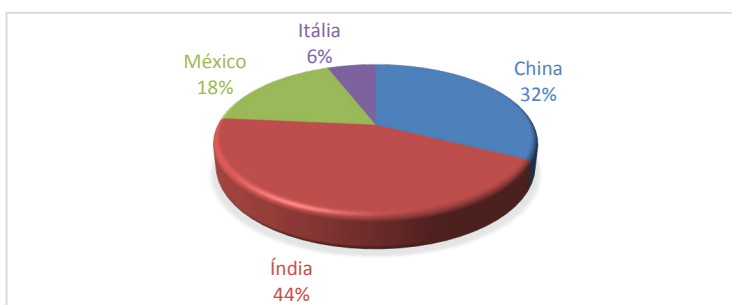


GRÁFICO 20 - ORIGEM DAS EMPRESAS COM RESULTADOS INSATISFATÓRIOS

De 21, apenas empresas de quatro países estavam nessa classificação. Como esperado o maior número das empresas insatisfatórias estavam localizadas 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

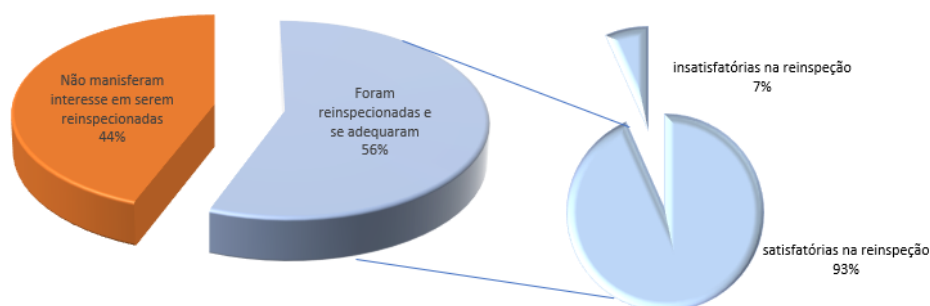


Gráfico 21 - Resultados de reinspeções em empresas insatisfatórias

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:

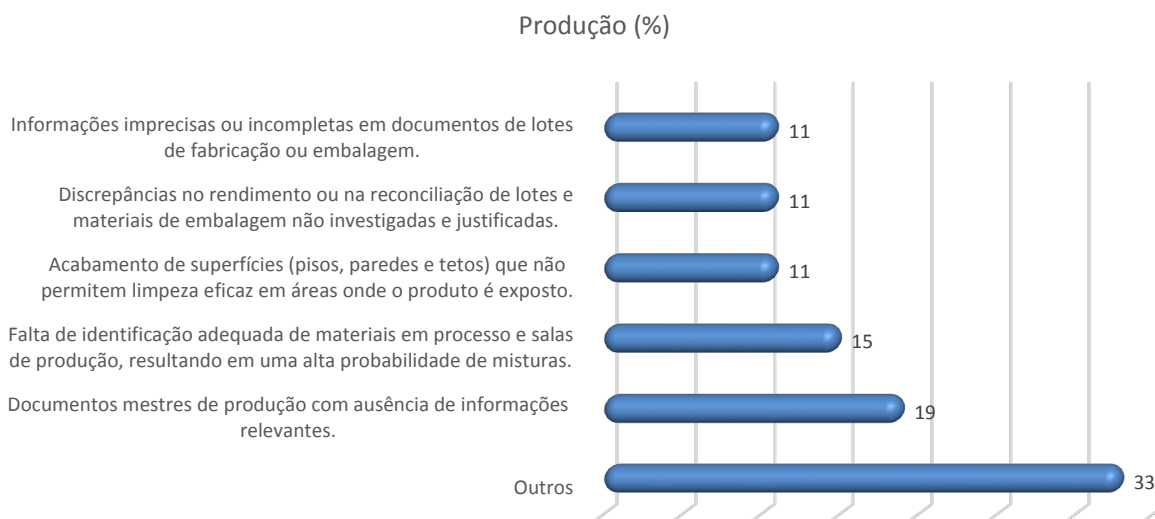


GRÁFICO 22 - MAIORES NÃO CONFORMIDADES_PRODUÇÃO

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 pontuado, principalmente onde se encontram as centrífugas, com tetos e tubulações descascando, empoeirados ou próximos 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.

