



OUTSOURCING E REGULAÇÃO SANITÁRIA:
COMO A DESVERTICALIZAÇÃO AFETA OS REQUISITOS REGULATÓRIOS
E O SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO

Marília Stella Vaz Costa Belart

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia de Produção.

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Rio de Janeiro

Março de 2017

OUTSOURCING E REGULAÇÃO SANITÁRIA:
COMO A DESVERTICALIZAÇÃO AFETA OS REQUISITOS REGULATÓRIOS
E O SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO

Marília Stella Vaz Costa Belart

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO.

Examinada por:

Prof. Heitor Mansur Caulliraux, D. Sc.

Prof. Francisco José de Castro Moura Duarte, D. Sc.

Prof. Samuel Jurkiewicz, D. Sc.

Prof. Jorge Carlos Santos da Costa, D. Sc.

Prof. Antonio Eugenio Castro Cardoso de Almeida, D. Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MARÇO DE 2017

Belart, Marília Stella Vaz Costa

Outsourcing e Regulação Sanitária: Como a desverticalização afeta os requisitos regulatórios e o sistema da qualidade farmacêutico/ Marília Stella Vaz Costa Belart. – Rio de Janeiro: UFRJ/ COPPE, 2017.

XVIII, 233 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia de Produção, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 200-214.

1. Sistema da Qualidade. 2. Indústria Farmacêutica. 3. Regulação Sanitária. I. Caulliraux, Heitor Mansur. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia de Produção. III. Título.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao meu
companheiro desta e de todas as
jornadas, Alan Belart, e ao nosso
amado filho, Benjamin.*

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

OUTSOURCING E REGULAÇÃO SANITÁRIA:
COMO A DESVERTICALIZAÇÃO AFETA OS REQUISITOS REGULATÓRIOS
E O SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO

Marília Stella Vaz Costa Belart

Março/2017

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Programa: Engenharia de Produção

A indústria farmacêutica tem experimentado um movimento de desverticalização, o que envolve especialmente a terceirização que, a despeito de suas vantagens potenciais, acarreta uma tendência de aumento do risco à qualidade. Neste cenário, as empresas precisam lidar com novas demandas para o sistema da qualidade a fim de mitigar este risco, de assegurar o cumprimento regulatório e de garantir o desempenho desejado. Este processo de desverticalização afeta também as autoridades regulatórias, que precisam adequar sua atuação e seus requerimentos, o que, conseqüentemente, impacta as organizações. O objetivo deste trabalho é avançar na compreensão do sistema da qualidade farmacêutico no contexto do *outsourcing* partindo da análise do posicionamento da autoridade sanitária brasileira e discutindo seus impactos na indústria, principalmente no âmbito da qualidade, mas também na estratégia de operações.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

OUTSOURCING AND HEALTH REGULATION:
HOW VERTICAL DESINTEGRATION IMPACTS REGULATORY
REQUIREMENTS AND THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Marília Stella Vaz Costa Belart

March/2017

Advisor: Heitor Mansur Caulliraux

Department: Production Engineering

The pharmaceutical industry has experienced a de-verticalization movement, especially involving outsourcing which, despite its potential advantages, entails a tendency to quality risk increasing. In this scenario, companies need to address new demands to the quality system in order to mitigate that risk, assure regulatory compliance, and achieve desired performance. This process of de-verticalization also affects regulatory authorities that need to adjust their acting and requirements, consequently impacting the organizations. The objective of this work is to advance the pharmaceutical quality system knowledge in the context of outsourcing starting from the analysis of the Brazilian health authority perspective and discussing its impacts in the industry, mainly in the scope of quality, but also in the operational strategy.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
I.1. Questão da tese, premissas e delimitação	2
I.2. Objetivo da pesquisa	3
I.3. Motivação, justificativa, relevância e originalidade	4
I.4. Estrutura do documento	8
II. CONTEXTO DA PESQUISA	10
II.1. Características do mercado farmacêutico	10
II.1.a. Ciclo de vida dos medicamentos no mercado	11
II.1.b. Perfil comercial.....	13
II.1.c. Investimentos em pesquisa e desenvolvimento	14
II.1.d. Principais tendências	16
II.2. Contexto da desverticalização.....	17
II.3. Qualidade na indústria farmacêutica.....	18
III. MÉTODO DA PESQUISA.....	21
III.1. Classificação metodológica da pesquisa	21
III.2. Delineamento da pesquisa	25
IV. TRAJETÓRIA DA PESQUISA.....	27
IV.1. Participação em eventos internacionais.....	27
IV.2. Pesquisa integrada preliminar	28
IV.2.a. Protocolo de pesquisa	28
IV.2.b. Participantes da pesquisa	30
IV.2.c. Resultados e análise dos dados	30
IV.2.d. Conclusões da pesquisa integrada.....	37
IV.2.e. Contribuição da pesquisa integrada para a pesquisa de doutorado.....	38
IV.3. Método de revisão da literatura.....	38

IV.4.	Entrevista exploratória: indústria	43
IV.4.a.	Contribuição da entrevista para a pesquisa de doutorado	44
IV.5.	Entrevista exploratória: Anvisa	45
IV.5.a.	Contribuição da entrevista para a pesquisa de doutorado	46
V.	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	47
V.1.	Regulação sanitária	47
V.1.a.	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	51
V.2.	Evolução da regulação e da qualidade na indústria farmacêutica.....	55
V.2.a.	Boas Práticas de Fabricação	57
V.2.b.	Sistema da qualidade farmacêutico	58
V.2.c.	Gerenciamento de riscos à qualidade	62
V.3.	Compreendendo <i>outsourcing</i> e <i>offshoring</i> na indústria farmacêutica	64
V.3.a.	Produtos biológicos e expansão do <i>outsourcing</i>	69
V.3.b.	Discussões sobre desverticalização na indústria farmacêutica.....	70
V.3.c.	Expectativas no <i>outsourcing</i> e na seleção de CMO	71
V.3.d.	Riscos à qualidade decorrentes de <i>outsourcing</i> e <i>offshoring</i>	72
V.3.d.1.	Considerações a respeito do <i>outsourcing</i>	73
V.3.d.2.	Considerações a respeito do <i>offshoring</i>	75
V.3.e.	Lidando com os riscos de <i>outsourcing</i> e <i>offshoring</i>	77
V.3.f.	Sistema da qualidade no contexto de <i>outsourcing</i> e <i>offshoring</i>	78
VI.	PESQUISA DOCUMENTAL	80
VI.1.	A terceirização segundo os regulamentos de BPF nacionais	81
VI.2.	Análise comparativa de BPF nacionais e regulamentos internacionais	82
VI.3.	A terceirização segundo a legislação nacional específica.....	107
VI.3.a.	Restrições à terceirização na legislação nacional específica	108
VI.4.	Percepção de risco da terceirização nos procedimentos do SNVS	108
VI.4.a.	Ferramenta para definição de frequência de inspeção	109

VI.4.b.	Considerações sobre a contribuição da terceirização para o risco.....	112
VI.5.	Análise do impacto dos requisitos regulatórios nacionais na indústria.....	113
VI.6.	Perspectiva de atualização da legislação nacional sobre terceirização	114
VI.7.	Análise do impacto da alteração da legislação sobre terceirização.....	134
VI.8.	Outros documentos relevantes no âmbito da terceirização	136
VI.8.a.	Orientação sobre acordos de qualidade por parte do regulador.....	138
VII.	ESTUDO DE CAMPO.....	142
VII.1.	Estudo de campo – Anvisa.....	142
VII.1.a.	Definição dos participantes da pesquisa	143
VII.1.b.	Protocolo de pesquisa	144
VII.1.c.	Relato do estudo de campo e da coleta de dados.....	148
VII.1.d.	Caracterização dos entrevistados	149
VII.1.e.	Resultados e análise dos dados	149
VII.1.e.1.	A autoridade sanitária e a dinâmica setorial.....	150
VII.1.e.2.	A terceirização na visão da autoridade	152
VII.1.e.3.	Compreendendo os requisitos nacionais sobre terceirização	153
VII.1.e.4.	O <i>outsourcing</i> e as ações de vigilância sanitária.....	156
VII.1.e.5.	Analisando dados quantitativos.....	158
VII.1.f.	Conclusões do estudo de campo	159
VII.2.	O retorno à Pesquisa Documental: a Consulta Pública Nº 273/2016.....	162
VII.2.a.	Considerações sobre a alteração da legislação sobre terceirização	190
VII.3.	Estudo de campo – Setor Regulado.....	191
VIII.	CONCLUSÃO	197
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	200

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação entre as premissas da tese.....	3
Figura 2: Ciclos de vida de mercado (típicos e futuros) de produtos inovadores	11
Figura 3: Mercado farmacêutico mundial em vendas (2011).....	13
Figura 4: Distribuição de vendas de novos medicamentos (2010-2014)	14
Figura 5: Custo estimado de trazer uma nova entidade ao mercado	15
Figura 6: Investimentos em P&D na Europa, EUA e Japão (1990-2014).....	15
Figura 7: Número de novas entidades químicas ou biológicas (1995-2014)	16
Figura 8: Desverticalização de operações de P&D	31
Figura 9: Desverticalização de estudos pré-clínicos e clínicos	31
Figura 10: Desverticalização de operações de produção.....	32
Figura 11: Desverticalização de operações de assuntos de qualidade.....	32
Figura 12: Desverticalização: concordância (%) por operação	33
Figura 13: Vantagem competitiva em custo	33
Figura 14: Vantagem competitiva em velocidade	34
Figura 15: Vantagem competitiva em flexibilidade operacional.....	34
Figura 16: Vantagem competitiva em qualidade.....	35
Figura 17: Vantagem competitiva em pontualidade de entrega	35
Figura 18: Vantagem competitiva em incorporação de inovações.....	36
Figura 19: Vantagem competitiva em relação à sua estratégia de longo prazo.....	36
Figura 20: Vantagem competitiva: concordância (%) por fator motivacional	37
Figura 21: Atuação do SNVS no controle de medicamentos	50
Figura 22: Sistema da qualidade farmacêutico segundo ICH Q10.....	60
Figura 23: Modelo de gerenciamento de riscos à qualidade segundo ICH Q9	63
Figura 24: Atividades do escopo de CMO e CRO	66

Figura 25: Comparação de modelos de negócio de farmacêuticas virtuais e integradas	68
Figura 26: Lógica da ferramenta de análise de risco	109
Figura 27: Fluxo de comunicação e formalização de terceirização junto à Anvisa	133

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da pesquisa quanto a sua natureza.....	21
Quadro 2: Classificação da pesquisa quanto à forma de abordagem do problema	21
Quadro 3: Classificação da pesquisa quanto a seus objetivos	22
Quadro 4: Classificação da pesquisa quanto aos procedimentos técnicos	22
Quadro 5: Perguntas do questionário da pesquisa integrada: primeiro bloco	29
Quadro 6: Perguntas do questionário da pesquisa integrada: segundo bloco.....	29
Quadro 7: Funções dos entrevistados	30
Quadro 8: Resultado da busca por <i>outsourcing</i> na base de dados <i>Science Direct</i>	39
Quadro 9: Resultado da busca por <i>offshoring</i> na base de dados <i>Science Direct</i>	40
Quadro 10: Resultado da busca por <i>outsourcing</i> na base de dados <i>Web of Science</i>	41
Quadro 11: Resultado da busca por <i>offshoring</i> na base de dados <i>Web of Science</i>	41
Quadro 12: Resultado da busca nos bancos brasileiros de teses e dissertações	42
Quadro 13: Elementos do sistema da qualidade e seus objetivos	61
Quadro 14: Classificação de <i>outsourcing</i> e <i>offshoring</i>	66
Quadro 15: Vantagens e desvantagens dos contratos externos e colaborações na EE...	68
Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização	84
Quadro 17: Equivalência semântica dos termos.....	103
Quadro 18: Síntese da comparação das BPF e dos guias de SQF.....	104
Quadro 19: Complexidade por faixa de pontuação	110
Quadro 20: Matriz de determinação do risco intrínseco	111
Quadro 21: Classificação do risco regulatório	111
Quadro 22: Matriz de determinação do índice de risco.....	112
Quadro 23: Frequência de inspeção recomendada conforme índice de risco.....	112
Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007	117

Quadro 25: Conteúdo do <i>quality agreement</i> quanto às atividades de fabricação.....	139
Quadro 26: Protocolo de Pesquisa: primeiro bloco de questões	145
Quadro 27: Protocolo de Pesquisa: segundo bloco de questões	145
Quadro 28: Protocolo de Pesquisa: terceiro bloco de questões	146
Quadro 29: Protocolo de Pesquisa: quarto bloco de questões	147
Quadro 30: Protocolo de Pesquisa: quinto bloco de questões	147
Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização ...	163
Quadro 32: Vetos da RDC Nº 25/2007 removidos nas propostas subsequentes.....	186

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1: Modelo mental do objeto de tese	215
Apêndice 2: Conferências PDA: eventos/atividades sobre contratação de produção ..	216
Apêndice 3: Protocolo de Pesquisa Integrada Preliminar	219
Apêndice 4: Carta de apresentação à Anvisa.....	221
Apêndice 5: Protocolo de Pesquisa de Campo para Tese de Doutorado.....	222
Apêndice 6: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	225

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Produtos e serviços dentro do escopo da Anvisa.....	226
Anexo 2: Organograma da Anvisa	227
Anexo 3: Instrumento de avaliação da complexidade – fabricantes de medicamentos	228
Anexo 4: Instrumento de avaliação da complexidade – fabricantes de insumos	229
Anexo 5: Fluxograma de determinação da criticidade – fabricantes de medicamentos	230
Anexo 6: Fluxograma de determinação da criticidade – fabricantes de insumos	231
Anexo 7: Fluxograma de determinação do risco regulatório	232
Anexo 8 Detalhamento do organograma da Anvisa: a estrutura da GGFIS.....	233

LISTA DE SIGLAS

Alanac	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	<i>active pharmaceutical ingredient</i>
AR	Agenda Regulatória
ARN	autoridade regulatória nacional
ASEAN	<i>Association of South-East Asian Nations</i>
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAPA	<i>Corrective and Preventive Actions</i>
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CDMO	<i>Contract Development and Manufacturing Organization</i>
CGMP	<i>current good manufacturing practices</i>
CGU	Controladoria-Geral da União
CHP	Centro Henrique Penna – Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnóstico
CIS	<i>Commonwealth of Independent States</i>
CMO	<i>Contract Manufacturing Organization</i>
Coime	Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos
COPPE	Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia
CQ	controle de qualidade
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
DEGAQ	Departamento de Garantia da Qualidade
Dicol	Diretoria Colegiada
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i>
EE	empresa estendida (<i>extended enterprise</i>)
EEC	<i>European Economic Community</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Enegep	Encontro Nacional de Engenharia de Produção
EUA	Estados Unidos da América

FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode Effects Analysis</i>
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
GDP	<i>Good Distribution Practices</i>
GGFIS	Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
Gimed	Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GQ	Garantia da Qualidade
GRQ	gerenciamento de riscos à qualidade
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
HAZOP	<i>Hazard Operability Analysis</i>
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	insumo farmacêutico ativo
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Interfarma	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
IP	<i>intellectual property</i>
Mab	<i>monoclonal antibody</i>
MAH	<i>Marketing Authorisation Holders</i>
Mercosul	Mercado Comum do Sul
MRA	<i>Mutual Recognition Agreements</i>
MS	Ministério da Saúde
NCE	<i>new chemical entity</i>
NDA	<i>new drug application</i>
NRA	<i>national regulatory authority</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OOS	<i>out-of-specification</i>
OOT	<i>out-of-trend</i>
P&D	pesquisa e desenvolvimento
PDA	<i>Parenteral Drug Association</i>
PHA	<i>Preliminary Hazard Analysis</i>

PhRMA	<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização
PQS	<i>pharmaceutical quality system</i>
QbT	<i>quality by testing</i>
QP	<i>Qualified Person</i>
QRM	<i>quality risk management</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Reblas	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
RNLVISA	Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária
RPP	Revisão Periódica de Produto
RT	Responsável Técnico
Sindusfarma	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
Sinfar-RJ	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SOP	<i>standard operating procedure</i>
SQF	sistema da qualidade farmacêutico
SUS	Sistema Único de Saúde
TCU	Tribunal de Contas da União
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UE	União Europeia
USA	<i>United States of America</i>
VPC	<i>virtual pharmaceutical company</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

I. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica¹ passa por um processo de desverticalização de etapas do ciclo de vida do produto, o que envolve especialmente a terceirização (*outsourcing*) muitas vezes acompanhada da distribuição de atividades ao redor do globo (*offshoring*). Tal fenômeno é motivado pela busca por alternativas que resultem em redução de custos, especialmente perseguida na atualidade por conta da diminuição das margens de lucro provocada pela queda de patentes de medicamentos *blockbusters*² e também pelos elevados gastos com pesquisa e desenvolvimento tecnológico de novos medicamentos. A dispersão geográfica das operações é motivada principalmente por oportunidades relacionadas a custos inferiores de operação, em especial do trabalho, à presença de incentivos governamentais e ao crescimento do mercado em países emergentes.

Este processo de desverticalização e de distribuição global das operações provoca modificações nos relacionamentos e nos comportamentos dos agentes. Em especial, a autoridade regulatória nacional – ARN (ou *national regulatory authority* – NRA) passa a lidar com produtos comercializados dentro de suas fronteiras de atuação que foram parcial ou totalmente processados em localidades diversas por conta da crescente utilização de matérias-primas e insumos farmacêuticos ativos³ importados, e do aumento na importação de produtos acabados e semiacabados, o que tem causado também acréscimo na ocorrência de falsificações e dificultado a obtenção de informações sobre os elos da cadeia produtiva.

A este quadro se somam aspectos relacionados a distintos requisitos regulatórios e critérios de qualidade a que os produtores são submetidos em diferentes países, o que acontece porque não há uma harmonização internacional no âmbito das Boas Práticas de Fabricação – BPF, do registro e da inspeção de medicamentos. Esta situação dificulta a adoção de mecanismos de reciprocidade, onde as avaliações realizadas por uma ARN seriam automaticamente aceitas por outra. Assim, as autoridades precisam dispor de equipes para realização de inspeções internacionais, em uma tentativa de avaliar as condições em que os medicamentos são desenvolvidos, produzidos, controlados, armazenados e transportados, o que acrescenta custos, deslocamentos e outras

¹ Para fins de esclarecimento semântico, neste trabalho, as expressões **indústria farmacêutica** e **setor farmacêutico** são utilizadas como sinônimos e incluem as organizações que atuam no campo dos medicamentos sintéticos, biológicos e também empresas de biotecnologia.

² Medicamento de grande sucesso de vendas, *bestselling*.

³ Insumo farmacêutico ativo – IFA, também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento (BRASIL, 2009).

dificuldades relacionadas à diversidade cultural. Para lidar com este cenário, o regulador precisa adequar sua atuação, o que, por conseguinte, induz mudanças no setor regulado. Quando uma indústria decide terceirizar processos produtivos, esta organização precisa lidar com o aumento na complexidade, não somente no fluxo de materiais e produtos, mas também no fluxo de informação e de conhecimento entre os diferentes elos da cadeia, bem como na sua coordenação. Esta situação acrescenta novas demandas para o sistema da qualidade na indústria farmacêutica. A estas necessidades se adicionam os novos requisitos impostos pelas autoridades regulatórias, que variam conforme a localização geográfica das unidades produtivas e dos mercados de comercialização dos produtos. Em linhas gerais, a presente pesquisa se insere nesse cenário, como esquematizado no Apêndice 1, que apresenta o modelo mental do **objeto de tese**.

I.1. Questão da tese, premissas e delimitação

Nos termos de BOOTH *et al.* (2008), esta pesquisa se propõe a estudar a configuração atual da indústria farmacêutica e o seu processo de desverticalização globalizada porque se quer compreender como as autoridades regulatórias reagem às alterações neste ambiente, a fim de entender como tais mudanças afetam o sistema da qualidade das organizações. Desse modo, a **questão da tese** pode ser expressa da seguinte maneira: “como a desverticalização globalizada da indústria farmacêutica afeta a atuação das autoridades regulatórias levando à alteração do sistema da qualidade das organizações?”. Para tanto, parte-se das seguintes **premissas**: **(1)** as autoridades regulatórias estão reagindo à dinâmica do ambiente de negócio, especificamente ao movimento de desverticalização do setor farmacêutico, e alterando sua atuação, seus requisitos e regulamentos e **(2)** as organizações adequam seu sistema da qualidade por conta das novas exigências regulatórias decorrentes do processo de desverticalização. Observa-se, ainda, uma terceira premissa que estabelece que **(3)** as organizações adaptam seu sistema da qualidade em virtude da desverticalização a partir das necessidades percebidas pela própria gestão da qualidade da organização, a despeito das exigências regulatórias. Contudo, para fins de delimitação de escopo da tese de doutorado, decidiu-se explorar a sequência relacionada à regulação **(1 causando 2)**. A Figura 1 apresenta a relação entre as premissas identificadas.

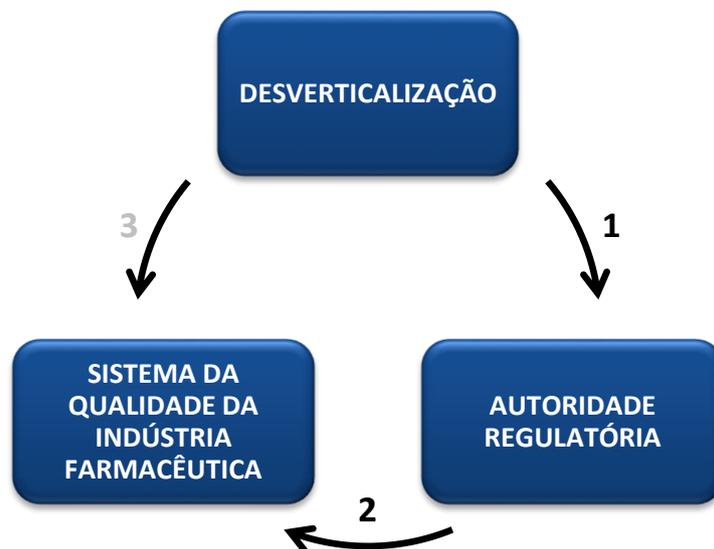


Figura 1: Relação entre as premissas da tese

Quanto à **delimitação** da pesquisa, embora as ARN atuem também na regulação econômica dos medicamentos, a discussão será circunscrita aos impactos no âmbito do sistema da qualidade, não tratando de regulação econômica e dos efeitos no setor decorrentes desse tipo de intervenção. Outra delimitação diz respeito à fase do ciclo de vida avaliada, a qual consiste da fase de fabricação comercial⁴.

I.2. Objetivo da pesquisa

O **objetivo** é compreender como o processo de desverticalização, especificamente o *outsourcing* da produção, afeta o sistema da qualidade na indústria farmacêutica a partir da modificação da regulação sanitária. Para tanto, esta pesquisa se propõe a analisar como os reguladores sanitários têm modificado sua atuação no âmbito da qualidade frente ao contexto atual e discutir os impactos desse movimento na indústria, principalmente no âmbito da qualidade, mas também na estratégia de operações. Como se pretende trazer a discussão para o mercado brasileiro, se analisará como o processo tem ocorrido no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e se fará também uma análise comparativa dos requisitos nacionais em relação ao panorama mundial e às exigências regulatórias internacionais. Na perspectiva da ARN, pretende-se compreender os seguintes aspectos: como a agência monitora as modificações na

⁴ Esta delimitação foi proposta com base nos apontamentos dos professores que compuseram a banca do exame de qualificação de doutorado, os quais indicaram a restrição do escopo à fabricação comercial e recomendaram que a análise dos requisitos regulatórios se concentrasse nas BPF.

cadeia produtiva farmacêutica que podem causar impactos nos aspectos de vigilância sanitária; como se dá a transposição dessas observações em regulamentos; como a agência avalia o impacto de novos regulamentos sobre o setor antes da implementação da regulação; qual a percepção geral da agência sobre o processo de *outsourcing*; como o *outsourcing* afeta a qualidade; como o movimento de *outsourcing* vêm afetando os regulamentos sanitários; como o movimento de *outsourcing* tem impactado a atuação da autoridade sanitária; e como a autoridade distribui a responsabilidade ao longo da cadeia produtiva quanto aos aspectos de vigilância sanitária.

Para tanto, foram propostos os seguintes **objetivos específicos**: (i) reunir e revisar a literatura sobre gestão da qualidade no contexto de *outsourcing* na indústria farmacêutica; (ii) mapear o pensamento da autoridade regulatória brasileira sobre o assunto, expressa nos documentos publicados, por meio da análise da legislação e dos guias pertinentes, a fim de compreender como a questão da terceirização da fabricação farmacêutica se apresenta; (iii) levantar e analisar os documentos sobre terceirização da fabricação farmacêutica de autoridades regulatórias e de organismos internacionais de referência, no intuito de construir um panorama do setor; (iv) formular uma análise comparativa dos requisitos nacionais em relação ao quadro mundial; e (v) capturar e aprofundar o entendimento, por meio de estudo de campo, da perspectiva do regulador a partir de contato direto com pessoas chaves da Anvisa.

I.3. Motivação, justificativa, relevância e originalidade

A **motivação pessoal** para a realização dessa pesquisa está relacionada à minha atuação profissional em posição de gestão na área da qualidade⁵ em uma indústria biofarmacêutica pública brasileira, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos), unidade da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, que atua no desenvolvimento tecnológico e na produção de vacinas, reativos e biofármacos. Esta instituição desenvolve e fabrica produtos para atendimento prioritariamente das

⁵ Refiro-me ao Departamento de Garantia da Qualidade – DEGAQ, que gerencio desde maio de 2013, responsável pelos processos de recebimento de inspeções/auditorias nacionais e internacionais; auto-inspeção e auditoria interna da qualidade; planejamento e monitoramento de indicadores da qualidade; elaboração e acompanhamento de *quality agreements*; qualificação de fornecedores; gestão de documentação da qualidade; gerenciamento de desvios, sistema CAPA e de controle de mudanças; gerenciamento de riscos à qualidade; aprovação de dossiês e liberação de lotes; gerenciamento de devoluções e recolhimentos; acompanhamento de processos e monitoramento de cadeia de frio; análises de tendências e revisão periódica de produto e sistemas; *Management Review*; treinamentos da qualidade; validação de processos e sistemas; qualificação de equipamentos e calibração de instrumentos.

demandas de saúde pública nacional e exporta o excedente de produção para organismos das Nações Unidas, o que implica no atendimento aos requisitos nacionais estabelecidos pela Anvisa e também aos requerimentos da Organização Mundial da Saúde – OMS (*World Health Organization – WHO*), sendo submetida a inspeções de ambas as instituições. A organização mantém contratos de transferência de tecnologia com parceiros, indústrias multinacionais públicas e privadas, com matrizes em países como Bélgica, França, Israel, Alemanha, Estados Unidos e Cuba, o que possibilita um forte intercâmbio de práticas e agrega conhecimento sobre a configuração de seus sistemas da qualidade e as dificuldades por eles enfrentadas. Neste contexto, cabe à área que gerencia a coordenação do sistema da qualidade da organização, de modo aderente aos requisitos regulatórios nacionais e internacionais, e alinhada aos critérios dos sistemas da qualidade dos parceiros, definidos nos acordos de qualidade firmados nos contratos de transferência de tecnologia⁶. Dessa forma, manejo no cotidiano profissional a complexidade advinda dos requisitos regulatórios não harmonizados e do enredamento da cadeia produtiva, objeto de estudo dessa pesquisa.

A **justificativa** para realização do trabalho está relacionada à necessidade observada, primeiramente na vivência profissional, depois em eventos internacionais e, por fim, na literatura, de se explorar a questão da desverticalização sob a perspectiva da qualidade. Especificamente na organização em que atuo, o assunto é de interesse porquanto o instituto tem planos de atuar na prestação de serviços de desenvolvimento e manufatura, uma vez que acaba de inaugurar um novo prédio que dispõe de uma área de protótipos⁷ para o desenvolvimento de novas vacinas e biofármacos, que atenderá à demandas da unidade e prestará serviços sob contrato conforme disponibilidade das instalações, considerando o *pipeline* de projetos do instituto. Juntamente com a prestação de serviços de fabricação, a unidade poderá fornecer serviços de controle de qualidade e validação, estando implícita em qualquer dessas contratações a realização de atividades

⁶ Bio-Manguinhos firmou *quality agreements* com seus parceiros tecnológicos de transferência de tecnologia – dentre eles grandes multinacionais com origem em diversos países europeus e nos EUA – que se configuram como CMO (*contract facilities*) em algumas fases dos projetos uma vez que tais empresas parceiras fabricam sob o registro sanitário (*marketing authorization*) de Bio-Manguinhos. Em geral, a redação do acordo tem sido puxada pelo parceiro, que já tem seus padrões internos contendo as definições mínimas para os *quality agreements*, assim como seus processos de acompanhamento do atendimento às disposições do documento e de gerenciamento das informações dali derivadas. É sabido que esses mesmos parceiros tem contratos dessa natureza assinados com outros parceiros tecnológicos e seus próprios CMO.

⁷ Trata-se do Centro Henrique Penna – CHP.

sob um sistema de qualidade que seja capaz de gerar a documentação apropriada para submissão regulatória.

Há, ainda, uma nova área de produção, em fase de conclusão de testes de equipamentos, dedicada à produção de vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada), nacionalizada por meio de contrato de transferência de tecnologia com a GSK, que atenderá a demanda do Programa Nacional de Imunização – PNI e disponibilizará o restante da capacidade produtiva para fabricar a vacina sob registro do parceiro tecnológico para atendimento do mercado internacional⁸. Neste caso, Bio-Manguinhos assume o papel de provedor de serviços de manufatura, ou seja, de terceirista. Terceirização pode também ocorrer em outras áreas fabris para outros parceiros tecnológicos, quando houver capacidade produtiva ociosa, produzindo vacinas sob o registro destas empresas parceiras para comercialização em mercados não diretamente acessíveis para Bio-Manguinhos por conta das restrições impostas pelos próprios contratos de transferência de tecnologia⁹.

Outra iniciativa institucional relacionada a esta pesquisa diz respeito ao projeto em andamento para terceirização de atividades de processamento final de vacinas, com o objetivo de cobrir sazonalidade de demanda, comum no mercado internacional de vacinas em função da ocorrência de epidemias e da sua natural imprevisibilidade, sendo esta uma ação estratégica para a organização.

Desta forma, o instituto precisa aprofundar seu conhecimento sobre os requerimentos regulatórios nacionais e internacionais a respeito da terceirização de operações biofarmacêuticas para que seja capaz de preparar seu sistema da qualidade, de modo que dê conta dos requisitos aplicáveis tanto às contratantes como às contratadas e que esteja apto para dialogar com sistemas da qualidade externos, alinhando seus processos e práticas, e assegurando a realização dos objetivos da qualidade da unidade.

Cabe mencionar também que a presente tese se insere em uma iniciativa de formação de servidores de Bio-Manguinhos, ocupantes de funções de gestão na organização, fruto de uma parceria entre o Instituto e o Programa de Pós-graduação em Engenharia de

⁸ Segundo o gerente do projeto de transferência de tecnologia, “a demanda nacional da vacina é de cerca de 8 milhões de doses por ano. O prédio terá a capacidade de produzir até 25 milhões de doses por ano. No contrato com a GSK, está prevista a comercialização do excedente, onde a GSK se compromete a encomendar um total de até 17 milhões de doses por ano da vacina Rotarix (Produto GSK)” (BIO-MANGUINHOS, 2017).

⁹ Como os objetivos dos projetos de transferência de tecnologia são a capacitação tecnológica e a provisão de produtos para atendimento das demandas de saúde pública nacional a um menor custo para os programas do governo brasileiro, os contratos com as empresas parceiras, em geral, restringem o registro e a comercialização do produto produzido por Bio-Manguinhos ao Brasil, mantendo o restante do mercado para a empresa detentora da tecnologia.

Produção do Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – COPPE/UFRJ. Os alunos de doutorado desenvolveram pesquisas abordando o cenário contemporâneo da indústria farmacêutica buscando compreendê-lo sobre diversas óticas e empregando sua *expertise* no setor. Duas teses de doutorado já haviam sido defendidas até o momento de finalização deste texto, a saber: (1) Transferência e tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar (LOPES, 2016); e (2) Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) (DA SILVA, 2016); e mais uma se encontrava em fase de conclusão: (3) Tem o *quality by design* um papel como mecanismo de coordenação da cadeia farmacêutica contemporânea? (título provisório) (DIAS, 2017).

A revisão da literatura corrobora a **relevância** da pesquisa para a comunidade acadêmica, visto que foram encontrados trabalhos, publicados em importantes periódicos, que discutem os impactos do *outsourcing* e do *offshoring* nos aspectos de qualidade, especificamente na indústria farmacêutica. Alguns deles, inclusive, empregaram dados de agência regulatória nos seus modelos empíricos. Contudo, tais publicações se concentram em questões relacionadas aos atributos de qualidade do produto ou ao cumprimento regulatório, mas não oferecem uma visão do problema na perspectiva de sistema da qualidade. Quanto ao critério de **originalidade**, a pesquisa bibliográfica realizada aponta uma lacuna na literatura quanto à existência de trabalhos que explorem esse fenômeno da desverticalização globalizada com uma visão de sistema da qualidade e que explorem a perspectiva do regulador.

Em suma, em um setor altamente regulado, do ponto de vista da legislação e das ações de vigilância sanitária, como é o caso da indústria farmacêutica, analisar os requisitos regulatórios e discutir seus impactos nas organizações configura-se objeto de estudo relevante, pois as condições e as restrições impostas pelos regulamentos afetam o comportamento das empresas, seus relacionamentos, suas decisões e sua estratégia. Esta pesquisa se situa na fronteira de campos de estudo, uma vez que a literatura na Engenharia de Produção geralmente discute a gestão da qualidade sem abordar a regulação, ao passo que as publicações específicas sobre sistema da qualidade farmacêutica ou vigilância sanitária normalmente não dialogam ou estabelecem conexões com a estratégia de operações.

I.4. Estrutura do documento

Este documento é composto por nove capítulos, sendo o primeiro deles esta introdução e o último a listagem das referências bibliográficas. O capítulo II. CONTEXTO DA PESQUISA tem por objetivo situar a pesquisa no panorama do setor. Para tanto, em primeiro lugar, apresenta-se o mercado farmacêutico, conformando a conjuntura na qual a pesquisa se insere. Em segundo lugar, expõe-se o cenário de desverticalização. Por último, apresenta-se a dimensão da qualidade na indústria farmacêutica.

No capítulo III. MÉTODO DA PESQUISA, aborda-se o método de pesquisa de doutorado, classificado como uma pesquisa aplicada, qualitativa, exploratória, que faz uso dos procedimentos técnicos de pesquisa bibliográfica, documental e estudo de campo. O delineamento da pesquisa é discutido e justificado.

No capítulo IV. TRAJETÓRIA DA PESQUISA são apresentados eventos ocorridos durante o doutorado que possibilitaram o aprofundamento do conhecimento sobre o assunto estudado e geraram maior entendimento sobre percepções de alguns *stakeholders*. Primeiramente, aborda-se a participação em quatro importantes eventos internacionais da indústria farmacêutica. Em seguida, apresenta-se a pesquisa integrada preliminar e a sua contribuição para o projeto. Na sequência, expõe-se o método de revisão da literatura, incluindo a definição das heurísticas e o resultado das buscas. Finalmente, são apresentadas as duas entrevistas exploratórias realizadas, uma com um representante do setor e outra com uma pessoa chave da agência regulatória brasileira, e discutem-se suas contribuições para a pesquisa de doutorado.

O capítulo V. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA, por sua vez, é dedicado à revisão da literatura, onde são organizados e consolidados os principais pontos assimilados nas leituras, bem como nos materiais e nas anotações das apresentações assistidas nos eventos internacionais, além de comentários e reflexões próprios. O conteúdo desse capítulo está distribuído em três seções: a primeira sobre regulação sanitária, a segunda sobre a evolução da regulação e do conceito de qualidade farmacêutica e a terceira sobre *outsourcing* e *offshoring* na indústria farmacêutica, contemplando riscos e sistema da qualidade no contexto de *outsourcing/offshoring*.

No capítulo VI. PESQUISA DOCUMENTAL abordam-se os documentos da agência regulatória nacional e das autoridades sanitárias de referência que tratam da contratação de atividades de fabricação. Destaque é conferido aos documentos que discorrem sobre as Boas Práticas de Fabricação. Apresenta-se também uma análise comparativa

formulada entre os documentos identificados. Neste capítulo discutem-se, ainda, as restrições ao *outsourcing* na legislação nacional específica e a percepção de risco associado à terceirização nos procedimentos regulatórios, contemplando as perspectivas de atualização do regulamento nacional sobre terceirização, que são analisadas quanto ao impacto no setor. Outros documentos relevantes no âmbito da terceirização são discutidos, especialmente sobre os acordos de qualidade.

O capítulo VII. ESTUDO DE CAMPO descreve a pesquisa realizada na sede da Anvisa, incluindo desde a definição dos participantes e o desenho do protocolo da pesquisa até o relato da experiência e da coleta de dados, contemplando os resultados obtidos, a análise dos dados e as conclusões. Além disso, acrescenta-se uma complementação da pesquisa documental, cuja necessidade é explicada no próprio capítulo. Finalmente, apresenta-se um breve estudo de campo realizado junto ao setor regulado.

No último capítulo VIII. CONCLUSÃO abordam-se as considerações finais sobre a pesquisa de doutorado, situando-a em relação aos objetivos (geral e específicos, inicialmente definidos), e discutindo as perspectivas de continuidade deste trabalho.

II. CONTEXTO DA PESQUISA

Este capítulo se propõe a situar a pesquisa no panorama do setor. Primeiramente, apresenta-se o mercado farmacêutico – suas características econômicas, ecossistema de negócio, ciclo de vida dos produtos farmacêuticos no mercado, perfil comercial, dados sobre investimentos em pesquisa e desenvolvimento, e as principais tendências do setor. Em seguida, introduz-se o cenário de desverticalização e, finalmente, contextualiza-se a dimensão da qualidade na indústria farmacêutica.

II.1. Características do mercado farmacêutico

O mercado farmacêutico mundial é caracterizado pela presença de oligopólios e monopólios, no qual grandes empresas multinacionais operam de forma globalizada e influenciam o comportamento do setor. Diversos fatores explicam a elevada concentração desse mercado: os custos irreversíveis elevados¹⁰, provenientes das altas despesas em pesquisa e desenvolvimento, que requerem aprimoramento constante das tecnologias; o controle de recursos escassos (matérias-primas) e a superioridade técnica de algumas empresas, o que advém da complexidade dos processos de produção, que demandam equipamentos e insumos específicos; os gastos com *marketing* e os padrões rígidos de fabricação. Além destes, o sistema de patentes ocasiona efeitos indesejados na economia, criando uma barreira legal à entrada e saída de empresas (SILVA, 2009). A assimetria de informação¹¹ é também uma fonte de falha desse mercado porquanto os consumidores geralmente não decidem sobre o que consumir e pouco sabem sobre a qualidade, a segurança, a eficácia e outras características do produto, por se tratar de uma indústria fortemente baseada em ciência e dotada de elevada dinâmica de inovação. Segundo SILVA (2009, p.229), “quem consome não é quem decide sobre a compra ou utilização de determinado bem ou serviço; e quem decide geralmente não é quem paga, o que resulta em um descompasso na disponibilidade da informação entre produtores, consumidores, profissionais de saúde e o próprio governo”. Há que se considerar também o considerável gasto das indústrias na propaganda de medicamentos dirigida para estimular o consumo, o que constitui grande fonte de assimetria (SILVA, 2009).

¹⁰ Custos irreversíveis são “custos que não podem ser recuperados”, “independente de o medicamento fazer ou não sucesso no mercado, esses custos não podem ser recuperados” (PINDYCK e RUBINFELD, 2010, p.196).

¹¹ Informações assimétricas equivalem à em “situação na qual o comprador e o vendedor possuem informações diferentes sobre uma transação” (PINDYCK e RUBINFELD, 2010, p.550).

A presença de externalidades¹² relacionadas ao modo de produção e de consumo representa fonte de falha de mercado. Danos à saúde podem decorrer de problemas na fabricação, como resultado de ilicitudes intencionais das empresas, de erros de diagnóstico e da inadequação da prescrição. No caso dos medicamentos, alguns riscos são inerentes aos próprios produtos, que causam alguns eventos adversos conhecidos, informados no registro do produto e previstos em bula. Outros efeitos, contudo, não são esperados e caracterizam iatrogenias ou externalidades negativas (SILVA, 2009).