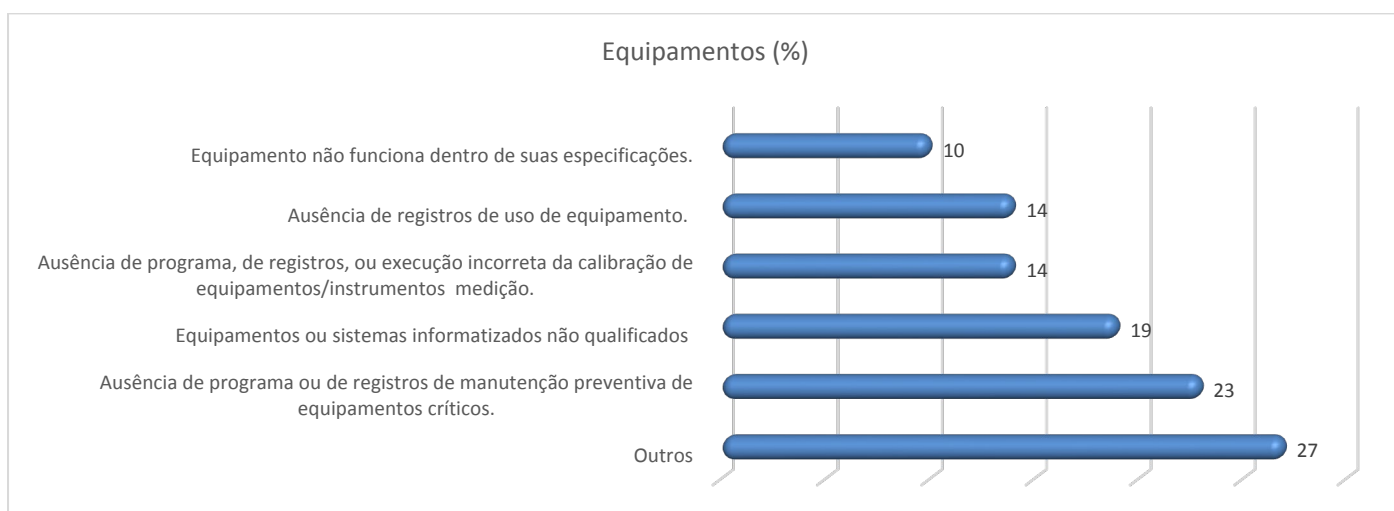


GRÁFICO 23- MAIORES NÃO CONFORMIDADES_EQUIPAMENTOS

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 supervisório, 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.

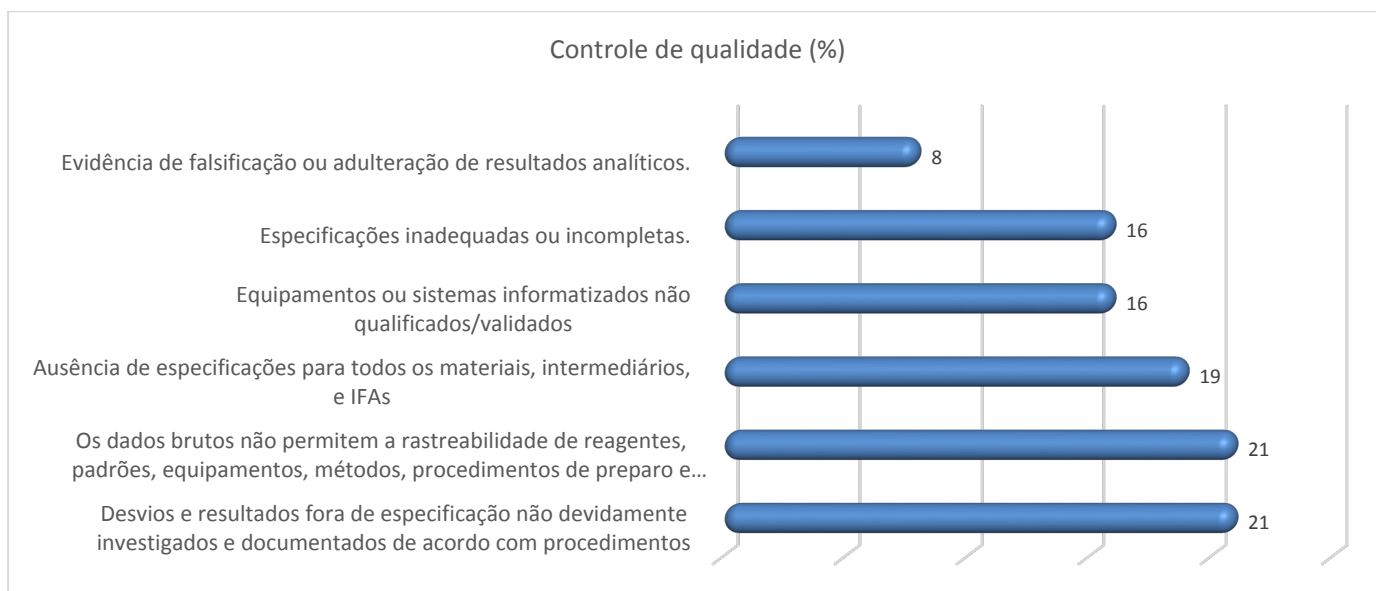


GRÁFICO 24- MAIORES NÃO CONFORMIDADES_ CONTROLE DE QUALIDADE

No controle de qualidade é fácil 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.

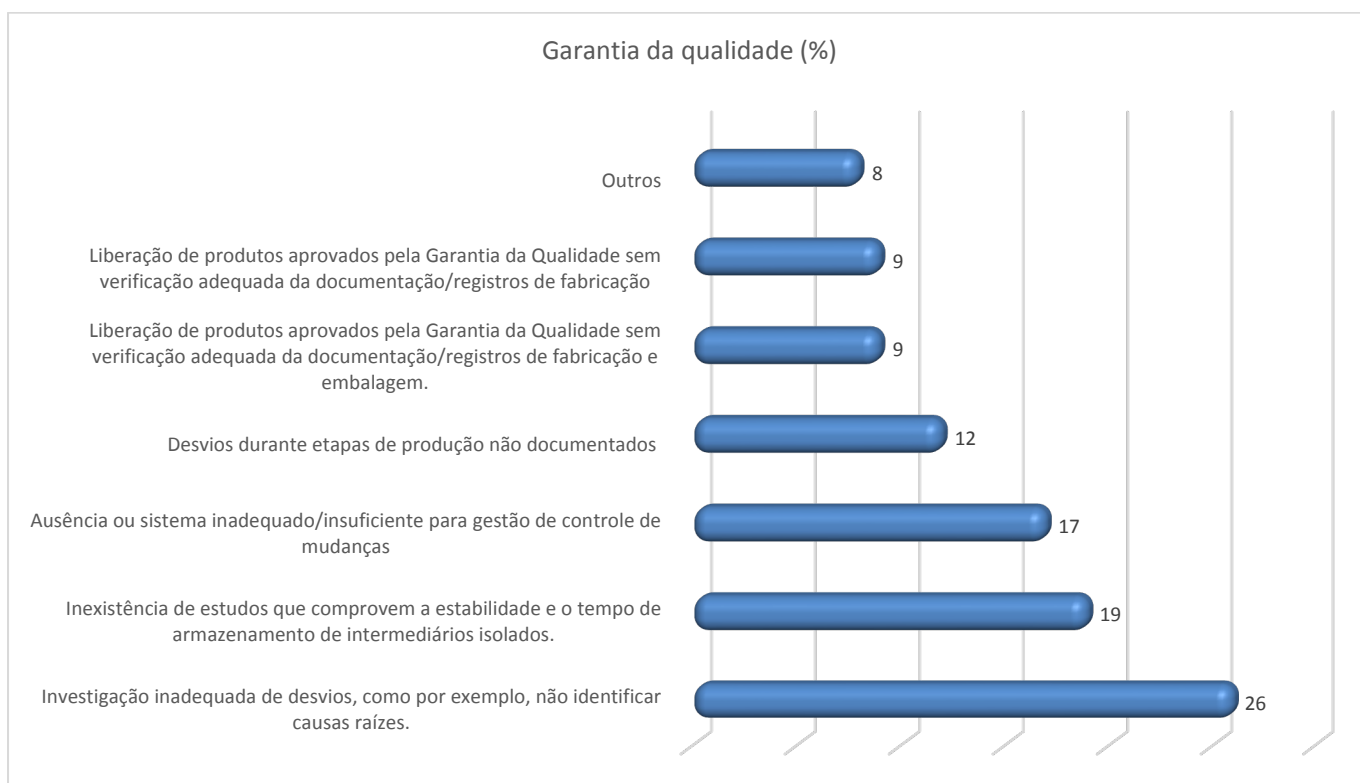


GRÁFICO 25- MAIORES NÃO CONFORMIDADES_GARANTIA DA QUALIDADE

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 consequentemente ações corretivas.