A indústria farmacêutica está inserida em um ecossistema de negócio complexo e de alta relevância para a economia, dialogando com setores como dispositivos médicos e diagnósticos. A cadeia de valor tem evoluído devido aos avanços tecnológicos e científicos, e à reestruturação da indústria em que os contratos de pesquisa, fabricação e distribuição ganham projeção em relação ao passado (BATELLE TPP, 2013).

II.1.a. Ciclo de vida dos medicamentos no mercado

Os ciclos de vida dos produtos farmacêuticos estão se diversificando, mas há uma tendência geral de ciclos mais curtos tanto para pequenas moléculas como para produtos biológicos, embora essas classes apresentem comportamentos distintos (RICKWOOD e ROSEN, 2015). Esta nova conformação é apresentada na Figura 2, onde a abscissa corresponde ao tempo a partir do lançamento do produto em um mercado desenvolvido e a ordenada às suas vendas.

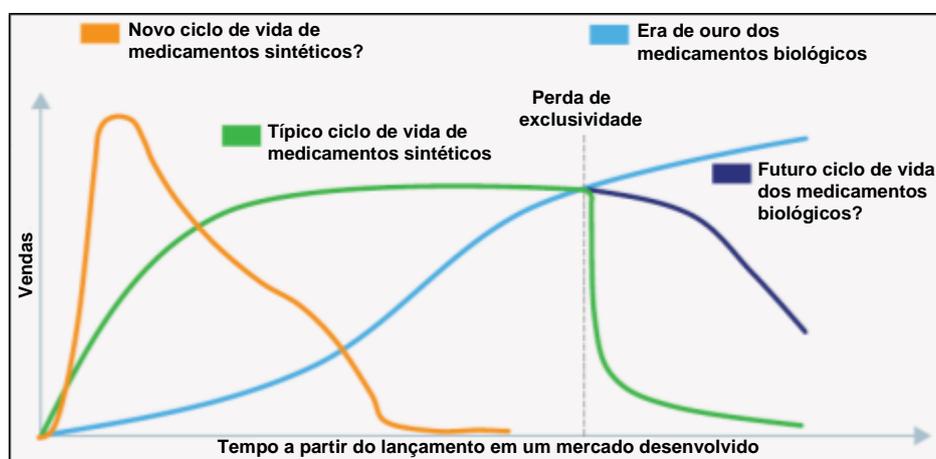


Figura 2: Ciclos de vida de mercado (típicos e futuros) de produtos inovadores

Fonte: traduzido e adaptado de RICKWOOD e ROSEN (2015)

¹² Externalidade é a “ação de um produtor ou consumidor que afeta outros produtores ou consumidores, mas que não é considerada no preço de mercado” (PINDYCK e RUBINFELD, 2010, p.576).

O ciclo de vida de uma molécula pequena (obtida por síntese química), representado em verde na Figura 2, consistia tipicamente de uma vida comercial protegida de dez a quinze anos, seguida de uma queda vertiginosa das vendas após o vencimento da patente, indicada no desenho pela linha tracejada **Perda de exclusividade**. Lipitor da Pfizer¹³ é o exemplo clássico deste tipo de ciclo de vida. Este medicamento, com receitas estimadas de 141 bilhões de dólares desde seu lançamento em 1996 até 2012, saiu do topo do *ranking* mundial de vendas em apenas dois anos após a expiração da patente nos Estados Unidos da América – EUA, em 2011. Todavia, analistas apontam que está havendo uma redução nesse ciclo típico com base nos casos de novos medicamentos para tratamento da hepatite C¹⁴, que quebraram recordes no lançamento e alcançaram rapidamente o status de *blockbuster*, mas mostraram indicativos de que serão comercialmente viáveis por pouco tempo, bem antes da expiração da patente (RICKWOOD e ROSEN, 2015). Na Figura 2, a curva de cor laranja (**Novo ciclo de vida de medicamentos sintéticos?**) representa esse possível novo ciclo.

Quanto aos medicamentos biológicos, o ciclo de vida consistia de um longo período de total exclusividade e crescentes retornos, dada a lentidão na entrada de biossimilares no mercado após a queda da patente, conforme ilustrado pela curva azul (**Era de ouro dos medicamentos biológicos**) na Figura 2. Exemplo disso é o Remicade¹⁵, um anticorpo monoclonal (*monoclonal antibody* – Mab) lançado em 1998, mas que passou a competir com os primeiros biossimilares na Europa somente em 2014, o que rendeu ao produto dezesseis anos de exclusividade. Entretanto, com o crescimento do mercado de biossimilares para MAb na Europa, assim como no mercado norte-americano, o prognóstico é que os biológicos tenham expectativas de ciclo de vida pouco maiores do que o ciclo típico das moléculas pequenas, mas com declínio pós-patente um pouco mais lento, como mostra a curva azul-marinho (**Futuro ciclo de vida dos medicamentos biológicos?**) na Figura 2 (RICKWOOD e ROSEN, 2015). Considerando tamanha modificação dos ciclos de vida dos produtos farmacêuticos, mais curtos e com menores retornos, faz-se necessário o lançamento de mais produtos, que precisam chegar ao mercado mais rapidamente.

¹³ Atorvastatina, para tratamento do colesterol alto.

¹⁴ O par Incivo/Incivek (telaprevir, medicamento da nova era de agentes para tratamento da hepatite C) foi lançado em outubro de 2011, mas, em agosto de 2014, o fabricante anunciou sua descontinuação por causa da queda das vendas provocada pelo Sovaldi (sofosbuvir). Este medicamento, lançado em dezembro de 2013, em um ano já exibia declínio devido ao direcionamento de seu fabricante a um produto combinado, Harvoni (ledipasvir e sofosbuvir) (RICKWOOD e ROSEN, 2015).

¹⁵ Infliximab, para tratamento de doenças autoimunes.

II.1.b. Perfil comercial

Os EUA lideram o mercado mundial farmacêutico e representam o maior mercado de livre precificação para esses produtos (SELECTUSA, 2015). A Figura 3 apresenta a distribuição das vendas, na qual se destaca a América do Norte (Estados Unidos e Canadá), que respondeu por 41,8%, a Europa e o Japão, com 26,8 e 12,0%, respectivamente (IMS MIDAS, 2012 *apud* EFPIA, 2015a)¹⁶ em 2011.

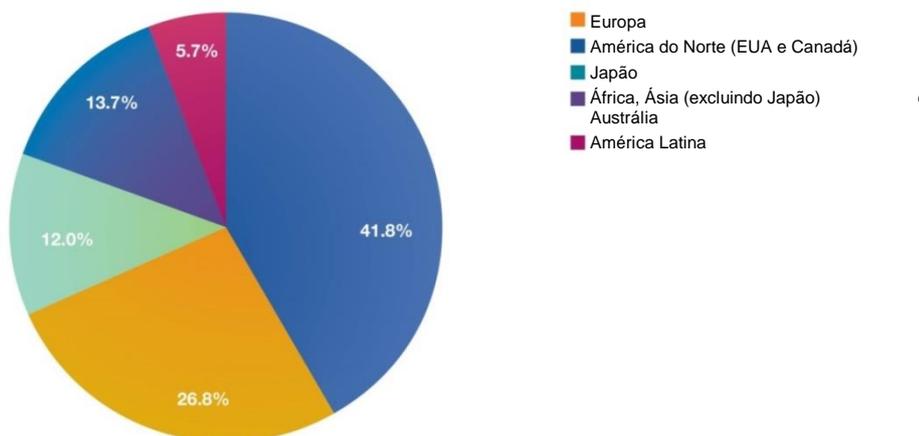


Figura 3: Mercado farmacêutico mundial em vendas (2011)¹⁷

Fonte: IMS MIDAS (2012) *apud* EFPIA (2015a)

Dados mais recentes, de 2014, indicam que a América do Norte foi responsável por 44,5% das vendas farmacêuticas mundiais, enquanto a Europa respondeu por 25,3% (IMS HEALTH, 2015 *apud* EFPIA, 2015b). A importância do mercado estadunidense é evidenciada na Figura 4, que mostra a concentração de vendas de novos medicamentos no país em comparação com os principais mercados mundiais e onde se observa que mais da metade das vendas dos novos medicamentos¹⁸ lançados durante o período de 2010-2014 foram nos Estados Unidos.

¹⁶ IMS Health é uma empresa de serviços de informação e tecnologia, que fornece dados sobre o mercado farmacêutico. IMS MIDAS é uma ferramenta de análise e sistema online pertencente à IMS Health. Como o acesso aos dados é pago, foram utilizadas informações processadas no relatório anual da *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* – EFPIA.

¹⁷ Europa inclui os países que não são membros da União Europeia e os mercados *Commonwealth of Independent States* – CIS (IMS MIDAS, 2012 *apud* EFPIA, 2015a). CIS é uma organização regional formada por Azerbaijão, Armênia, Bielorrússia, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Moldávia, Rússia, Tajiquistão, Turcomenistão, Uzbequistão e Ucrânia (CIS, 2015).

¹⁸ Nessa ilustração, entendem-se como novos medicamentos todos os novos ingredientes ativos comercializados pela primeira vez no mercado mundial durante o período de 2010 a 2014 (IMS HEALTH, 2015 *apud* EFPIA, 2015b).

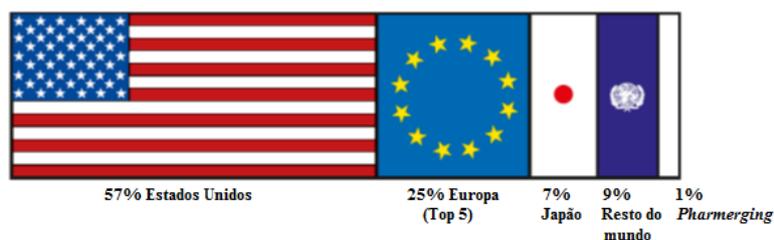


Figura 4: Distribuição de vendas de novos medicamentos (2010-2014)¹⁹

Fonte: IMS HEALTH (2015) *apud* EFPIA (2015b)

II.1.c. Investimentos em pesquisa e desenvolvimento

Como discutido anteriormente, a alta concentração da indústria farmacêutica se deve, entre outros fatores, aos elevados investimentos necessários para a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos, sejam princípios ativos sintéticos, medicamentos biológicos ou anticorpos monoclonais. Trata-se de uma aposta de alto risco, uma vez que poucas substâncias obtêm êxito ao longo das etapas de desenvolvimento e alcançam a comercialização. Em média, entre 1 e 2 em cada 10.000 entidades passam com sucesso por todas as fases de desenvolvimento e se tornam um produto comercializável. Ademais, cerca de doze a treze anos, em média, transcorrem da primeira obtenção da nova substância ao lançamento do medicamento (EFPIA, 2015b).

Os biológicos e anticorpos monoclonais, que dominam as previsões de participação no mercado para os próximos anos, consomem ainda mais investimentos nos estágios de pesquisa e desenvolvimento – P&D. A Figura 5 mostra o crescimento do custo em milhões de dólares de trazer uma nova substância ao mercado, seja entidade química ou biológica, de 1979 a 2012.

¹⁹ O percentual referente à Europa considera Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido. O termo *pharmerging* compreende 21 países classificados pela IMS *Health* como mercados de alto crescimento (Argélia, Argentina, Brasil, Colômbia, China, Egito, Índia, Indonésia, México, Nigéria, Paquistão, Polônia, Romênia, Rússia, Arábia Saudita, África do Sul, Tailândia, Turquia, Venezuela, Vietnã e Ucrânia) (IMS HEALTH, 2015 *apud* EFPIA, 2015b). Não totaliza 100% devido a arredondamentos.



Figura 5: Custo estimado de trazer uma nova entidade ao mercado

Fonte: EFPIA (2015a)

Em 2013, a indústria farmacêutica investiu mais de 30.400 milhões de euros em P&D na Europa (EFPIA, 2015b). Ainda assim, os Estados Unidos lideram a pesquisa biofarmacêutica mundial. No *pipeline* estimado em mais de 5.000 novos produtos atualmente em desenvolvimento ao redor do globo considera-se que aproximadamente 3.400 deles estejam sendo estudados no país (SELECTUSA, 2015).

A Figura 6 apresenta os investimentos em P&D na Europa, nos EUA e no Japão nos anos de 1990, 2000, 2010, 2013 e uma estimativa para 2014. Nessa ilustração, observa-se também o aumento dos custos em P&D nos últimos anos.

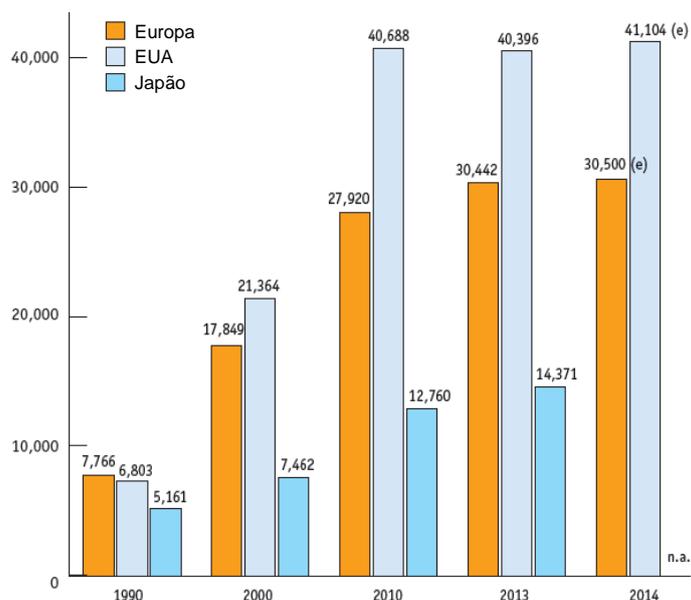


Figura 6: Investimentos em P&D na Europa, EUA e Japão (1990-2014)²⁰

Fonte: EFPIA (2015b)

²⁰ Em milhões de unidades monetárias nacionais (Europa: €; EUA: \$, Japão: ¥ x 100); (e) = estimado; n.a. = *not available* (indisponível).

Os investimentos de Europa, EUA e Japão se refletem no número de novas entidades químicas ou biológicas por eles lançadas, de acordo com a nacionalidade da empresa-mãe, como mostra a Figura 7. No período mais recente considerado, 2010 a 2014, o restante do mundo responde por apenas 30 das 215 novas substâncias desenvolvidas, o que equivale a apenas 14% (EFPIA, 2015b).

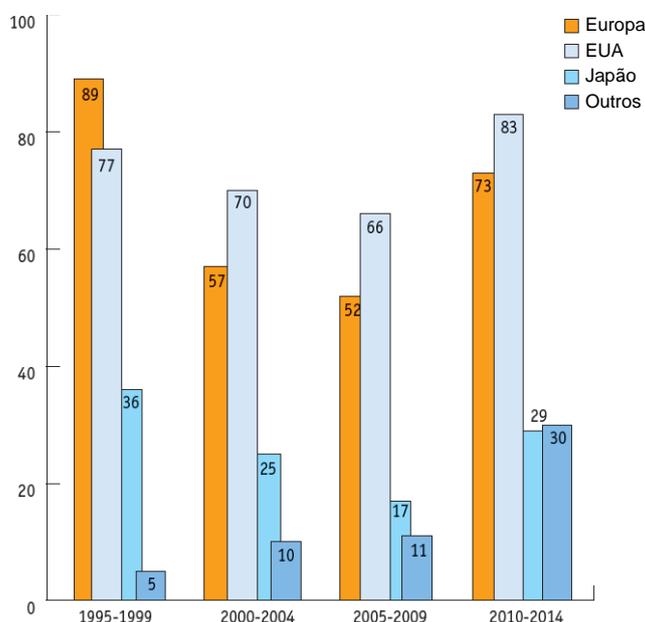


Figura 7: Número de novas entidades químicas ou biológicas (1995-2014)

Fonte: EFPIA (2015b)

II.1.d. Principais tendências

Dados do setor apontam rápido crescimento no mercado e na pesquisa em economias emergentes como Brasil, China e Índia, levando a certo deslocamento de atividades econômicas e de pesquisa da Europa para esses países. Em 2014, o mercado brasileiro e o chinês cresceram 12,6% e 11,6%, respectivamente, comparados a um crescimento médio de 2,4% para o mercado europeu e 12,5% para o mercado dos Estados Unidos (IMS HEALTH, 2015 *apud* EFPIA, 2015b). No caso da China, o governo identificou a biotecnologia como uma das indústrias estratégicas, tendo destinado financiamento de cerca de dois bilhões de dólares para a descoberta de novas drogas no plano 2011-2015. Além disso, o governo direcionou grandes investimentos para os *clusters* de ciências da vida, apoiando o crescimento e a localização de organizações de pesquisa contratadas dentro desses *clusters* (XIA e GAUTAM, 2015).

II.2. Contexto da desverticalização

A indústria farmacêutica tem passado por mudanças significativas nas últimas décadas. Anteriormente, grandes empresas verticalmente integradas operavam neste setor e desfrutavam de altos retornos decorrentes dos direitos de patente, de compradores insensíveis a preço e de um ambiente regulatório complacente. No entanto, este modelo tem enfrentado uma crise em virtude do enfraquecimento do padrão *blockbuster* e da expiração de patentes importantes, com pouca ou nenhuma substituição por novos lançamentos, o que abre espaço para medicamentos genéricos, que forçam a diminuição dos preços. Adicionam-se ao cenário o aumento nos custos de desenvolvimentos de novos medicamentos, o declínio das taxas de sucesso do P&D interno e os requisitos regulatórios mais rigorosos (GLEADLE *et al.*, 2014; FOSTER *et al.*, 2014; QUAN *et al.*, 2013; SUBRAMANIAM e DUGAR, 2012).

Este quadro tem levado as indústrias a desenvolver estratégias para a redução de gastos, o que inclui a exploração de mercados emergentes, a realização de estudos clínicos globais e a construção de centros de pesquisa e desenvolvimento em mercados emergentes. As empresas têm mantido seus esforços em P&D, mas também investido fortemente em *marketing* e na distribuição para maximizar as receitas das inovações de sucesso. Além disso, reestruturações vêm sendo realizadas, o que inclui fusões e aquisições, o acesso a produtos inovadores desenvolvidos por empresas menores ou *start-ups* de biotecnologia e a constituição de empresas farmacêuticas virtuais. As firmas têm realizado também a alocação de unidades próprias fora do país de origem, em regiões de mão-de-obra mais barata ou que são dotadas de incentivos fiscais governamentais. Neste contexto insere-se, ainda, uma crescente desverticalização de operações por meio de contratos de terceirização (*outsourcing*) dentro das fronteiras do país de origem da empresa ou no exterior (GLEADLE *et al.*, 2014; FOSTER *et al.*, 2014; QUAN *et al.*, 2013; MAITI e M, 2007).

Em uma pesquisa²¹ realizada recentemente com 375 profissionais da indústria (45% de empresas contratantes, 55% de fornecedores de serviços), 80% dos entrevistados responderam que observam crescente demanda por terceirização. De acordo com os fornecedores de serviços, a maioria da demanda por *outsourcing* é proveniente de médias empresas farmacêuticas diversificadas (50%), seguidas por pequenas empresas

²¹ *Contract Pharma's Eleventh Annual Outsourcing Survey* (CONTRACTPHARMA, 2015).

farmacêuticas (38%), depois *big pharma* (31%); pequenas empresas biofarmacêuticas (31%); e *big biopharma* (21%) (CONTRACTPHARMA, 2015).

As empresas estão se voltando para contratar não somente organizações prestadoras de serviços de manufatura, mas também que realizem o desenvolvimento do processo, a fim de reduzir custos e obter acesso a tecnologias no estado-da-arte, utilizando a *expertise* do prestador de serviços para acelerar os tempos para início da produção comercial. Neste cenário, os fabricantes têm procurado estabelecer relacionamentos mais colaborativos, de longo prazo e custo-efetivos com um número limitado de parceiros estratégicos (MANUFACTURING CHEMIST, 2015).

Como resultado desse quadro de crescimento global da terceirização e do decorrente aumento da complexidade da cadeia a montante e a jusante, há um aumento na importação de ingredientes farmacêuticos e produtos em determinados mercados. Nos Estados Unidos, a agência regulatória local (*U.S. Food and Drug Administration – FDA*) estimou que cerca de 40% dos medicamentos utilizados pelos americanos sejam fabricados fora dos EUA e 80% dos insumos farmacêuticos ativos – IFA (*active pharmaceutical ingredient - API*) sejam fabricados além das fronteiras desse país. Produtos regulados pela agência são importados de mais de 150 países, a partir de mais de 300.000 instalações no exterior (HAMBURG, 2011; KATZ, 2012). Conforme alerta a OMS, o aumento da globalização do comércio farmacêutico pode levar à proliferação de medicamentos nocivos, ineficazes e inferiores, e da falsificação nos mercados nacional e internacional, especialmente se uma regulamentação eficaz estiver ausente (WHO, 2003).