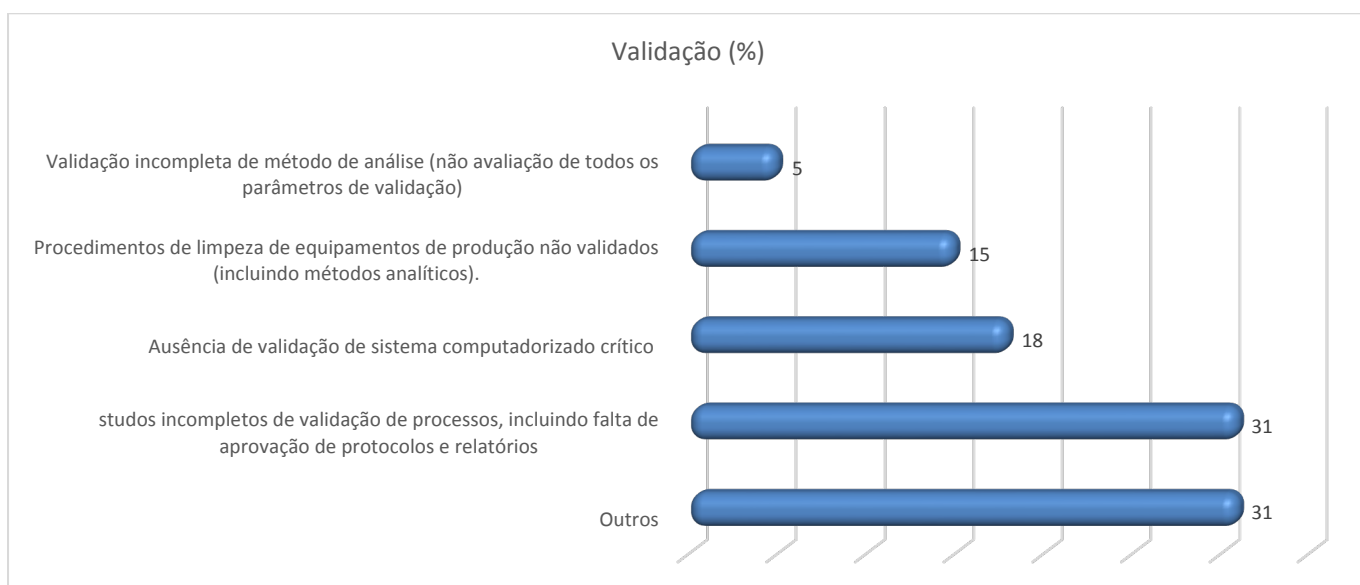


GRÁFICO 26- MAIORES NÃO CONFORMIDADES_VALIDAÇÃO

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. FECHAMENTO DO CICLO

De uma forma geral o número de empresas que foram solicitadas as certificações foram abaixo das expectativas, conforme o cadastro de insumos e o registro de medicamentos, conforme gráfico a seguir:

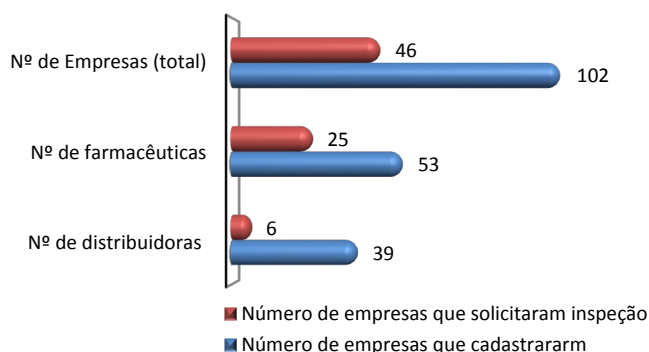


GRÁFICO 27 - NÚMERO DE EMPRESAS CADASTRADAS X NÚMERO DE EMPRESAS INSPECIONADAS_ PRIMEIRO SEMESTRE DA IN 05/15

Anteriormente à publicação da IN 15/09, utilizou-se o banco de dados do cadastro de insumos para avaliação do impacto nas atividades de inspeção. Construiu-se uma expectativa de 102 empresas fabricantes contendo esses insumos, sendo 92 empresas estrangeiras a serem inspecionadas. Dentre as solicitantes a expectativa era de 58% (53 empresas) de indústrias farmacêuticas e 42% (39 empresas) de importadoras de insumos.

No primeiro ano após a publicação, considerando-se os fabricantes internacionais, como resultado apenas 19% das distribuidoras solicitaram certificação. Quanto às indústrias farmacêuticas observou-se um número de 50% de redução, entretanto para esse número não foram consideradas as fusões e aquisições, que foram frequentes nesse período. Quanto ao número de empresas fabricantes apenas metade das empresas cadastradas tinham sido solicitadas certificação.

Ao final do primeiro ano havia 128 empresas cadastradas e já 71 empresas com pedido de certificação, chegando a 99 empresas com pedido de certificação no final do ciclo, antes da publicação da nova lista da IN 03/13.

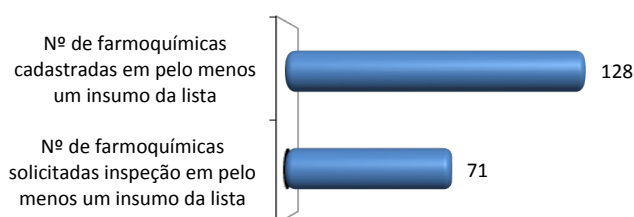


GRÁFICO 28 - NÚMERO DE EMPRESAS CADASTRADAS X NÚMERO DE EMPRESAS INSPECIONADAS_ PRIMEIRO ANO DA IN 05/15

Como exemplo mais específico cita-se o caso do aciclovir. Após a publicação da instrução normativa 64 empresas nacionais possuíam cadastro para o aciclovir. Em 2019 esse número foi reduzido para 44 empresa. Quanto às farmoquímicas, eram 23 farmoquímicas tendo sido reduzida a 15 no final do ciclo. Desses valores de cadastro, houve 16 empresas que solicitaram a certificação no final do ciclo para 11 farmoquímicas. Como esse é um dos insumos que eram mais cadastrado pelas distribuidoras, essa diminuição pode ser atribuída ao fato de que os insumos de registro obrigatório foram muito pouco solicitados por essas empresas. O movimento do mercado nesse caso foi na direção de diminuir o número de cadastros (atualização e redução do escopo por parte de distruibuidoras) e outros números foram semelhantes ao previsto.

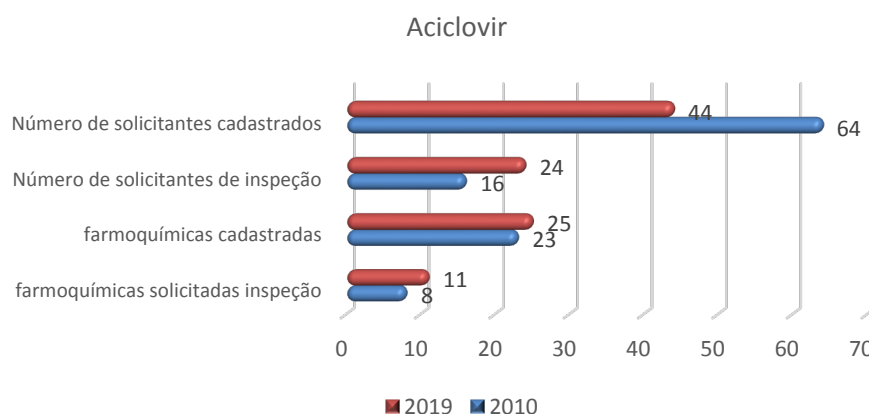
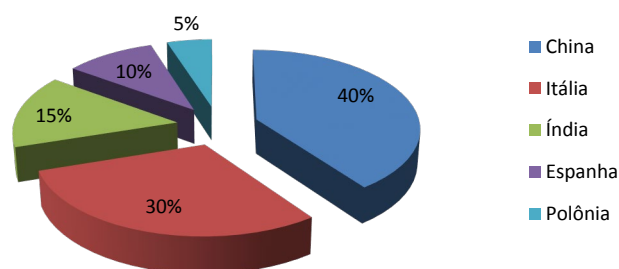


GRÁFICO 29 - NÚMERO DE SOLICITAÇÕES E CADASTROS REFERENTES AO ACICLOVIR

Com relação a essa movimentação do mercado, apesar do número não ter alterado substancialmente, houve alteração das farmoquímicas. O gráfico a seguir apresenta a origem das empresas fabricantes de aciclovir antes e após a implementação da certificação de BPF. A China possuía o maior número de empresas cadastradas, entretanto passou a ser o terceiro lugar em número de fabricantes, sendo ultrapassada por Índia e Itália.