II.3. Qualidade na indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica consiste de um setor altamente regulado sob a perspectiva da qualidade, o que se deve à possibilidade de risco à saúde inerente a qualquer produção farmacêutica. As principais diretrizes para a realização do produto estão definidas nas Boas Práticas de Fabricação, que tem como objetivo garantir que os produtos sejam consistentemente fabricados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e em conformidade com o registro junto à ARN, que é a autorização sanitária para comercialização. A palavra **consistentemente** indica que o produto deve alcançar os padrões de qualidade de modo contínuo e não eventualmente, o que significa dizer que os procedimentos de produção e controle devem garantir a fabricação

de sucessivos lotes dentro das especificações. Ao mencionar **uso pretendido e requerido pelo registro**, explicita-se que o produto e sua fabricação precisam estar em conformidade com o registro do produto, de modo a não colocar os pacientes em risco adicional devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequada. As BPF norteiam o processo de inspeção sanitária (BRASIL, 2010).

Embora haja guias de BPF emitidos pela OMS, as nações têm soberania para definição de seus próprios requerimentos. Muitos países formularam suas exigências com base no documento da OMS, como é o caso do Brasil. Outros têm harmonizado diretrizes, por exemplo, na *Association of South-East Asian Nations – ASEAN*, na União Europeia – UE e por meio de organizações internacionais como *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*²² – PIC/S e *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*²³ – ICH (WHO, 2015). A existência de diversos requerimentos nacionais dificulta a aderência regulatória para uma empresa que opera globalmente, seja produzindo ou contratando serviços em mais de um país, ou exportando e importando materiais e produtos.

Importante destacar que a qualidade na indústria farmacêutica não se restringe ao cumprimento das BPF, pois é necessário que se desenvolva e mantenha um sistema da qualidade que perpassa todas as fases do ciclo de vida do produto. As seguintes atividades compõem o ciclo de vida do medicamento: (i) o desenvolvimento farmacêutico, que abrange o desenvolvimento do princípio ativo, o desenvolvimento da formulação, a fabricação de produtos investigacionais, o desenvolvimento do sistema de entrega, o desenvolvimento do processo de fabricação, o escalonamento (*scale-up*) e o desenvolvimento de métodos analíticos; (ii) a transferência de tecnologia, que envolve as transferências de novos produtos desde o desenvolvimento até a fabricação, as transferências dentro ou entre locais de fabricação e teste; (iii) a fabricação comercial, que contempla a aquisição e o controle de materiais, a provisão de instalações, utilidades e equipamentos, a produção, incluindo embalagem e rotulagem, o controle e a garantia da qualidade, a liberação, o armazenamento e a distribuição; e (iv) a

²² *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (referidos em conjunto como PIC/S) são dois instrumentos internacionais de cooperação no campo de BPF entre autoridades de inspeção farmacêutica do qual participam atualmente 48 autoridades (PIC/S, 2016).

²³ ICH é uma organização criada em 1990 que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica da Europa, do Japão e dos EUA para discutir aspectos científicos e técnicos de registro do medicamento (ICH, 2015).

descontinuação do produto, que consiste na retenção de documentação e de amostras, e na avaliação continuada do produto e reporte (ICH, 2008).

Cada uma dessas fases demanda práticas, processos e técnicas de gestão, garantia e controle da qualidade, que precisam ser previstos no sistema da qualidade farmacêutico. Este sistema deve, evidentemente, assegurar o cumprimento regulatório aplicável a cada fase do ciclo de vida do medicamento, mas deve igualmente incluir o alinhamento à estratégia de operações da organização, de modo que não se busque somente conformidade, mas também a qualidade como fator de vantagem competitiva, proporcionando ganhos de desempenho.

III. MÉTODO DA PESQUISA

Neste capítulo, apresenta-se o método de pesquisa de doutorado, classificado como uma **pesquisa aplicada, qualitativa, exploratória**, que faz uso dos procedimentos técnicos de **pesquisa bibliográfica, documental e estudo de campo**. O delineamento da pesquisa é discutido e justificado.

III.1. Classificação metodológica da pesquisa

Para fins de sistematização, uma pesquisa pode ser classificada de diversas formas: do ponto de vista da sua natureza (Quadro 1), do ponto de vista da forma de abordagem do problema (Quadro 2), do ponto de vista de seus objetivos (Quadro 3) e do ponto de vista dos procedimentos técnicos (Quadro 4) (SILVA e MENEZES, 2005; GIL, 2002). Os quadros a seguir apresentam um resumo destas perspectivas, bem como de suas categorias subjacentes.

Quadro 1: Classificação da pesquisa quanto a sua natureza

Fonte: elaboração própria baseada em SILVA e MENEZES (2005) e GIL (2002)

Categorias	Descrição
Pesquisa básica	objetiva gerar conhecimento para o avanço da ciência sem haver aplicação prática esperada.
Pesquisa aplicada	objetiva gerar conhecimento para aplicação prática e direcionado à solução de problemas específicos.

Quadro 2: Classificação da pesquisa quanto à forma de abordagem do problema

Fonte: elaboração própria baseada em SILVA e MENEZES (2005) e GIL (2002)

Categorias	Descrição
Pesquisa quantitativa	considera que tudo pode ser quantificável, portanto, expressa em números as opiniões e as informações para classificá-las e analisá-las. Requer uso de métodos estatísticos.
Pesquisa qualitativa	considera que há um vínculo inseparável entre o mundo objetivo e a subjetividade do sujeito, o que não pode ser traduzido em números. Busca a interpretação dos fenômenos e a atribuição de significados. Não requer uso de métodos estatísticos.

Quadro 3: Classificação da pesquisa quanto a seus objetivos

Fonte: elaboração própria baseada em SILVA e MENEZES (2005) e GIL (2002)

Categories	Description
Pesquisa exploratória	visa aumentar a familiaridade com o problema a fim de torná-lo explícito ou de construir hipóteses. Envolve levantamento bibliográfico; entrevistas com indivíduos com experiências práticas com o problema; e análise de exemplos.
Pesquisa descritiva	visa descrever as características de dada população ou fenômeno ou a definição de relações entre variáveis. Envolve o uso de técnicas de coleta de dados: questionário e observação sistemática.
Pesquisa explicativa	visa identificar fatores que determinam ou contribuem para a ocorrência dos fenômenos. Nas ciências naturais requer o uso do método experimental e nas ciências sociais requer o uso do método observacional.

Quadro 4: Classificação da pesquisa quanto aos procedimentos técnicos

Fonte: elaboração própria baseada em SILVA e MENEZES (2005) e GIL (2002)

Categories	Description
Pesquisa bibliográfica	quando realizada a partir de material já publicado, composto principalmente de livros, artigos científicos e material disponibilizado na internet.
Pesquisa documental	quando realizada a partir de materiais que não receberam tratamento analítico, ou que ainda podem ser reelaborados de acordo com os objetos da pesquisa.
Pesquisa experimental	quando se define um objeto de estudo, selecionam-se as variáveis capazes de influenciá-lo, definem-se as formas de controle e de observação dos efeitos da variável sobre o objeto.
Pesquisa <i>expost-facto</i>	quando o “experimento” se realiza após os fatos. É realizado após a ocorrência de variações na variável dependente no curso natural dos acontecimentos
Estudo de coorte	quando envolve um grupo com alguma característica em comum, constituindo amostra a acompanhar por tempo definido, para observar e analisar o que acontece.
Levantamento	quando envolve interrogação direta daqueles cujo comportamento se quer conhecer. Realiza-se a solicitação de informações a um grupo significativo de pessoas para obter conclusões sobre os dados coletados, por análise quantitativa.
Estudo de campo	quando envolve observação direta das atividades do grupo estudado e realização de entrevistas para captar explicações e interpretações. Prioriza aprofundamento das questões à distribuição das características da população segundo variáveis.
Estudo de caso	quando envolve o estudo detalhado e exaustivo de um ou poucos objetos de modo a possibilitar o entendimento amplo e profundo.
Pesquisa-ação	quando realizada em associação com ação ou solução de um problema coletivo. Pesquisadores e participantes envolvidos de modo cooperativo/participativo.
Pesquisa participante	quando se desenvolve a partir da interação entre pesquisadores e membros das situações pesquisadas.

Utilizando-se a classificação proposta nos quadros, esta pesquisa de doutorado se apresenta quanto à sua natureza como uma **pesquisa aplicada**, quanto à forma de abordagem do problema como uma **pesquisa qualitativa**, quanto aos seus objetivos como uma **pesquisa exploratória** e quanto aos procedimentos técnicos configura-se como **pesquisa bibliográfica, documental e estudo de campo**.

A pesquisa é **aplicada** porque se pretende gerar conhecimento para aplicação prática já que visa ampliar a compreensão sobre a dinâmica de um setor importante da economia, a indústria farmacêutica, de modo que os resultados e as conclusões do estudo possam ser aproveitados pelos pesquisadores, gestores e demais profissionais do setor. A pesquisa é **qualitativa** uma vez que busca a interpretação dos fenômenos não tem como objetivo do estudo expressar o resultado em números. A pesquisa é **exploratória** visto que procura discutir hipóteses, tendo como objetivo principal o aprimoramento de ideias, averiguando as percepções de *stakeholders* sobre a situação-problema.

Segundo GIL (2002, p.43), “para analisar os fatos do ponto de vista empírico, para confrontar a visão teórica com os dados da realidade, torna-se necessário traçar um modelo conceitual e operativo da pesquisa”, o que consiste no delineamento da pesquisa. Este delineamento refere-se ao planejamento da pesquisa, o que deve incluir primeiramente a definição do procedimento adotado. Para esta tese de doutorado, após avaliação da aplicabilidade dos procedimentos técnicos previstos na literatura frente ao objetivo da pesquisa, optou-se pela realização de **pesquisa bibliográfica e documental** e do **estudo de campo**.

O estudo de campo apresenta similitudes com o levantamento, embora haja relevantes distinções entre esses procedimentos. De acordo com GIL (2002, p.52), “de modo geral, pode-se dizer que o levantamento tem maior alcance e o estudo de campo, maior profundidade”. A literatura aponta algumas limitações dos levantamentos, as quais estão relacionadas a pouca profundidade no estudo da estrutura e dos processos sociais posto que, mediante levantamentos, consegue-se obter grande quantidade de dados a respeito dos indivíduos, mas, como os fenômenos sociais são determinados por fatores interpessoais e institucionais, os levantamentos se mostram pouco adequados para a investigação detalhada desses fenômenos. Também é apontada uma limitação quanto à apreensão de processos de mudança, já que, geralmente, o levantamento produz uma imagem estática do fenômeno e não indica tendências ou possíveis modificações estruturais (GIL, 2002).

Ainda segundo GIL (2002), embora existam procedimentos comuns aos estudos de campo, não é possível estabelecer *a priori* os passos a serem cumpridos em todas as pesquisas desse tipo já que a especificidade de cada uma dita seus procedimentos próprios. Entretanto, algumas etapas são observadas na maioria dos estudos de campo, como a elaboração do projeto inicial; a exploração preliminar; a formulação do projeto de pesquisa; a coleta de dados; a análise do material; e a redação do relatório.

O estudo de campo envolve a observação direta das atividades do grupo estudado e a realização de entrevistas para capturar explicações e interpretações, priorizando o aprofundamento das questões em vez da distribuição das características da população segundo variáveis (SILVA e MENEZES, 2005; GIL, 2002). Durante as entrevistas, o pesquisador dirige-se pessoalmente ao seu entrevistado e aplica as questões, o que permite que uma gama de respostas de teor qualitativo seja inventariada e analisada pelo entrevistador. A entrevista pode ser estruturada, semiestruturada e não estruturada. Entendendo que a estruturada parte de um roteiro de questões rigorosamente aplicadas e que a não-estruturada é aquela que permite que o entrevistado traga à tona sua subjetividade e riqueza de experiências, conclui-se que a semiestruturada consiste de uma confluência de perguntas previamente elaboradas com outras propostas a partir das respostas e elucubrações dos entrevistados (SANTOS e CANDELORO, 2006).

MEUSER e NAGEL (2002 *apud* FLICK, 2008)²⁴ abordam as entrevistas com especialistas como uma maneira específica de realizar entrevistas semiestruturadas. Segundo estes autores, contrastando com as entrevistas biográficas, as entrevistas com especialistas têm menor interesse no entrevistado enquanto pessoa do que em sua capacidade de ser especialista para um dado campo. Tais entrevistas são integradas ao estudo não como caso único, mas representando um grupo (de especialistas específicos). Neste contexto, o guia de entrevista possui função dupla: garantir que a entrevista não se desvie para tópicos irrelevantes e assegurar que o pesquisador não se apresente como interlocutor incompetente. Ainda conforme estes autores, a necessidade de o entrevistador deixar claro que está familiarizado com o tópico é, geralmente, uma condição para o êxito de tais entrevistas. A interpretação das entrevistas com especialistas visa, principalmente, analisar e comparar o conteúdo do conhecimento do especialista (MEUSER e NAGEL, 2002 *apud* FLICK, 2008).

²⁴ Não foi possível consultar a fonte original das informações por se tratar de texto redigido em alemão.

Considerando as questões éticas envolvidas na coleta de dados da pesquisa qualitativa, o princípio de consentimento plenamente informado deve ser respeitado, de modo que cada participante saiba exata e antecipadamente o que está em discussão, o que lhes acontecerá durante a pesquisa e a que se destinam os dados fornecidos. As questões éticas são especialmente importantes na pesquisa qualitativa uma vez que a identificação dos indivíduos não pode ser facilmente ocultada por estatísticas agregadas. Comumente, o relatório de dados qualitativos e, principalmente, o uso de citações dos entrevistados identificam participantes e/ou contextos específicos, sendo os dados qualitativos, em geral, pessoais e individuais (GIBBS, 2009). Na entrevista com especialistas, este aspecto ganha ainda maior relevância, já que o peso das informações coletadas está justamente na caracterização do especialista.

III.2. Delineamento da pesquisa

A elaboração do projeto inicial de pesquisa consistiu no esboço da questão da tese e das premissas, propostos a partir da experiência profissional e da participação nos eventos internacionais. A exploração preliminar, por sua vez, foi realizada por meio da pesquisa integrada preliminar e das entrevistas exploratórias, com pessoal da agência regulatória e da indústria. As entrevistas foram não estruturadas, consistiram de perguntas abertas, configurando conversação focalizada²⁵ que gerou a oportunidade de livre contribuição dos entrevistados sobre o assunto²⁶. A exploração preliminar serviu para refinamento da questão da tese, das premissas, para a definição do objetivo e a delimitação da pesquisa, bem como para a seleção dos procedimentos técnicos mais adequados ao estudo, convergindo para a decisão pela pesquisa documental e pelo estudo de campo, além da pesquisa bibliográfica que, a partir da revisão da literatura, respaldou todo o estudo desta tese de doutorado.

No que tange à pesquisa documental, observou-se a necessidade de sua realização com o propósito de mapear o pensamento da autoridade regulatória sobre o assunto, o que se expressa nos documentos que publica. Por isso, a pesquisa documental foi proposta com o objetivo de analisar a legislação e os guias pertinentes, a fim de compreender como a

²⁵ A entrevista focalizada, “embora livre, enfoca tema bem específico, cabendo ao entrevistador esforçar-se para que o entrevistado retorne ao assunto após alguma digressão” (GIL, 2002).

²⁶ Esta abordagem foi coerente com a proposta de GIL (2002), que cita que a etapa exploratória consiste de uma fase de investigação informal e relativamente livre, na qual o pesquisador procura obter uma compreensão dos fatores que influenciam a situação objeto de pesquisa, sendo esta etapa útil para a definição dos instrumentos empregados no estudo.

questão da terceirização da fabricação farmacêutica se apresenta. No intuito de capturar as tendências do setor e possibilitar a formulação de uma análise comparativa dos requisitos nacionais em relação ao panorama mundial, incluíram-se também documentos de autoridades regulatórias estrangeiras e de organismos internacionais de referência. Propôs-se também, com a pesquisa documental, embasar o estudo de campo, fundamentando e orientando a construção das questões a serem propostas aos entrevistados, possibilitando, com isso, foco nos aspectos mais críticos, subjetivos, além de fatores institucionais, motivações e explicações não explicitados nos documentos disponíveis. A pesquisa documental é apresentada no capítulo VI.

O estudo de campo delineado para esta pesquisa de doutorado valeu-se de um protocolo de entrevista semiestruturada, conforme detalhado no capítulo VII. Nesta etapa da pesquisa, procurou-se capturar a perspectiva do regulador por meio de contato direto com pessoas chaves e, por isso, foi planejada visita à sede da Anvisa para realização de entrevistas com pessoal do quadro efetivo da agência, atuante em área relacionada com o objeto da pesquisa, conforme detalhado adiante, no capítulo VII. Cabe mencionar que, inicialmente, havia a intenção de realizar um estudo de campo no FDA, agência regulatória dos Estados Unidos, a fim de mapear o entendimento desta autoridade de referência sobre o assunto e de realizar também uma análise comparativa em relação à Anvisa. Porém, em função do cenário de graves restrições orçamentárias enfrentado pelo país, principalmente a partir de 2015, não foi possível captar recursos para a realização da pesquisa no exterior. Válido, ainda, destacar que todas as despesas decorrentes do estudo de campo realizado na sede da Anvisa em Brasília foram financiadas com recursos particulares da pesquisadora.

IV. TRAJETÓRIA DA PESQUISA

Neste capítulo são apresentados eventos relevantes ocorridos durante a trajetória de doutorado que levaram ao aprofundamento do conhecimento do contexto estudado e à ampliação do entendimento a respeito das percepções sobre o assunto de partes interessadas (*stakeholders*), servindo também para o amadurecimento das decisões metodológicas da pesquisa. Primeiramente, aborda-se a participação em importantes eventos internacionais da indústria farmacêutica. Em seguida, discute-se a pesquisa integrada preliminar, empreendida em parceria com dois outros alunos de doutorado, e a sua contribuição para o projeto. Na sequência, expõe-se o método de revisão da literatura, cerne da pesquisa bibliográfica, incluindo a definição das heurísticas e o resultado numérico das buscas. Finalmente, são apresentadas as duas entrevistas exploratórias realizadas, uma com um representante da indústria e outra com uma pessoa chave da agência regulatória brasileira, e pondera-se a respeito de sua contribuição para a pesquisa.

IV.1. Participação em eventos internacionais

Com a intenção de ampliar o conhecimento a respeito das discussões contemporâneas do setor, estive em diversos eventos internacionais promovidos pelo *Parenteral Drug Association* – PDA²⁷, organização reconhecida como o principal provedor mundial de informações sobre ciência, tecnologia e regulação para a comunidade farmacêutica. Ao longo da trajetória de doutorado, participei de quatro conferências promovidas pelo PDA, todas nos Estados Unidos: 2012 *PDA Annual Meeting* (Phoenix, Arizona); 2012 *PDA FDA Joint Regulatory Conference* (Baltimore, Maryland); 2013 *PDA Annual Meeting* (Orlando, Flórida) e 2014 *PDA Annual Meeting* (San Antonio, Texas).

Importante mencionar que, durante os intervalos da programação dos congressos, ocorria uma feira em que fornecedores apresentavam seus produtos e serviços, dentre os quais havia diversas empresas prestadoras de serviços de manufatura, pesquisa e desenvolvimento, e de análises laboratoriais, o que possibilitou a ampliação do

²⁷ Fundada nos Estados Unidos em 1946 como uma organização sem fins lucrativos, PDA hoje conta com mais de 9.500 membros ao redor do mundo, incluindo profissionais da indústria farmacêutica, fornecedores, acadêmicos e autoridades regulatórias. A associação promove conferências, reuniões e cursos, e publica documentos técnicos elaborados por seus membros e suas comunidades de prática, que servem como referência para o setor, complementando, inclusive, os guias regulatórios em termos de melhores práticas (PDA, 2015).

conhecimento sobre esse mercado. No Apêndice 2 é apresentado um quadro que consolida as atividades (plenárias, sessões, estudos de caso e palestras) que trataram da contratação de produção durante as quatro conferências. Importante destacar que os palestrantes e debatedores são profissionais que ocupam posições estratégicas na indústria, além de pessoal do FDA, o que ratifica a pertinência e o alcance da discussão. O conteúdo das apresentações assistidas e as anotações pessoais, relevantes para discussão nesta pesquisa, foram incorporados no capítulo V.

IV.2. Pesquisa integrada preliminar

Durante a trajetória de doutorado, a fim de compreender melhor a dinâmica atual do setor farmacêutico, especificamente no seu processo de desverticalização, um protocolo de pesquisa foi elaborado de forma integrada e aplicado em conjunto com outros dois alunos de doutorado do Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção da COPPE/UFRJ, cujos objetos de pesquisa se inserem nesse mesmo contexto²⁸. O propósito era compreender, sob a perspectiva de atores inseridos neste ambiente, se e como o movimento de desverticalização está acontecendo. Para tanto, foi aplicado um questionário, conforme Apêndice 3, e foram realizadas entrevistas abertas, o que aconteceu nos meses de fevereiro e março de 2014.

Esta pesquisa integrada foi apresentada no XXXIV Encontro Nacional de Engenharia de Produção – Enegep, em 2014, e publicada nos anais do evento com o título “Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor” (BELART *et al.*, 2014), sendo esta a referência para os dados discutidos no presente capítulo.

IV.2.a. Protocolo de pesquisa

O objetivo do questionário foi explorar as seguintes questões centrais: (i) o setor farmacêutico está se desverticalizando?; (ii) como este movimento acontece?; (iii) quais as motivações de uma organização para se desverticalizar?

²⁸ Os autores da pesquisa, alunos de doutorado e servidores lotados em Bio-Manguinhos/Fiocruz, são Marília Stella Vaz Costa Belart, Claudia Maria Dias e Felipe Rodrigues da Silva, orientados pelo professor Heitor Mansur Caulliraux, com a colaboração do professor Adriano Proença.

Para tanto, foram desenvolvidas onze perguntas e foi empregada uma escala Likert com cinco níveis: concordo totalmente, concordo parcialmente, não sei, discordo parcialmente, discordo totalmente. O primeiro bloco de perguntas, apresentado no Quadro 5, pretendia captar a concordância dos participantes quanto à ocorrência ou não de desverticalização do setor farmacêutico em alguns de seus processos mais importantes (pesquisa e desenvolvimento – P&D, estudos pré-clínicos e clínicos, produção e assuntos de qualidade²⁹).

Quadro 5: Perguntas do questionário da pesquisa integrada: primeiro bloco

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO
O setor farmacêutico está desverticalizando operações de P&D?
O setor farmacêutico está desverticalizando estudos pré-clínicos e clínicos?
O setor farmacêutico está desverticalizando operações de produção?
O setor farmacêutico está desverticalizando operações de assuntos de qualidade?

O segundo bloco de questões, por sua vez, visava apreender as percepções quanto à motivação das organizações do setor para realizar a desverticalização. Este outro conjunto é exibido no Quadro 6.

Quadro 6: Perguntas do questionário da pesquisa integrada: segundo bloco

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

MOTIVAÇÃO PARA DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>custo</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>velocidade</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>flexibilidade operacional</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>qualidade</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>pontualidade de entrega</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>incorporação de inovações</u> ?
O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>relação à sua estratégia de longo prazo</u> ?

O questionário foi entregue ao participante e lido em conjunto com os pesquisadores. À leitura sucedeu-se uma entrevista, na qual o participante foi solicitado a discorrer livremente sobre o tema, expondo suas percepções.

²⁹ No âmbito deste questionário, entendem-se como “assuntos de qualidade” as atividades de controle de qualidade, garantia da qualidade, assuntos regulatórios e validação.

IV.2.b. Participantes da pesquisa

No intuito de incluir experiências e visões diversificadas sobre o assunto, buscando uma abordagem multidisciplinar, foram incluídos entrevistados com atuação em diversas áreas do ciclo de vida do produto farmacêutico. Como se pretendia explorar o assunto na perspectiva da estratégia de operações, somente profissionais ocupantes de posições de gestão (gerência, direção ou conselho) foram entrevistados. Todos os participantes são empregados de Bio-Manguinhos, indústria escolhida em função da facilidade de acesso às pessoas atuantes no nível hierárquico de interesse, decorrente do fato de os pesquisadores serem também gestores nessa organização³⁰. O Quadro 7 exhibe as funções dos entrevistados.

Quadro 7: Funções dos entrevistados

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

FUNÇÃO	NÚMERO DE ENTREVISTADOS
Diretor	1
Vice-diretor de Produção	1
Vice-diretor de P&D	1
Conselheiro	1
Gerente de Projeto de Transferência de Tecnologia	2
Gerente de Novos Negócios	1
Gerente de Projeto de Novo Site	2
Gerente de P&D	3
Gerente de Engenharia Industrial	1
Gerente de Produção	2

IV.2.c. Resultados e análise dos dados

Foram realizadas quinze entrevistas individuais e, dentre estes participantes, doze devolveram o questionário preenchido. As respostas ao questionário foram consolidadas, conforme distribuição na escala Likert, e organizadas nos gráficos apresentados a seguir. Algumas questões não foram respondidas (deixadas em branco) por algum entrevistado e, por isso, nem todos os gráficos totalizam doze respostas.

³⁰ Os pesquisadores não foram incluídos como entrevistados na pesquisa.

Quanto à ocorrência da desverticalização de operações de P&D, onze dos doze respondentes concordam total ou parcialmente que esse movimento está realmente acontecendo (Figura 8).

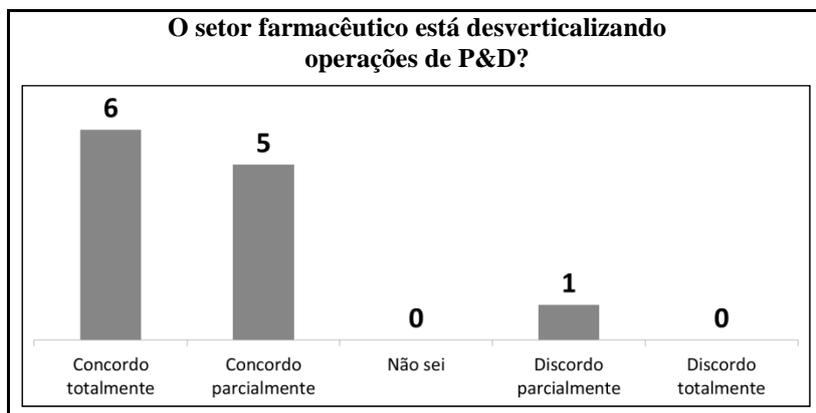


Figura 8: Desverticalização de operações de P&D

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Também onze respondentes manifestam concordância quanto à desverticalização dos estudos pré-clínicos e clínicos, sendo que há neste caso ainda maior ocorrência de respostas **concordo totalmente** (Figura 9).

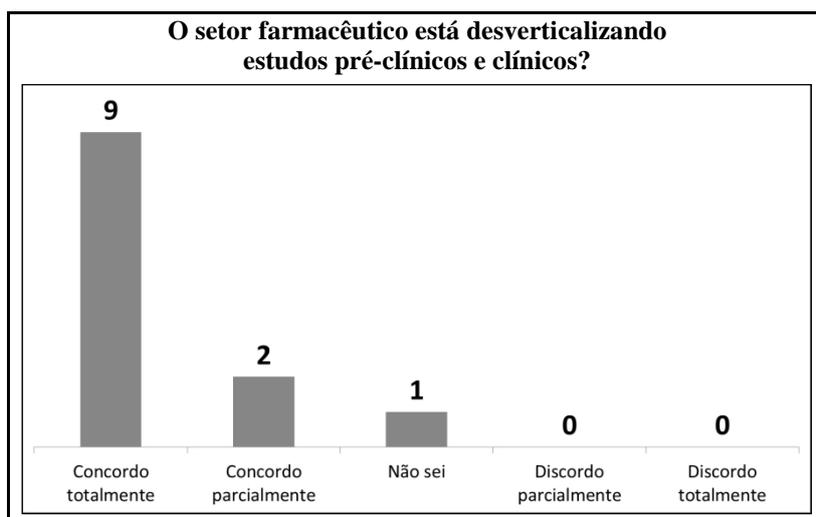


Figura 9: Desverticalização de estudos pré-clínicos e clínicos

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

No que diz respeito às atividades de produção, nove participantes afirmam que há desverticalização dessas operações (Figura 10).

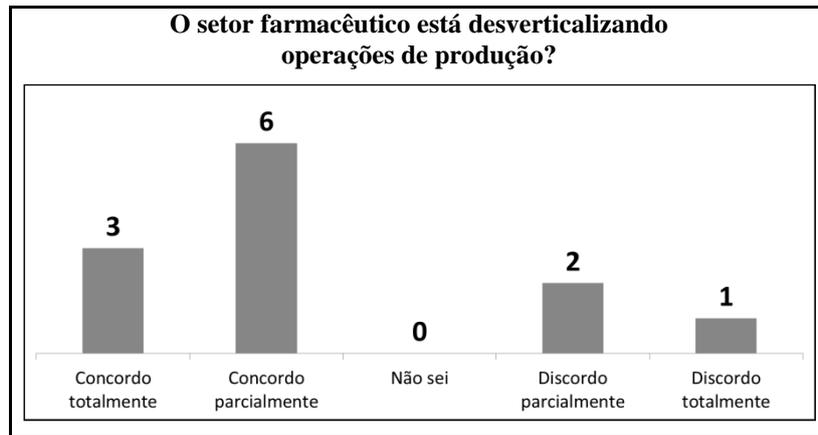


Figura 10: Desverticalização de operações de produção

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Um número menor, sete respondentes, assinala que operações relacionadas a assuntos de qualidade (atividades de controle de qualidade, garantia da qualidade, assuntos regulatórios e validação) estão sendo desverticalizadas (Figura 11).

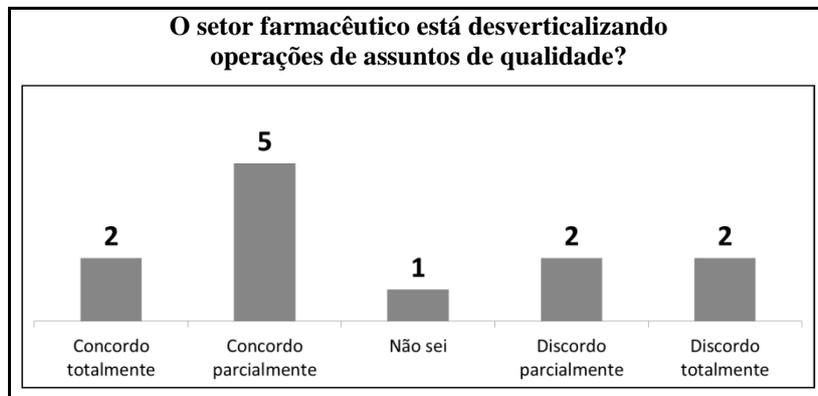


Figura 11: Desverticalização de operações de assuntos de qualidade

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Consolidando as respostas às quatro perguntas do primeiro bloco, somando a quantidade de **concordo totalmente** e **concordo parcialmente**, chega-se aos seguintes números: 92% concordam em certo grau que as operações de P&D e estudos pré-clínicos e clínicos estão acontecendo de forma desverticalizada; 75% observam esse movimento no processo de produção e 58% nas atividades de assuntos de qualidade (Figura 12).

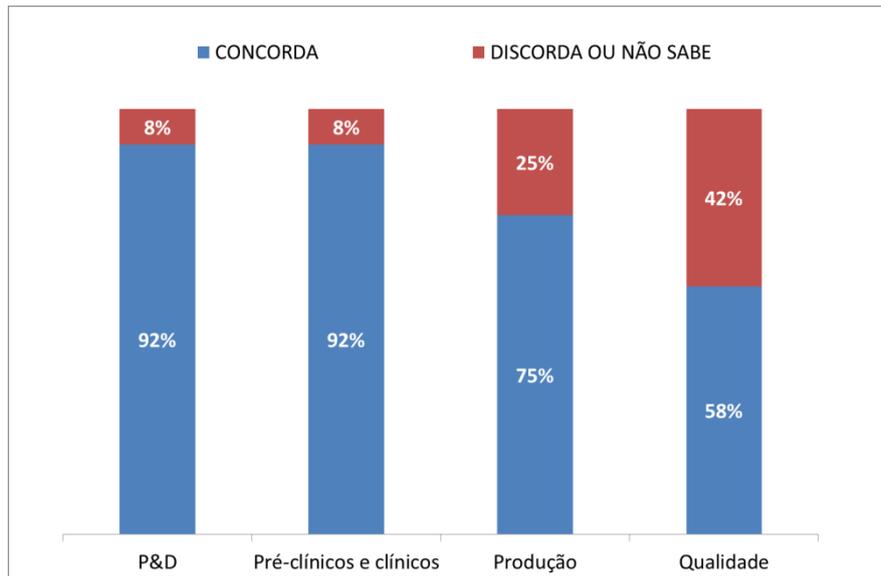


Figura 12: Desverticalização: concordância (%) por operação

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Quanto ao entendimento da motivação das organizações do setor para realizar a desverticalização, os doze respondentes concordam total ou parcialmente que custo é uma vantagem competitiva perseguida pelas organizações que optam pela desverticalização (Figura 13).

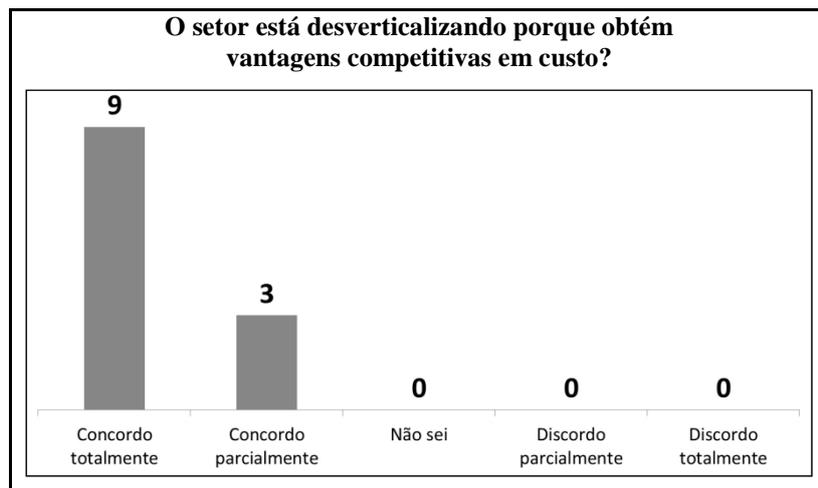


Figura 13: Vantagem competitiva em custo

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Da mesma forma, todos concordam total ou parcialmente que velocidade é um fator que motiva a decisão pela desverticalização (Figura 14).

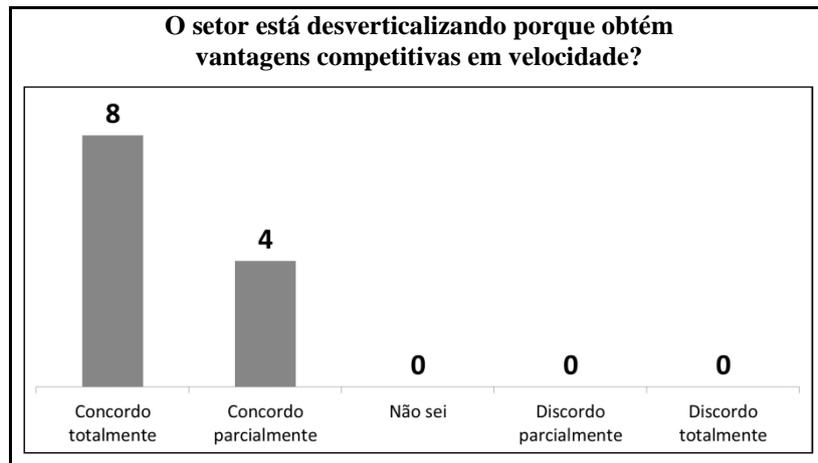


Figura 14: Vantagem competitiva em velocidade

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Flexibilidade operacional é apontada por onze participantes como razão para desverticalizar (Figura 15).

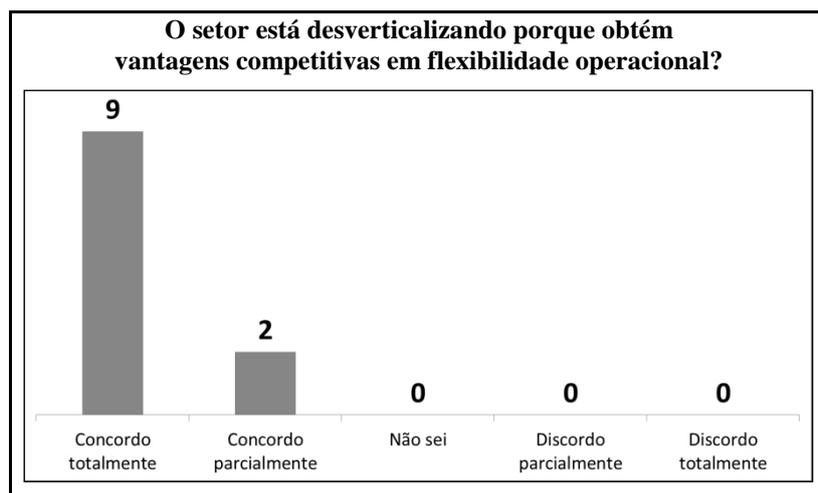


Figura 15: Vantagem competitiva em flexibilidade operacional

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

A qualidade, por sua vez, é percebida como vantagem por metade dos respondentes, (Figura 16).

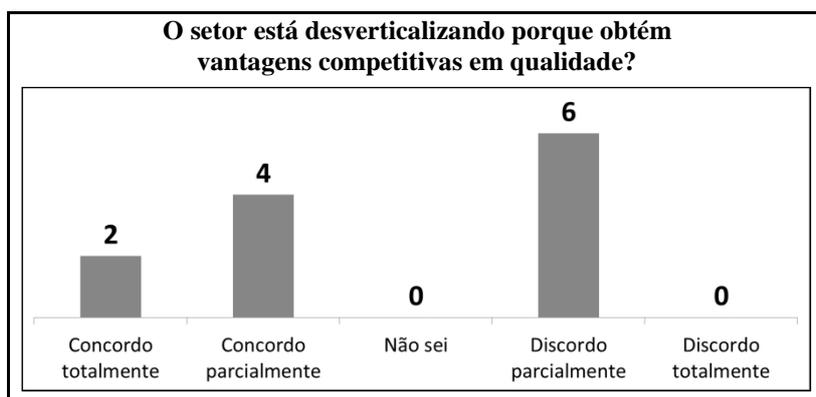


Figura 16: Vantagem competitiva em qualidade

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Oito respondentes concordam em algum grau que a pontualidade de entrega é uma vantagem competitiva buscada quando se decide desverticalizar (Figura 17).

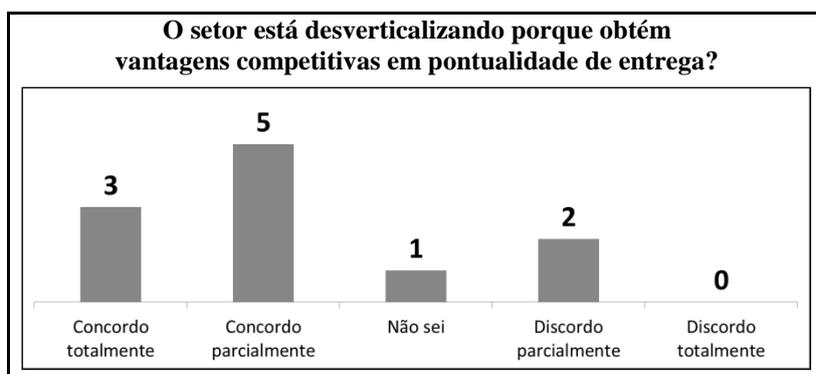


Figura 17: Vantagem competitiva em pontualidade de entrega

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Quanto à incorporação de inovações, esta é percebida como motivação para desverticalizar por sete respondentes (Figura 18).



Figura 18: Vantagem competitiva em incorporação de inovações

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Enfim, dez respondentes apontam que as organizações buscam vantagens competitivas em relação à estratégia de longo prazo quando optam por desverticalização (Figura 19).