Aciclovir - Cadastro_2010



Aciclovir - Inspeção Solicitada_2019

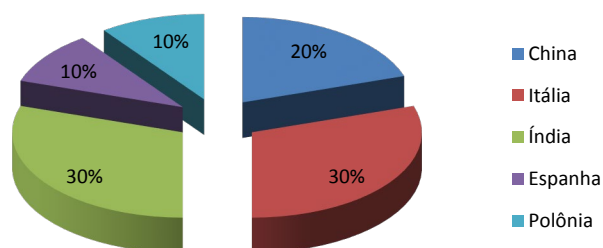


GRÁFICO 30 - ORIGEM DAS EMPRESAS FABRICANTES DE ACICLOVIR CADASTRADAS E SOLICITADAS INSPEÇÃO

Por fim, 35% das farmacêuticas e 65% das distribuidoras de insumos possuíam cadastro antes do início da publicação da instrução normativa, mas não solicitaram a certificação, ou seja, de alguma forma cancelaram seus negócios com este insumo.

Uma situação diferente foi verificada com a ciclosporina. Com o início da instrução normativa, em 2010, o número de empresas que cadastraram permaneceu o mesmo durante todo o período. A mesma situação para as empresas que solicitaram a inspeção, que se manteve desde a publicação da IN 15/09. Houve aumento no número de empresas fabricantes cadastradas e com inspeções solicitadas, devido ao fato de empresas diferentes serem responsáveis pela fabricação de intermediários. Neste caso, apenas indústrias farmacêuticas cadastraram e solicitaram certificação.

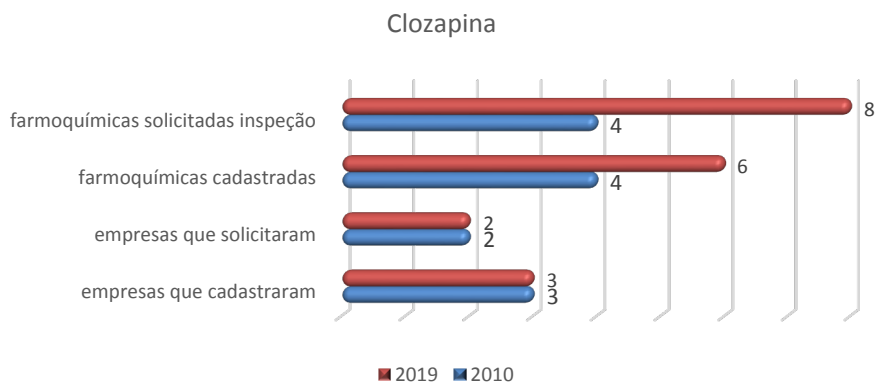


GRÁFICO 31 - ORIGEM DAS EMPRESAS FABRICANTES DE CICLOSPORINA CADASTRADAS E SOLICITADAS INSPEÇÃO

Estes dois exemplos podem ser estendidos aos outros exemplos da lista da IN 15/09, onde havia muitos cadastros referentes a distribuidoras de insumos, sendo que os pedidos de certificação foram abaixo da expectativa, devido à opção dessas empresas não trabalharem com esses insumos (caso do aciclovir). Onde a maioria dos solicitantes eram da indústria farmacêutica, a expectativa de pedidos de certificação mediante a análise dos cadastros e inspeções efetivamente realizadas foi mais real.

No caso da IN 03/03, a expectativa era de inspeções em 82 empresas, entretanto 45 empresas foram efetivamente solicitadas para serem certificadas distribuídas conforme o gráfico a seguir:

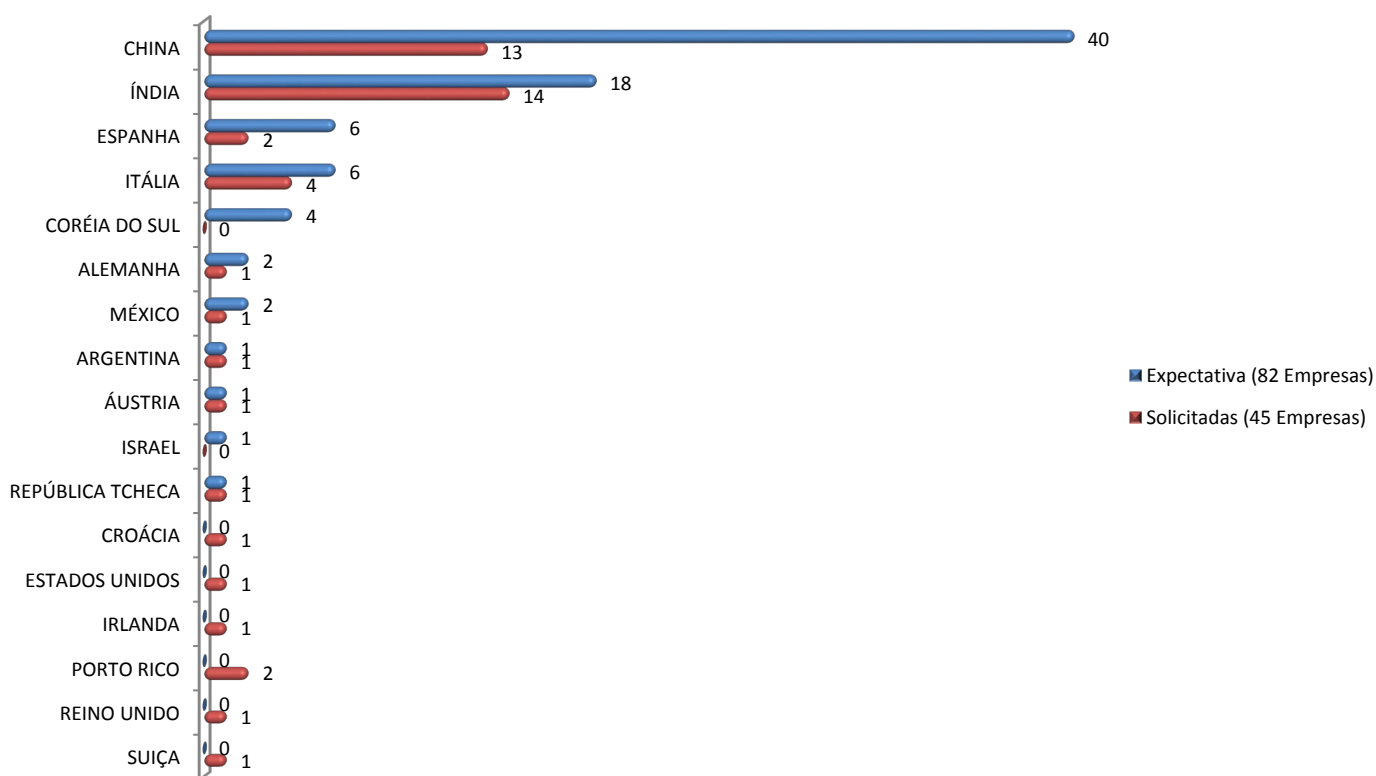


GRÁFICO 32 - EMPRESAS CADASTRADAS X EMPRESAS CERTIFICADAS POR PAÍS - IN 03/13

O grande impacto neste caso foi claramente a relação às empresas localizadas na China. Nota-se que houve uma grande redução de empresas localizadas neste país como fonte de fornecimento dos insumos da IN 03/13. Os países que não estavam relacionados no cadastro (Suíça, Reino Unido, Porto Rico, Irlanda e Croácia) porém possuíam empresas que foram inspecionadas, referem-se a insumos presentes em medicamentos importados pelo Brasil, caso em que o cadastro não é mandatário.

Novamente aqui, a grande redução de empresas localizadas na China também é atribuída, como um dos fatores, à desistência das distribuidoras de insumos solicitarem a certificação dos insumos.