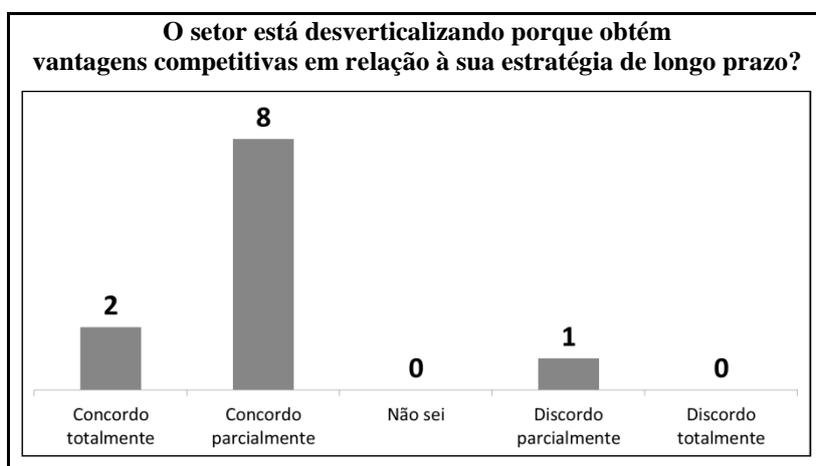


Figura 19: Vantagem competitiva em relação à sua estratégia de longo prazo

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

Consolidando as respostas às sete questões do segundo bloco, somando a quantidade de respostas **concordo totalmente** e **concordo parcialmente**, chega-se aos seguintes números: 100% dos respondentes concordam em certo grau que custo, velocidade e flexibilidade operacional são vantagens competitivas que as organizações buscam quando decidem pela desverticalização, 91% veem a estratégia de longo prazo como fator motivacional, enquanto pontualidade de entrega, incorporação de inovações e qualidade são apontadas por 73, 64 e 50%, respectivamente (Figura 20).

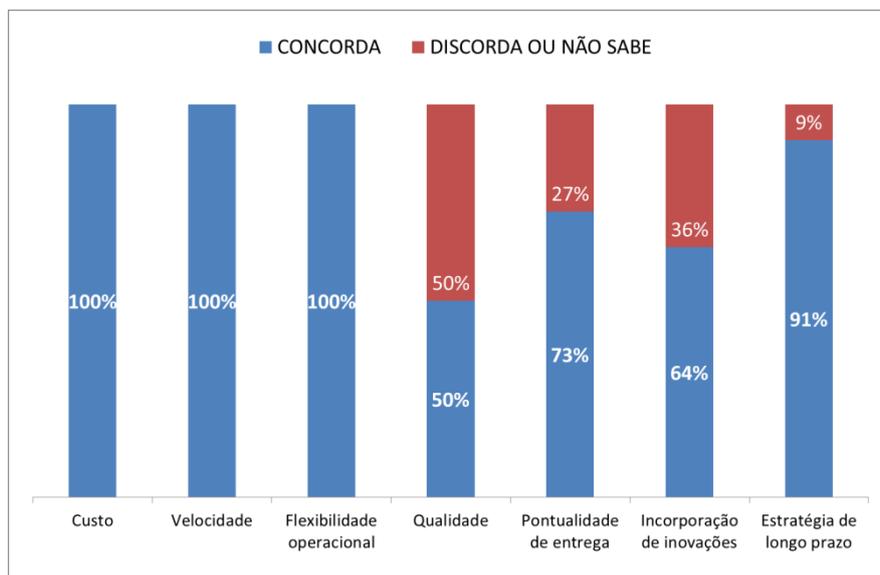


Figura 20: Vantagem competitiva: concordância (%) por fator motivacional

Fonte: elaboração própria baseada em BELART *et al.* (2014)

As percepções dos gestores captadas nas entrevistas não foram transcritas ou formalizadas na publicação, mas foram extremamente úteis para os pesquisadores expandirem seu conhecimento do assunto, fomentando buscas posteriores sobre pontos destacados pelos profissionais entrevistados e enriquecendo a visão sobre o panorama atual do setor farmacêutico.

IV.2.d. Conclusões da pesquisa integrada

A pesquisa preliminar atingiu o objetivo esperado, isto é, respondeu às questões que se pretendia explorar. Os resultados indicam que os participantes, gestores de uma indústria pública brasileira, produtora e exportadora de produtos biofarmacêuticos, atuantes em diversas áreas do ciclo de vida do produto, observam que está havendo desverticalização de importantes processos no setor, principalmente na pesquisa e no desenvolvimento e nos estudos pré-clínicos e clínicos, mas também na produção e nos assuntos de qualidade.

Esses gestores percebem que, em primeiro lugar, o custo, a velocidade e a flexibilidade operacional são vantagens competitivas que as organizações buscam quando decidem pela desverticalização. A estratégia de longo prazo também é identificada como um fator relevante, enquanto a pontualidade de entrega, a incorporação de inovações e a qualidade são apontadas em menor escala de importância.

IV.2.e. Contribuição da pesquisa integrada para a pesquisa de doutorado

Primeiramente, a pesquisa integrada ratificou a percepção de que a desverticalização é um movimento corrente no setor farmacêutico, observado também por profissionais da indústria. Desse modo, o entendimento do contexto no qual se insere a pesquisa de doutorado parece apropriado.

A discordância de metade dos entrevistados de que a qualidade é uma razão para a organização optar pela desverticalização, a maior entre os fatores pesquisados, suscita questionamentos a respeito da qualidade dos produtos obtidos dessa forma e serve para fomentar a discussão sobre a possibilidade de aumento do risco à qualidade quando há terceirização. Para lidar com essa questão, faz sentido pensar que a organização precisa adequar seu sistema da qualidade, de forma a usufruir das vantagens competitivas decorrentes da desverticalização e de seus resultantes ganhos ao negócio, mas sem agravar os riscos à qualidade dos produtos e à segurança dos pacientes.

IV.3. Método de revisão da literatura

Unindo a experiência profissional, o conhecimento adquirido nos eventos internacionais e as percepções da pesquisa integrada preliminar foi possível avançar na definição da questão da tese, apresentada da seguinte forma: “como a desverticalização globalizada da indústria farmacêutica afeta a atuação das autoridades regulatórias levando à alteração do sistema da qualidade das organizações?”. A partir dessa questão, definiu-se a heurística para busca nas bases de dados.

Em uma busca preparatória, para validação da heurística, o termo **outsourcing** retornou resultados coerentes com o objeto estudado, parecendo, portanto, uma palavra-chave adequada em inglês para a questão da pesquisa. A fim de ampliar as possibilidades de busca, optou-se por utilizar a forma **outsourc***, que captura outras palavras (*outsource*, *outsourced*). Como o processo de *offshoring* também está sendo estudado, buscas foram realizadas com o termo **offshor***.

Os dois termos foram separadamente combinados com **pharma***, **biopharma***, **drug**, com o propósito de identificar as publicações que tratassem especificamente da indústria farmacêutica. No caso do *outsourcing*, esta heurística levou a muitos artigos sobre contratação de estudos clínicos e de atividades de pesquisa e desenvolvimento, farmacovigilância e análises de controle de qualidade, processos estes não inseridos no objeto de estudo, de acordo com a delimitação da pesquisa e, portanto, a maioria desses

documentos foi descartada na leitura inspeccional. No entanto, alguns artigos desse conjunto foram mantidos, pois se mostraram úteis para contextualização da terceirização no setor, nos diferentes estágios do ciclo de vida do produto.

Os termos **outsourc*/offshor*** foram também individualmente combinados com **quality**, pois a pesquisa se dirige a esse tópicO. No entanto, houve um grande número de resultados não relacionados ao tema, demonstrando a necessidade de refinamento, isto é, de definição de uma nova heurística, capaz de delimitar melhor a procura. Experimentou-se também a combinação dos termos com **anvisa**, mas não foram localizados documentos. Enfim, chegou-se ao racional de empregar **outsourc*/offshor*** com **pharma* / biopharma* / drug** e também **quality** para uma busca mais assertiva. O Quadro 8 mostra as heurísticas utilizadas na busca por artigos em *Journals* na base de dados *Science Direct*³¹ sobre *outsourcing*.

Quadro 8: Resultado da busca por *outsourcing* na base de dados *Science Direct*

PALAVRAS-CHAVE	CAMPOS	RESULTADO	AÇÃO	SELECIONADO
outsourc* AND pharma*	Abstract, Title, Keywords	51	leitura inspeccional	9
outsourc* AND biopharma*	Abstract, Title, Keywords	4	leitura inspeccional	1
outsourc* AND drug	Abstract, Title, Keywords	47	leitura inspeccional	2
outsourc* AND quality	Abstract, Title, Keywords	215	refinamento	-
outsourc* AND quality AND pharma*	Abstract, Title, Keywords All fields	27	leitura inspeccional	10
outsourc* AND quality AND biopharma*	Abstract, Title, Keywords All fields	4	leitura inspeccional	0
outsourc* AND quality AND drug	Abstract, Title, Keywords All fields	22	leitura inspeccional	1
ARTIGOS SELECIONADOS PARA LEITURA				23

O Quadro 9 exibe as heurísticas empregadas na busca por artigos em *Journals* na base de dados *Science Direct* sobre *offshoring*.

³¹*Science Direct*– www.sciencedirect.com/science/search

Quadro 9: Resultado da busca por *offshoring* na base de dados *Science Direct*

PALAVRAS-CHAVE	CAMPOS	RESULTADO	AÇÃO	SELECIONADO
offshor* AND pharma*	Abstract, Title, Keywords	19	leitura inspeccional	2
offshor* AND biopharma*	Abstract, Title, Keywords	1	leitura inspeccional	0
offshor* AND drug	Abstract, Title, Keywords	9	leitura inspeccional	0
offshor* AND quality	Abstract, Title, Keywords	615	refinamento	-
offshor* AND quality AND pharma*	Abstract, Title, Keywords All fields	11	leitura inspeccional	0
offshor* AND quality AND biopharma*	Abstract, Title, Keywords All fields	0	leitura inspeccional	0
offshor* AND quality AND drug	Abstract, Title, Keywords All fields	3	leitura inspeccional	0
ARTIGOS SELECIONADOS PARA LEITURA				2

Nas tabelas, a coluna RESULTADO exibe o número de artigos encontrados por meio dos critérios utilizados, a coluna AÇÃO indica a ação subsequente – leitura inspeccional³² ou refinamento da busca³³ – de acordo com a quantidade e o conteúdo das publicações localizadas – e a coluna SELECIONADO indica o número de artigos escolhidos após leitura inspeccional, já descontados os artigos repetidos entre as várias pesquisas realizadas. No final da tabela consta o número de referências lidas para a revisão da literatura³⁴.

Buscas foram realizadas também na base *Web of Science*³⁵ por **Tópico**, o que contempla os campos Título, Resumo, Palavras-chave de autor e *Keywords Plus*®. Primeiramente, empregou-se heurística com os termos **outsourc*** / **offshor*** separadamente combinados com **pharma*** / **biopharma*** / **drug**. No entanto, muitos dos artigos localizados tratavam da contratação de serviços hospitalares e, por isso, houve necessidade de refinamento da busca pela utilização do recurso de exclusão de termos (NOT), empregando simultaneamente **hospital** / **pharmacy** / **"health care"**.

³² Leitura inspeccional conforme o conceito de ADLER e VAN DOREN (2011).

³³ A busca que careceu de refinamento não é computada nos cálculos.

³⁴ Alguns artigos foram excluídos por questões de acessibilidade – periódico completo ou ano da publicação não disponível no Portal de Periódicos Capes (www.periodicos.capes.gov.br) – ou de compreensão – artigo em outras línguas que não inglês, português ou espanhol.

³⁵ *Web of Science*– apps.webofknowledge.com

Adicionou-se, ainda, o termo **quality** para maior assertividade em relação ao objeto de pesquisa. O Quadro 10 apresenta as heurísticas e os resultados numéricos das buscas para *outsourcing*.

Quadro 10: Resultado da busca por *outsourcing* na base de dados *Web of Science*

PALAVRAS-CHAVE	CAMPOS	RESULTADO	AÇÃO	SELECIONADO
outsourc* AND pharma*	Tópico	294	refinamento	-
outsourc* AND biopharma*	Tópico	37	refinamento	-
outsourc* AND drug	Tópico	199	refinamento	-
outsourc* AND quality AND pharma* NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	38	leitura inspeccional	6
outsourc* AND quality AND biopharma* NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	4	leitura inspeccional	2
outsourc* AND quality AND drug NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	29	leitura inspeccional	4
ARTIGOS SELECIONADOS PARA LEITURA				12

O Quadro 11 apresenta as heurísticas e os resultados numéricos das buscas para *offshoring* na base *Web of Science*.

Quadro 11: Resultado da busca por *offshoring* na base de dados *Web of Science*

PALAVRAS-CHAVE	CAMPOS	RESULTADO	AÇÃO	SELECIONADO
offshor* AND quality AND pharma* NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	8	leitura inspeccional	1
offshor* AND quality AND biopharma* NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	0	leitura inspeccional	0
offshor* AND quality AND drug NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"	Tópico	2	leitura inspeccional	0
ARTIGOS SELECIONADOS PARA LEITURA				1

Não foi feito recorte temporal, logo as buscas realizadas incidem sobre todo o acervo das bases de dados consultadas. Diversas atualizações das buscas foram feitas ao longo da trajetória de doutorado com o objetivo de localizar novos artigos de interesse para a pesquisa. Os números mostrados nas tabelas correspondem às pesquisas realizadas na

Science Direct em 09 de setembro de 2015, e na *Web of Science* em 09 de setembro de 2015 para *outsourcing* e em 10 de setembro de 2015 para *offshoring*, para as heurísticas acima mencionadas.

Buscas foram realizadas nos bancos brasileiros de teses e dissertações, a saber: Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD³⁶ e Banco de Teses Capes³⁷. Assim como para os artigos, várias atualizações da busca foram feitas, tendo sido a última atualização realizada em 13 de setembro de 2015. Os números mostrados no Quadro 12 correspondem a essa data. Como se tratam de bancos de teses nacionais, experimentou-se novamente a heurística com o termo **anvisa**.

Quadro 12: Resultado da busca nos bancos brasileiros de teses e dissertações

BASE DE DADOS	PALAVRAS-CHAVE / CAMPO	RESULTADO	AÇÃO	SELECIONADOS
Banco de Teses Capes	Título contém terceirização Todos os campos contém qualidade	10	leitura inspeccional	0
Banco de Teses Capes	Título contém outsourcing Todos os campos contém qualidade	0	-	0
Banco de Teses Capes	Título contém offshoring Todos os campos contém qualidade	0	-	0
Banco de Teses Capes	Título contém terceirização Todos os campos contém anvisa	0	-	0
Banco de Teses Capes	Título contém outsourcing Todos os campos contém anvisa	0	-	0
Banco de Teses Capes	Título contém offshoring Todos os campos contém anvisa	0	-	0
BDTD	terceirização Título qualidade Todos os campos	29	leitura inspeccional	1
BDTD	outsourcing Título qualidade Todos os campos	4	leitura inspeccional	1
BDTD	offshoring Título qualidade Todos os campos	6	leitura inspeccional	0
BDTD	terceirização Todos os campos anvisa Todos os campos	1	leitura inspeccional	1
BDTD	outsourcing Todos os campos anvisa Todos os campos	2	leitura inspeccional	0
BDTD	offshoring Todos os campos anvisa Todos os campos	0	-	0
TESES/DISSERTAÇÕES SELECIONADAS PARA LEITURA				3

³⁶ Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – btdt.ibict.br/vufind

³⁷ Banco de Teses Capes - bancodeteses.capes.gov.br

A busca foi novamente atualizada em 13 de abril de 2016 e, desta vez, utilizou-se o limite temporal de 2015 ao presente, a fim de localizar os documentos publicados após a busca anterior, mantendo as heurísticas aplicadas. Não foram encontrados novos artigos de interesse na base de dados *Science Direct*. Na base de dados *Web of Science*, por sua vez, foram localizados nove documentos novos para o critério de busca **outsourc* AND quality AND pharma* NOT hospital NOT pharmacy NOT "health care"**, dos quais três foram selecionados após leitura inspecional. Buscas foram realizadas novamente também na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e no Banco de Teses Capes, mas não houve novos achados.

Adicionalmente à busca por heurísticas, foi aplicada a lógica de Raízes e Ramos em artigos considerados de alta relevância para a pesquisa. Raízes & Ramos (R&R) consiste em seguir “os relacionamentos entre trabalhos em termos das referências que cada trabalho cita (suas raízes) e dos trabalhos que o citam (seus ramos), seguindo recursivamente para cada trabalho assim identificado” (SILVA e PROENÇA JR, 2011, p.7). O objetivo da aplicação desse recurso foi a localização de referências que podem não ter sido capturadas pelas palavras-chaves, mas que guardam relação com o tema estudado, compondo o quadro conceitual do assunto. Alguns autores foram identificados segundo essa lógica e novas publicações foram acrescentadas por meio da busca específica por esses pesquisadores. Também foram realizadas pesquisas dirigidas nos sites de instituições de interesse, como, por exemplo, Anvisa, FDA, PDA e OMS, o que adicionou diversos documentos ao acervo.

IV.4. Entrevista exploratória: indústria

Seguindo no propósito de ampliar o conhecimento a respeito do assunto, acrescentando outras percepções, foi realizada em agosto de 2015 uma entrevista com um gestor, também pesquisador, atuante em um dos parceiros tecnológicos internacionais da organização mencionada em IV.2. Este parceiro é uma empresa de biotecnologia pública cubana, que exporta seus produtos para mais de quarenta países. Esta entrevista não seguiu um protocolo rigoroso. O problema de pesquisa foi exposto ao entrevistado que pôde, em seguida, discorrer livremente sobre o assunto.

O entrevistado expôs que a sua organização estabelece parcerias com empresas locais nos países onde pretende comercializar seus produtos. O parceiro local cuida da importação e da distribuição. Quando o mercado no país para onde se quer exportar é

muito grande, a estratégia muda da exportação de produto terminado para o estabelecimento de uma unidade produtiva com um sócio local (público ou privado), para a qual se realiza a transferência da tecnologia. Nesse caso, a empresa cubana envia pessoal para ocupar posições-chave na nova organização.

O dossiê para registro sanitário é preparado pela área regulatória da empresa cubana, visando primeiramente à obtenção do registro em Cuba. No caso do estabelecimento de unidade fora da ilha, cabe à equipe da empresa cubana preparar a documentação para registro, que é posteriormente analisada pela equipe regulatória da empresa local, objetivando sua adequação aos requisitos da ARN. Muitas vezes, há necessidade de retrabalhar a documentação enviada e, até mesmo, de gerar novos dados sobre o produto para atendimento às exigências de cada ARN, o que gera atraso no lançamento do produto em um dado mercado. Portanto, a questão regulatória configura-se um fator crítico para a velocidade do ciclo de inovação.

Quando parte do produto permanece sendo processada em Cuba, a empresa cubana recebe inspeções da ARN da localidade da nova unidade. Neste caso, a equipe da empresa local vai antes a Cuba para preparar a fábrica para o recebimento da inspeção.

O entrevistado mencionou que os requerimentos regulatórios configuram uma barreira técnica para a inserção no mercado europeu de produtos desenvolvidos fora desse continente. As multinacionais europeias, em geral, registram primeiro seu produto na Europa e esse registro é normalmente aceito por outras autoridades regulatórias. As empresas com origem externa ao continente são submetidas ao processo completo de submissão de registro, ainda que detenham esta autorização no seu país de origem.

Conforme destacado pelo entrevistado, o modelo de negócio da organização está submetido às dificuldades relacionadas à falta de harmonização internacional dos requisitos regulatórios, tanto no registro como nas inspeções.

IV.4.a. Contribuição da entrevista para a pesquisa de doutorado

Nesta entrevista, pôde-se examinar um caso de empresa que se encaixa no contexto estudado de desverticalização globalizada. A sua estratégia não foi o *outsourcing*, mas o *offshoring* por meio do estabelecimento de novas empresas com sócios locais. A problemática do atendimento a diversos requisitos regulatórios foi destacada pelo entrevistado, corroborando as percepções prévias da pesquisa.

Valiosa contribuição foi assimilada quanto à forma como a organização lida com essa complexidade quando o entrevistado explicou que a empresa cubana envia seu pessoal para ocupar posições-chave na nova empresa. Isto seguramente melhora a comunicação entre a organização de origem e a unidade local, fomentando tanto a disseminação e a gestão do conhecimento, como o alinhamento ao sistema da qualidade da empresa-mãe. Quanto ao atendimento de requisitos regulatórios de várias ARN, a estratégia de contratar profissionais do país facilita a assimilação dos requerimentos e a adequação da documentação de registro, bem como o preparo para recebimento das inspeções.

IV.5. Entrevista exploratória: Anvisa

Buscando avançar no entendimento do assunto sob a ótica do regulador, foi realizada em setembro de 2015 uma entrevista com uma pessoa chave da Anvisa, servidor efetivo da Anvisa, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, que ocupava cargo de alta gestão na agência na área de inspeção sanitária à época da entrevista. Esta entrevista também não seguiu um protocolo rigoroso. O problema de pesquisa foi apresentado ao entrevistado e seguiu-se uma entrevista focalizada sobre o assunto.

O entrevistado mencionou que a Anvisa brevemente publicará um documento que substituirá a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 25/2007³⁸, que trata da terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, consolidado após o resultado da consulta pública realizada. Atualmente, conforme a regulamentação em vigor, a empresa contratante realiza peticionamento à agência quando realiza contrato de terceirização. O novo documento prevê que, no momento do registro do produto, a empresa solicitante já informe quais organizações atuarão como prestadoras de serviços de produção ou de análises de controle de qualidade.

O entrevistado destacou que o número de inspeções internacionais em empresas prestadoras de serviços de manufatura vem aumentando. Mencionou também que o procedimento de planejamento de inspeções³⁹ já considera que o estabelecimento inspecionado atue como prestador de serviços de fabricação e atribui a essas unidades maior risco do que para as unidades que fabricam somente seus próprios produtos. O entrevistado explicou que esse maior risco se deve, dentre outros fatores, a maior

³⁸ RDC N° 25, de 29 de março de 2007 (BRASIL, 2007).

³⁹ POP-O-SNVS-015 - Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado (ANVISA, 2014).

probabilidade de contaminação cruzada, visto que a empresa lida com produtos de diversas naturezas, o que dificulta a validação de limpeza, sendo comum a definição equivocada do pior caso para validação, dada a complexidade e a frequente inserção de novos produtos. O risco resultante, calculado pelo procedimento, serve para determinar a frequência de inspeção.

Quando perguntado se a agência dispõe de resultados das inspeções tabulados entre unidades terceiristas e unidades que fabricam somente produtos próprios, o entrevistado informou que a agência não consolida os resultados dessa forma e, portanto, estes dados não estão disponíveis e a obtenção dessa informação requereria a consulta de relatório a relatório de inspeção.

IV.5.a. Contribuição da entrevista para a pesquisa de doutorado

Nesta entrevista foi possível ratificar que a Anvisa está percebendo e acompanhando os movimentos do setor, no que tange ao aumento da contratação de empresas para realização de etapas de produção. As considerações do entrevistado validaram a percepção de que a agência está reagindo à dinâmica do ambiente de negócio, especificamente ao movimento de desverticalização do setor farmacêutico, alterando sua atuação, seus requisitos e regulamentos. Estas observações corroboram que a discussão do objeto de estudo é relevante também para a autoridade regulatória e que o encaminhamento da pesquisa se mostra coerente com as percepções do regulador.

Importante comentar a decisão da agência de vincular as informações sobre terceiristas ao registro do produto. Esta medida reduz a flexibilidade das contratações, uma vez que as empresas terão que solicitar alteração do registro para modificar provedores de serviços de manufatura. Tal situação requererá da empresa detentora do registro maior planejamento em termos de sua estratégia de contratações em um ampliado horizonte de tempo. Além disso, caso esse processo de alteração para mudança de contratada seja burocrático ou moroso, pode haver aumento do poder de barganha da contratada sobre a contratante, haja vista a dificuldade de substituição do fornecedor. Possivelmente, uma alternativa seja a definição de mais de uma terceirista, para reduzir o risco de dependência de fornecedor único.

V. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo é dedicado à pesquisa bibliográfica, que inclui a revisão da literatura, a qual reúne os principais conteúdos assimilados dos textos selecionados conforme método apresentado em IV.3, e também incorpora os materiais e as anotações das apresentações assistidas nos eventos internacionais, conforme mencionado em IV.1. Ademais, incluem-se textos que emergiram da interação com colegas e professores, e aqueles provenientes dos programas das disciplinas cursadas no doutorado, do cotidiano profissional e da experiência prévia, além dos frutos de pesquisas em páginas da internet e de publicações setoriais consultadas especificamente pela relação com o objeto de estudo. O conteúdo desses materiais é mesclado com comentários e ponderações próprios buscando expandir o conhecimento da área com reflexões e ilações pertinentes.

Este capítulo se distribui em três tópicos: o primeiro sobre a regulação sanitária, abordando a constituição da agência regulatória brasileira, o segundo sobre a evolução do conceito de qualidade farmacêutica e o terceiro sobre *outsourcing* e *offshoring* na indústria farmacêutica, abarcando considerações sobre riscos no âmbito da qualidade.

V.1. Regulação sanitária

O termo regulação designa uma forma de intervenção do Estado na economia para mitigar imperfeições do mercado, a fim de melhorar o funcionamento de determinados setores, cuja finalidade pode ser compreendida sob três diferentes perspectivas: econômica, social e administrativa. A regulação econômica interfere nas decisões do mercado, tais como preços, concorrência, entrada ou saída de novas empresas, e o principal propósito é facilitar, limitar ou intensificar os fluxos e as trocas de mercado. Na dimensão social, a regulação intervém na provisão de bens públicos e na proteção dos interesses públicos, tais como saúde, segurança e meio ambiente. Do ponto de vista administrativo, por sua vez, a regulação corresponde aos trâmites burocráticos e formalidades por meio dos quais os governos coletam informações e interferem em decisões econômicas individuais (SILVA, 2009).

Para SILVA (2009, p.219), “a regulação pode ser compreendida como o modo peculiar de atuação de que o Estado se utiliza para impedir que os comportamentos em determinado ambiente (setor econômico ou social) variem além de certos limites

preestabelecidos pela sociedade. A intenção é garantir o adequado funcionamento do mercado na perspectiva de alcançar a máxima eficiência na busca pelo bem-estar social, valendo-se, para tanto, de arquiteturas, mecanismos, instrumentos e desenhos institucionais capazes de estabelecer e induzir determinados padrões de comportamento, detectar variações e corrigir eventuais desvios, segundo as características, singularidades e necessidades de cada setor”.

Algumas características econômicas do mercado farmacêutico justificam a necessidade e a importância da forte regulação nessa indústria. Primeiramente, há a essencialidade do produto e a decorrente inelasticidade da demanda, visto que os clientes (pacientes ou sistemas públicos de saúde) tendem a manter a compra do produto, ainda que haja variações de preço, por se tratar de uma questão de saúde (individual ou pública). Em segundo lugar, observa-se a significativa assimetria de informação decorrente do fato de o comprador não ser capaz de decidir pela compra, por se tratar de uma indústria intensivamente baseada em ciência, além da existência de efeitos da propaganda e da influência dos incentivos à classe médica (patrocínio de congressos, distribuição de amostras grátis e brindes). Em terceiro lugar, existem as externalidades relacionadas aos riscos e danos à saúde que podem decorrer de problemas na fabricação (por negligência, imperícia, imprudência, ineficiência ou intenção), aos quais se somam eventos adversos desconhecidos, não informados no registro do produto e previstos em bula, que podem ser descobertos por farmacovigilância (SILVA, 2009). Além dessas razões para a regulação, a OMS inclui o uso impróprio de medicamentos, tais como antibióticos, que pode ter sérias implicações para a saúde individual e pública, e o fato de que pacientes desesperados podem comprar medicamentos ineficazes ou até tóxicos (WHO, 2003).

No âmbito da vigilância sanitária, a regulação consiste da forma de intervenção do Estado para impossibilitar que danos ou riscos à saúde da população sejam causados por comportamentos do sistema produtivo, o que procura garantir o funcionamento adequado do mercado, conferindo previsibilidade, transparência e estabilidade, fornecendo um ambiente seguro para a população e propício ao desenvolvimento social e econômico (SILVA, 2009). Assim sendo, a regulação sanitária desempenha função mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos, ou seja, atua como uma instância de mediação entre a produção de bens e serviços e a saúde da população, cabendo-lhe avaliar os riscos e executar as ações necessárias para prevenir, minimizar e eliminar riscos à saúde, bem como estabelecer regulamentos técnico-sanitários e fazer

cumpri-los, assim como as normas jurídicas, que definem as regras para os comportamentos relativos aos objetos sob vigilância (COSTA, 2009).

Segundo COSTA (2009, p.16), “as regras acompanham o desenvolvimento científico e tecnológico – que é desigual entre os países – e a organização do poder e os interesses – que, por seu lado, têm formas e graus diferenciados nas sociedades e entre os países”. Dessa forma, os modelos da vigilância sanitária estão conectados aos processos sociais e ao desenvolvimento econômico, científico e tecnológico nos diferentes países. Por isso, as atividades de regulação de medicamentos variam também de nação para nação em escopo e implementação, mas geralmente incluem o licenciamento de fabricação, importação, exportação, distribuição, promoção e publicidade de medicamentos; a avaliação de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, e a emissão de autorização de comercialização (registro do medicamento); a inspeção e a fiscalização dos fabricantes, importadores e distribuidores de medicamentos; o controle e monitoramento da qualidade dos medicamentos no mercado; o controle da promoção e da publicidade de medicamentos; o monitoramento de reações adversas aos medicamentos; e o fornecimento de informações independentes sobre medicamentos aos profissionais e ao público (COSTA, 2009; WHO, 2013).

Na legislação brasileira, entende-se por vigilância sanitária:

um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Estas ações compõem no país o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS, que é executado por instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que desempenham atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área (BRASIL, 1999). Segundo SOUZA (2007), o papel do Estado de regulação e controle de medicamentos, por meio da vigilância sanitária, se inicia na etapa de desenvolvimento do fármaco e prossegue até a farmacovigilância, o que ocorre no Brasil nos diversos espaços institucionais que compõem o SNVS, conforme ilustrado na Figura 21.

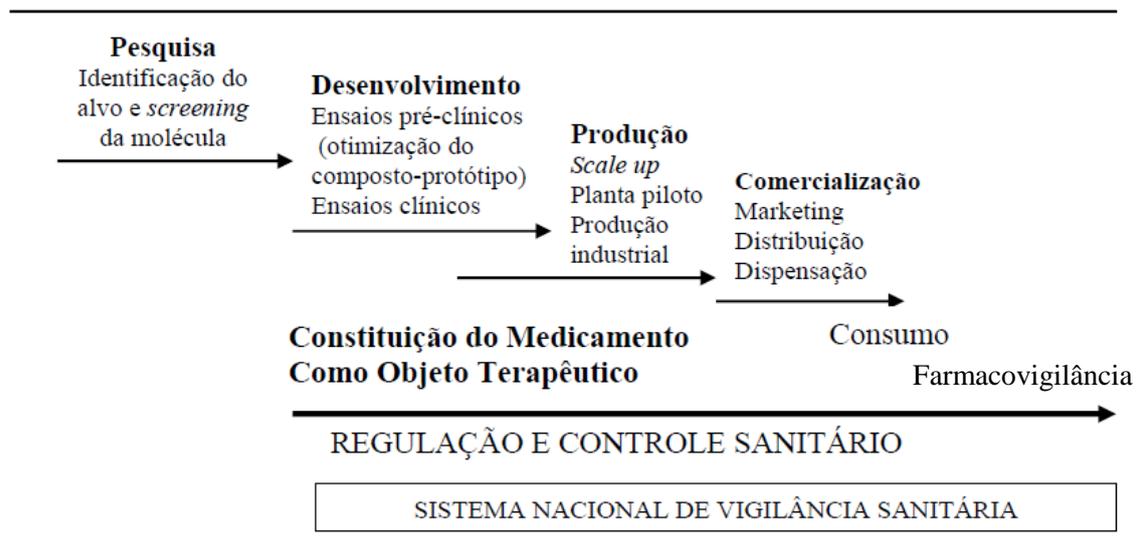


Figura 21: Atuação do SNVS no controle de medicamentos

Fonte: SOUZA (2007)

No âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, a competência da União é exercida de forma compartilhada pelo Ministério da Saúde – MS, pela Anvisa e pelos demais órgãos e entidades do Poder Executivo Federal, cujas áreas de atuação se relacionem com o sistema. Cabe à União:

- I - definir a política nacional de vigilância sanitária;
- II - definir o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária;
- III - normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde;
- IV - exercer a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras, podendo essa atribuição ser supletivamente exercida pelos Estados, pelo Distrito Federal e pelos Municípios;
- V - acompanhar e coordenar as ações estaduais, distrital e municipais de vigilância sanitária;
- VI - prestar cooperação técnica e financeira aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios;
- VII - atuar em circunstâncias especiais de risco à saúde; e
- VIII - manter sistema de informações em vigilância sanitária, em cooperação com os Estados, o Distrito Federal e os Municípios (BRASIL, 1999).

O Ministério é responsável pela formulação, pelo acompanhamento e pela avaliação da política nacional de vigilância sanitária e das diretrizes gerais do sistema, enquanto a agência compete proceder à implementação e à execução do disposto nos itens de II a VII acima. Em linhas gerais, cabe à Anvisa regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública (BRASIL, 1999).

V.1.a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Instituída pela Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, a Anvisa é uma autarquia sob regime especial, caracterizada por independência administrativa, estabilidade dos dirigentes durante o mandato e autonomia financeira, sendo vinculada ao MS e integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. A agência tem como campo de atuação todos os setores da economia relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira e sua competência abrange a regulação sanitária e a regulação econômica do mercado, sendo responsável pela coordenação do SNVS, de forma integrada com outros órgãos públicos (ANVISA, 2015a; BRASIL, 1999).

As origens do desenho institucional da Anvisa estão relacionadas à evolução político-organizacional do campo da saúde ao longo dos anos, desde a criação do Ministério da Saúde, em 1953. Na Reforma Administrativa Federal, que foi consolidada pelo Decreto-Lei Nº 200, de 25 de fevereiro de 1967, o MS ficou responsável pelas ações de vigilância sanitária de fronteiras e de portos marítimos, fluviais e aéreos, e pelo controle de drogas, medicamentos e alimentos. Posteriormente, mudanças foram promovidas pelo Presidente-general Ernesto Geisel entre 1976 e 1977, e o Ministério foi reestruturado, criando-se a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária em substituição à Secretaria Nacional de Saúde, posteriormente transformada em Secretaria de Vigilância Sanitária, sendo esta sucedida pela Anvisa em 1999 (BRASIL, 1967; SILVA, 2009).

De forma detalhada e quanto às suas atribuições específicas, a Anvisa é responsável por (i) coordenar o SNVS; (ii) fomentar e realizar estudos e pesquisas; (iii) estabelecer normas, propor, acompanhar e executar políticas, diretrizes e ações de vigilância sanitária; (iv) estabelecer normas e padrões sobre limites de contaminantes, resíduos tóxicos, desinfetantes, metais pesados e outros que envolvam risco à saúde; (v) intervir, temporariamente, na administração de entidades produtoras que sejam financiadas, subsidiadas ou mantidas com recursos públicos, assim como nos prestadores de serviços e ou produtores exclusivos ou estratégicos para o abastecimento do mercado nacional; (vi) administrar e arrecadar a taxa de fiscalização de vigilância sanitária; (vii) autorizar o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição e importação dos produtos e de comercialização de medicamentos; (viii) anuir com importação e exportação de produtos; (ix) conceder registros de produtos; (x) conceder e cancelar o certificado de cumprimento de Boas Práticas de Fabricação; (xi) interditar, como medida de vigilância

sanitária, os locais de fabricação, controle, importação, armazenamento, distribuição e venda de produtos e de prestação de serviços relativos à saúde, em caso de violação da legislação ou de risco à saúde; (xii) proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação ou de risco à saúde; (xiii) cancelar a autorização, inclusive a especial, de funcionamento de empresas, em caso de violação da legislação ou de risco à saúde; (xiv) coordenar as ações de vigilância sanitária de todos os laboratórios que compõem a rede oficial de laboratórios de controle de qualidade em saúde; (xv) estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica; (xvi) promover a revisão e a atualização periódica da Farmacopeia Brasileira; (xvii) manter sistema de informação contínuo e permanente para integrar suas atividades com as demais ações de saúde, com prioridade para as ações de vigilância epidemiológica e assistência ambulatorial e hospitalar; (xviii) monitorar e auditar os órgãos e entidades estaduais, distritais e municipais que integram o SNVS, incluindo-se os laboratórios oficiais de controle de qualidade em saúde; (xix) coordenar e executar o controle da qualidade de bens e de produtos, por meio de análises previstas na legislação sanitária ou de programas especiais de monitoramento da qualidade em saúde; (xx) fomentar o desenvolvimento de recursos humanos para o sistema e a cooperação técnico-científica nacional e internacional; (xxi) autuar e aplicar as penalidades previstas em lei; (xxii) monitorar a evolução dos preços de medicamentos, equipamentos, componentes, insumos e serviços de saúde; (xxiii) controlar, fiscalizar e acompanhar, sob o prisma da legislação sanitária, a propaganda e publicidade de produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária; (xxxiv) definir os locais de entrada e saída de entorpecentes, psicotrópicos e precursores no país, ouvidos os órgãos relacionados (BRASIL, 1999).

No Anexo 1 são listados os produtos e serviços submetidos à regulamentação, ao controle e à fiscalização por parte da Anvisa, visto que envolvem risco à saúde pública. Em resumo, a agência atua desde o registro de produtos antes de serem industrializados, comercializados ou entregues ao consumidor, incluindo a realização de inspeções e também atividades posteriores à comercialização e ao uso dos produtos, tais como monitoramento, fiscalização e atendimento de denúncias, e está presente em portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados, executando o controle sanitário de instalações, serviços e meios de transporte, da importação, da exportação e da

circulação de matérias-primas e mercadorias sujeitas à vigilância sanitária e atuando na proteção à saúde do viajante (ANVISA, 2015b).

A independência administrativa da Anvisa é caracterizada pela ausência de subordinação hierárquica ao Ministério da Saúde. Dessa forma, a própria agência delibera como última instância administrativa sobre assuntos e atos praticados no âmbito de sua competência legal, sem interferência do ministério. O comando do órgão cabe a uma Diretoria Colegiada, composta pelo Diretor-Presidente e por até outros quatro membros, brasileiros indicados e nomeados pelo Presidente da República, previamente aprovados pelo Senado Federal, para mandato de três anos, admitida uma única recondução. A exoneração imotivada dos diretores é admitida apenas quando realizada nos quatro meses iniciais do mandato, findos os quais se garante pleno e integral exercício, exceto em casos de improbidade administrativa, de condenação penal transitada em julgado e de descumprimento injustificado do contrato de gestão, caracterizando a estabilidade dos dirigentes (SILVA, 2009; BRASIL, 1999).

O contrato de gestão é um instrumento previsto na Constituição Federal de 1988 e serve para fixar metas de desempenho, sendo firmado entre os gestores da administração direta e indireta e o poder público. De acordo com a sua lei de criação, no caso da Anvisa, o contrato é firmado com o Ministério da Saúde, tendo por objeto a pactuação de indicadores e metas, constantes em um plano de trabalho, o que possibilita a obtenção de resultados mensuráveis da vigilância sanitária. Esta articulação entre a Anvisa e o MS possibilita a supervisão do órgão pelo ministério e promove também um alinhamento à Política Nacional de Saúde (ANVISA, 2015c).

Anualmente, a agência divulga o seu Relatório de Gestão, que tem por objetivo apresentar a análise do seu desempenho institucional e operacional, conforme normativas do Tribunal de Contas da União – TCU e da Controladoria-Geral da União – CGU, formalizando e organizando os dados que servem para avaliar sua atuação frente ao Contrato de Gestão, além de outras obrigações que a agência deve desempenhar conforme sua lei de criação (ANVISA, 2015b). A consequência do descumprimento injustificado do Contrato de Gestão é a exoneração dos dirigentes, pelo Presidente da República, mediante solicitação do Ministro da Saúde (ANVISA, 2015c).

O Contrato de Gestão e o Relatório de Gestão são disponibilizados no endereço eletrônico da Anvisa e servem como instrumento de controle social de suas ações e de seus resultados pela sociedade. A agência conta com um procurador, um corregedor e um ouvidor, além de um Conselho Consultivo, composto por representantes das três

esferas de governo, dos produtores, dos comerciantes, da comunidade científica e da sociedade civil organizada. Quanto ao seu orçamento, a Anvisa dispõe de recursos do Tesouro Nacional e também de receitas próprias, provenientes da arrecadação das taxas de fiscalização e das multas resultantes de suas ações (SILVA, 2009; ANVISA, 2015b). Em 2014, a agência promoveu grande mudança em sua estrutura organizacional e publicou novo regimento interno que consolidava cinco macroprocessos, um de gestão institucional e quatro finalísticos, e criava o nível tático, com nove superintendências (ANVISA, 2015b). Em 2015 houve outra modificação do regimento e mais uma recentemente, em 03 de fevereiro de 2016, que extinguiu as superintendências e definiu o organograma atual, apresentado no Anexo 2 (BRASIL, 2015, 2016a).