Já para os insumos, o número de pedidos de certificação por insumo foi muito perto do esperado, conforme dados levantados após a consolidação dos pedidos, em 2017, conforme mostra o gráfico a seguir:

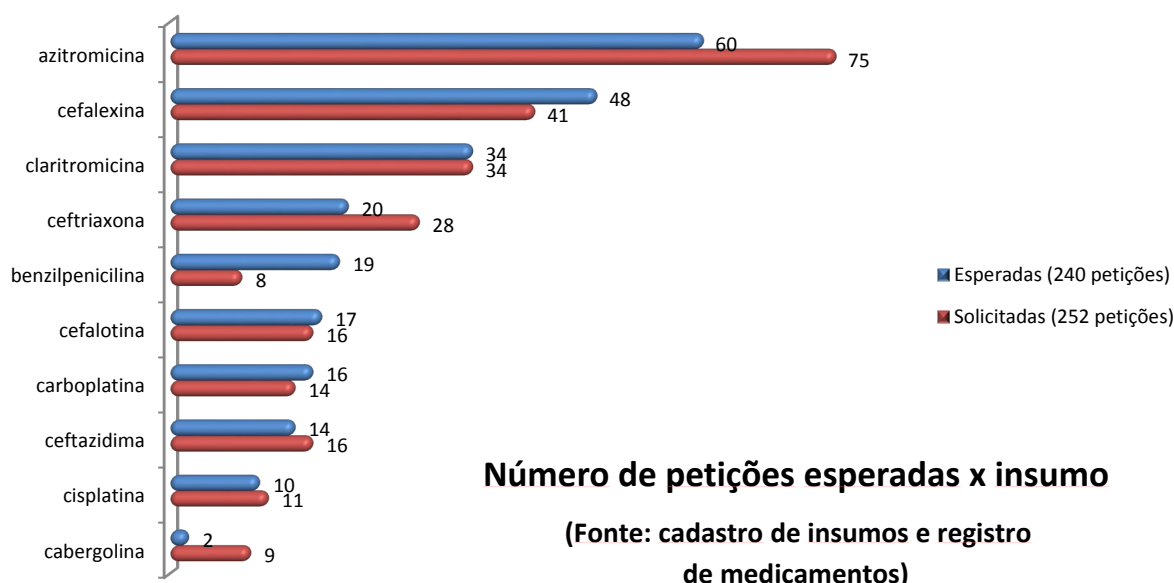


GRÁFICO 33 - NÚMERO DE PETIÇÕES ESPERADAS X INSUMO_IN 03/13

Dessa forma, com a redução do número de empresas fabricantes, mas a manutenção do número de pedidos de certificação, pode-se inferir que o mercado reavaliou a qualificação de seus fornecedores e se movimentou na direção de um número menor de empresas, facilitando o acompanhamento dos seus fornecedores dentro dos programas de qualificação e manutenção.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o final do primeiro ciclo de certificação de empresas estrangeiras, utilizando-se uma seleção de insumos farmacêuticos (vide RDC 57/09 e INs 15/09 e IN 03/13), a Anvisa auferiu a expertise para o início de uma nova fase com uma abordagem diferente e possibilitando a otimização das ações de inspeção como ferramenta de controle sanitário, visando medicamentos mais seguros e eficazes. Ainda foi possível identificar lacunas a serem tratadas para que o processo fosse mais eficaz

Essa nova abordagem já está definida e tem 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.

Em suma, destacam-se os seguintes pontos como conclusão do ciclo de inspeções:

- O mercado aderiu prontamente às legislações publicadas, tendo sido a maioria das certificações solicitadas logo após suas publicações. Além disso houve um notório movimento das empresas nacionais em relação à melhoria da política de qualificação de seus fornecedores de IFAs.
- Adquiriu-se o conhecimento do ambiente regulatório dos países onde estão localizadas as farmoquímicas, suas formas de trabalho e adesão das empresas às boas práticas.
- Foi possível identificar as principais falhas das empresas quantos às boas práticas de fabricação, permitindo a construção de uma base de dados para avaliação de riscos em função do tipo de empresa e de insumo, suas localizações, forma de obtenção, cadeia produtiva etc.
- Foi assegurado que o banco de dados do cadastro de insumos (RDC 30/08) é uma importante ferramenta para a Anvisa para o planejamento de ações. Algumas empresas mantêm o cadastro ativo mesmo não comercializando os insumos. A Anvisa lembra que a inobservância do disposto na RDC

30/08 configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas em lei.

- O corpo técnico de inspetores foi aprimorado em função das inspeções nos diferentes países e empresas, de diferentes complexidades e tecnologias, aumentando a robustez dos processos de trabalho e em consequência inspeções mais otimizadas.

9. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de setembro de 1976.*
- 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 29, de 10 de agosto de 2010. Dispõe sobre certificação de Boas Práticas de Fabricação para fabricantes internacionais de insumos farmacêuticos ativos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 12 de agosto de 2010.*
- 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*