No cumprimento de suas atribuições legais, a Anvisa define sua missão como “promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde, para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira” (ANVISA, 2015b, p.30). Dentro desse propósito, a visão da agência é “ser legitimada pela sociedade como uma instituição integrante do Sistema Único de Saúde, ágil, moderna e transparente, de referência nacional e internacional na regulação e no controle sanitário” (ANVISA, 2015b, p.30). Para tanto, são estabelecidos os valores, que norteiam suas ações, a saber: “ética e responsabilidade como agente público; capacidade de articulação e integração; excelência na gestão; conhecimento como fonte para a ação; transparência; e responsabilização” (ANVISA, 2015b, p.30).

As prioridades de atuação da agência são divulgadas por meio da Agenda Regulatória (AR), instrumento de gestão instituído em 2009, que apresenta, para um período, os temas que demandam a atuação da autoridade regulatória sobre seus objetos de intervenção sanitária. A AR é construída por meio de um processo que prevê momentos de participação social para a identificação dos problemas enfrentados pelos diferentes atores afetados pelas ações da Anvisa, incluindo também a participação do SNVS – representantes de vigilâncias sanitárias estaduais, distrital e municipais – e de laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária – RNLVISA⁴⁰ (ANVISA, 2016a).

⁴⁰ A RNLVISA é formada pelos vinte e sete Laboratórios Centrais de Saúde Pública, sendo um de cada estado da federação e do Distrito Federal, pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS e por cinco laboratórios municipais (ANVISA, 2016b).

V.2. Evolução da regulação e da qualidade na indústria farmacêutica

Segundo (RÄGO e SANTOSO, 2008), a regulação farmacêutica moderna teve início somente com o avanço nas ciências da vida no século XIX, especialmente nos campos da química, da fisiologia e da farmacologia, que estabeleceram uma base sólida para a pesquisa e o desenvolvimento modernos de medicamentos, tendo florescido após a Segunda Guerra Mundial. Não obstante, afirma-se que eventos trágicos acontecidos no século XX contribuíram mais para o aprimoramento da regulação do que propriamente a evolução da base de conhecimento. Em 1937, mais de cem pessoas morreram nos Estados Unidos de intoxicação causada por dietilenoglicol ingerido por conta do uso de um elixir de sulfanilamida, que empregava tal substância como solvente, sem que tivesse havido qualquer teste de segurança que respaldasse esta utilização. Este caso enfatizou a necessidade de se estabelecer a segurança dos medicamentos antes de sua comercialização, facilitando a introdução do *The Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938, quando o FDA que passou a exigir a notificação de novos medicamentos e a demonstração de sua segurança, antes da sua comercialização, o que iniciou um novo sistema de regulação de medicamentos. Este ato também autorizou as inspeções de fábricas, assunto este clarificado posteriormente em 1953 com o *Factory Inspection Amendment* que requereu do FDA o fornecimento de relatórios escritos aos fabricantes sobre as condições observadas nas inspeções (FDA, 2014; RÄGO e SANTOSO, 2008). Outra catástrofe influenciou fortemente o desenvolvimento da regulação de medicamentos: o caso da talidomida, um sedativo que foi primeiramente vendido na Alemanha Ocidental em 1956 e depois introduzido em 46 países em todo o mundo de 1958 e 1960, e que resultou em um número estimado de 10.000 bebês nascidos com deformidades. A partir deste evento, todo o sistema regulatório no Reino Unido foi remodelado, sendo iniciado um Comitê de Segurança de Drogas (*Committee on the Safety of Drugs*) em 1963, seguido por um sistema voluntário de notificação de eventos adversos (*Yellow Card Scheme*) em 1964. Nos Estados Unidos, *the Amendments to the Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act* – comumente chamados de *Kefauver-Harris Amendments*) foi aprovado pelo Congresso em 1962, requerendo do FDA a aprovação de todas as aplicações de novas drogas (*new drug application* – NDA) e, pela primeira vez, exigindo que o medicamento seja provado não somente seguro como também eficaz antes de sua comercialização, e que depois sejam relatados quaisquer eventos adversos graves. Além disso, permitiu que o FDA estabelecesse as Boas

Práticas de Fabricação para a indústria e mandatasse inspeções regulares das instalações. Em 1963, foi publicada a primeira BPF norte-americana para medicamentos – 28 FR 6385 (FDA, 2014; FDA, 2012, RÄGO e SANTOSO, 2008; PATEL e CHOTAI, 2008; IMMEL, 2002).

O primeiro texto em *draft* da OMS sobre BPF foi preparado em 1967 por um grupo de consultores a pedido da 20ª Assembleia Mundial da Saúde e foi subsequentemente submetido à 21ª Primeira Assembleia sob o título “*Draft requirements for good manufacturing practice in the manufacture and quality control of medicines and pharmaceutical specialities*”, tendo sido aceito. O texto revisado foi discutido pelo WHO *Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* em 1968 e publicado como um anexo ao seu vigésimo segundo relatório. O texto foi então reproduzido (com algumas revisões) em 1971 no Suplemento à segunda edição da Farmacopeia Internacional. Em 1969, quando a Assembleia Mundial da Saúde recomendou a primeira versão do *WHO Certification Scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce*, aceitou ao mesmo tempo o texto das BPF como parte integrante do programa. Versões revisadas tanto do *Certification Scheme* como do texto de BPF foram adotados em 1975 (WHO, 2014).

Na Europa, a Diretiva 65/65/EEC, a primeira diretiva farmacêutica da antiga *European Economic Community* – EEC, foi também introduzida a partir do desastre da talidomida. Este normativo contém disposições legislativas, regulamentares e administrativas relativas às especialidades farmacêuticas⁴¹ e determina que nenhum medicamento pode ser colocado no mercado europeu sem registro⁴² (RÄGO e SANTOSO, 2008; VALVERDE e WEISSENBERG, 2005; EEC, 1965). Muitos anos mais tarde, a Regulação EEC/2309/93, de 1993, estabeleceu a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EUROPEAN COMMISSION, 1993).

Segundo RÄGO e SANTOSO (2008), de certa forma em paralelo à harmonização em curso com a criação de um mercado comum de medicamentos na União Europeia, a necessidade de uma harmonização mais ampla foi discutida pelos representantes do Japão, da UE e dos EUA durante a *International Conference of Drug Regulatory Authorities* – ICDRA (conferência organizada pela OMS a cada dois anos), em Paris, em 1989. Tais discussões levaram à criação, em 1990, da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for*

⁴¹ *Proprietary medicinal product*

⁴² *Marketing authorization*

Human Use – ICH, uma iniciativa colaborativa entre União Europeia, Japão e EUA com observadores da OMS, *European Free Trade Association* – EFTA e Canadá.

No Brasil, a introdução das BPF se deu em 1995 por meio da Portaria 16 do Ministério da Saúde que determinava aos produtores de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo guia de BPF da OMS de 1975, sendo esta portaria anterior à criação da própria Anvisa (BRASIL, 1995). Este texto foi substituído pela RDC N° 134/2001, que, por sua vez, foi sucedida pela RDC N° 210/2003, esta a antecessora da RDC N° 17/2010, BPF de medicamentos em vigor no país (ANVISA, 2016c).

V.2.a. Boas Práticas de Fabricação

Segundo a RDC N° 17, de 16 de abril de 2010, da Anvisa, “Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro” (BRASIL, 2010). O registro de medicamento – denominado *marketing authorization, product licence, registration certificate* – é um documento legal emitido pela autoridade regulatória competente que estabelece a composição e a formulação detalhadas do produto e as especificações de seus ingredientes e do produto final, e inclui detalhes de embalagem, rotulagem e prazo de validade (WHO, 2014). O registro é um elemento essencial da regulação de produtos farmacêuticos, a qual preconiza que todos os medicamentos comercializados, distribuídos e utilizados em um país devam ser registrados pela autoridade reguladora nacional competente. A ARN avalia cientificamente os produtos, a fim de garantir que todos os produtos comercializados cumpram os critérios de segurança, eficácia e qualidade, e um conjunto de informações clínicas, incluindo indicações (RÄGO e SANTOSO, 2008). Dessa forma, quando as BPF visam a manutenção dos padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro, o objetivo é assegurar que o medicamento seja produzido conforme aprovado pela autoridade sanitária de modo a prover aos pacientes produtos de qualidade, eficácia e segurança comprovadas.

O regulamento de Boas Práticas de Fabricação estabelece os requisitos mínimos para a produção de medicamentos, padronizando a verificação realizada durante as inspeções sanitárias (BRASIL, 2010). Conforme mencionado em II.3, existem diversos regulamentos de BPF elaborados pelas diferentes ARN, visto que cada país tem autonomia para estabelecer seu próprio requerimento. O documento brasileiro em vigor

atualmente foi elaborado com base no *WHO Technical Report Series* Nº 908 de 2003 (VOGLER, 2013; BRASIL, 2010).

Segundo as Boas Práticas de Fabricação, os riscos associados à produção farmacêutica são essencialmente contaminação-cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto. A contaminação por partículas consiste na introdução indesejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte. Já a contaminação cruzada é a contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção (BRASIL, 2010). Troca ou mistura de produto são termos autoexplicativos.

V.2.b. Sistema da qualidade farmacêutico

A gestão da qualidade é um conceito amplo, que abrange todas as matérias que influenciam individual ou coletivamente a qualidade do produto e incorpora as Boas Práticas de Fabricação. Enquanto as BPF se aplicam aos estágios do ciclo de vida do produto desde a fabricação de lotes investigacionais, passando pela transferência de tecnologia até a descontinuação do produto, o SQF se estende à etapa de desenvolvimento farmacêutico, o que tende a facilitar tanto a inovação como a melhoria contínua, além de fortalecer a conexão entre as atividades de desenvolvimento do produto e de produção (EUROPEAN COMMISSION, 2012a).

Atualmente, no contexto farmacêutico, a qualidade pode ser entendida como “grau em que um conjunto de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo preenche os requisitos” (ICH, 2005, p.8). Qualquer produção farmacêutica ocasiona riscos à qualidade do produto, muitos dos quais não podem ser detectados pela realização de testes laboratoriais nos produtos acabados. Isto significa que a abordagem de *quality by testing* (QbT), utilizada por muito tempo pela indústria, a qual consiste em realizar ensaios de controle de qualidade para verificar se o produto atende às suas especificações, não garante a entrega ao paciente de um produto seguro, eficaz e de qualidade (ICH, 2009; PATEL e CHOTAI, 2008).

Como tais testes geralmente são destrutivos, isto é, tornam o material inservível após a sua execução, o paciente não consome a unidade que foi testada, porquanto as análises

são realizadas em amostras do lote. Mesmo que a amostragem seja definida de forma a incluir um número estatisticamente representativo do lote em questão, conforme as normas internacionais aplicáveis, persiste o risco de que alguma parte do lote não corresponda exatamente aos resultados dos ensaios. Esta questão é ainda mais crítica no caso de produtos estéreis, que são fabricados em ambientes controlados, com o propósito de reduzir a possibilidade de contaminação do produto por partículas e ou de natureza microbiológica. Considerando que as condições ambientais podem sofrer alterações momentâneas, afetando eventualmente apenas poucas unidades de um lote, as análises de controle de qualidade podem não identificar a falha. Desse modo, pode-se afirmar que, na indústria farmacêutica, o controle de qualidade fornece informações necessárias, mas não suficientes para a decisão quanto à liberação do produto para comercialização. Para tanto, a empresa deve dispor de um sistema da qualidade abrangente, projetado e implementado corretamente, que incorpore as BPF e o gerenciamento de riscos à qualidade (EUROPEAN COMMISSION, 2012a; WHO, 2014). “Sistema de gestão para dirigir e controlar uma empresa farmacêutica com relação à qualidade” é a definição de sistema da qualidade farmacêutico – SQF (*pharmaceutical quality system* – PQS), segundo o guia Q10 (ICH, 2008, p.14), a principal referência no assunto na atualidade. O objetivo maior do sistema da qualidade farmacêutico é a entrega consistente de produtos com os atributos de qualidade adequados, o que se atinge por meio do projeto, do planejamento, da implementação, da manutenção e da melhoria contínua adequados do próprio sistema. O SQF deve, ainda, assegurar que o conhecimento sobre produto e processo seja gerenciado ao longo de todas as fases do ciclo de vida e que seja utilizado na avaliação e no aprimoramento dos processos de uma forma baseada em ciência e risco (EUROPEAN COMMISSION, 2012a).

Atuando desde as fases iniciais do ciclo de vida do produto, o sistema da qualidade garante que os medicamentos sejam projetados e desenvolvidos de uma forma que considere os requisitos das Boas Práticas de Fabricação. Durante a fase de produção comercial, um sistema apropriadamente operante assegura que as operações de fabricação e de controle estejam claramente especificadas e as BPF adotadas, o que inclui a execução de controles necessários para produtos intermediários, de controles em processo e de validações. Além disso, o sistema visa estabelecer e manter um estado de controle por meio do desenvolvimento e da utilização de sistemas eficazes de monitoramento e de controle do desempenho do processo e da qualidade do produto, cujos resultados precisam ser considerados durante a liberação de lotes, na investigação

de desvios e também na tomada de medidas preventivas para evitar futuros desvios (EUROPEAN COMISSION, 2012a).

O conceito de SQF se estende para além das fronteiras da empresa pois pressupõe a gestão na cadeia de suprimento à montante, a fim de assegurar a qualidade de matérias-primas e materiais de embalagem por meio da seleção e do monitoramento de fornecedores e da qualidade dos materiais recebidos, e à jusante, para assegurar que os medicamentos são armazenados, distribuídos e posteriormente manipulados de modo que a qualidade seja mantida. Inclui, ainda, a gestão de atividades terceirizadas (EUROPEAN COMISSION, 2012a).

O ICH Q10 descreve um modelo de sistema da qualidade para a indústria farmacêutica, aplicável a todo o ciclo de vida do produto, conforme apresentado na Figura 22.



Figura 22: Sistema da qualidade farmacêutico segundo ICH Q10

Fonte: traduzido de ICH (2008)

A implementação do modelo Q10 visa o alcance de três objetivos principais que complementam ou melhoram as exigências regionais de BPF: (i) a realização do produto, o que significa estabelecer, implementar e manter um sistema capaz de entregar produtos com atributos de qualidade apropriados às necessidades dos pacientes, dos profissionais de saúde, das autoridades regulatórias (incluindo a conformidade aos requisitos regulatórios) e de outros clientes internos e externos; (ii) o estabelecimento e

a manutenção do estado de controle, o que consiste em desenvolver e utilizar sistemas efetivos de monitoramento e controle do desempenho do processo e da qualidade do produto; e (iii) a melhoria contínua, o que contempla identificar e implementar melhorias de qualidade do produto e de processo, redução de variabilidade, inovações e melhorias do sistema da qualidade (ICH, 2008).

Os elementos do SQF precisam operar de forma integrada e devem ser fundamentados no gerenciamento de riscos à qualidade e na gestão do conhecimento, para que seja possível tomar decisões baseadas em ciência e risco, o que requer um profundo conhecimento sobre processo e produto. O Quadro 13 apresenta os elementos do SQF segundo o ICH Q10, bem como seus objetivos.

Quadro 13: Elementos do sistema da qualidade e seus objetivos

Fonte: elaboração própria baseada em ICH (2008)

ELEMENTO	OBJETIVO
Sistema de Monitoramento da Qualidade do Produto e do Desempenho do Processo	Garantir a manutenção do estado de controle, o que inclui a utilização de ferramentas para medição de parâmetros e atributos, a análise de parâmetros e atributos para verificar o estado de controle e a identificação de fontes de variação afetando desempenho e qualidade.
Sistema de Ação Corretiva / Preventiva (CAPA)	Implementar ações corretivas e ações preventivas resultantes da investigação de não-conformidades e de tendências do monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto.
Sistema de Gestão de Mudança	Avaliar, aprovar e implementar mudanças adequadamente, proporcionando alto grau de certeza de não haver consequências não intencionais da mudança e, verificando, após a mudança, se os objetivos foram alcançados e que não houve impacto indesejado sobre a qualidade do produto.
Revisão da Gestão	Garantir que o desempenho do processo e a qualidade do produto são geridos, o que inclui a realização de avaliação dos resultados de inspeções, auditorias e compromissos assumidos com autoridades regulatórias, e a revisão periódica da qualidade, contemplando medidas de satisfação do cliente, conclusões do monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto e da eficácia das mudanças.

V.2.c. Gerenciamento de riscos à qualidade

A abordagem dos riscos à qualidade se concentra no fato de que a produção e a utilização de um medicamento necessariamente implicam certo grau de risco. Como o foco das preocupações está na proteção do paciente, o risco é analisado em relação ao potencial dano ao paciente, isto é, um prejuízo à saúde, incluindo o prejuízo que pode ocorrer devido à perda de qualidade ou disponibilidade do produto (ICH, 2005) e é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e da severidade desse dano (ICH, 2005). Para as autoridades regulatórias, a avaliação dos riscos relacionados a produtos e matérias-primas e o reconhecimento de perigos em determinados estágios de produção ou de distribuição permitem melhorar o controle dos medicamentos, aumentando a eficácia de suas atividades dentro da limitação dos recursos disponíveis (WHO, 2013). Nesse sentido, as autoridades regulatórias têm buscado desenvolver e introduzir procedimentos de planejamento de inspeções baseados em risco a fim de otimizar a definição de escopo, duração e frequência das inspeções (ANVISA, 2014; FDA, 2004).

O gerenciamento de riscos à qualidade – GRQ (*quality risk management – QRM*) consiste de um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de um medicamento em todas as etapas do ciclo de vida, isto é, desde o desenvolvimento inicial, ao longo da comercialização até a sua descontinuação (ICH, 2005). O GRQ tem como propósito garantir que os atributos de qualidade do produto permaneçam aqueles avaliados durante os estudos clínicos, minimizando, com isso, a possibilidade de adição de outros riscos ao paciente. Na Figura 23 é apresentado o modelo de GRQ proposto pelo ICH Q9 – principal referência internacional sobre o tema na indústria farmacêutica – que engloba quatro processos: avaliação, controle, revisão e comunicação de riscos.

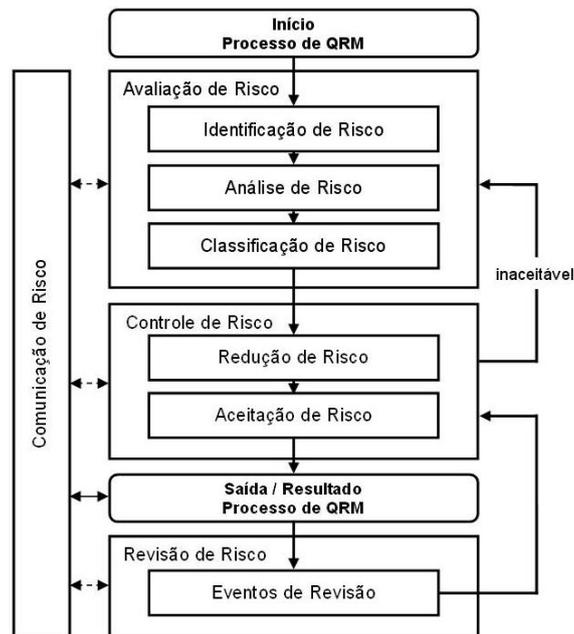


Figura 23: Modelo de gerenciamento de riscos à qualidade segundo ICH Q9

Fonte: elaboração e tradução própria de ICH (2005)

Diversas ferramentas são utilizadas para realização da avaliação de risco, dentre as quais se destacam: ferramentas básicas da qualidade (fluxograma, lista de verificação); *Failure Mode Effects Analysis* – FMEA (Análise de Modo e Efeito de Falha); *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* – FMECA (Análise de Modo, Efeito e Criticidade de Falha); *Fault Tree Analysis* – FTA (Análise de Árvore de Falhas); *Hazard Analysis and Critical Control Points* – HACCP (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle); *Hazard Operability Analysis* – HAZOP (Estudo de Perigos e Operabilidade); *Preliminary Hazard Analysis* – PHA (Análise Preliminar de Perigos); *Risk Ranking and Filtering*; e ferramentas estatísticas (ICH, 2005; ABNT, 2012).

A experiência na aplicação do gerenciamento de riscos à qualidade na indústria tem demonstrado que, mais do que a promoção de eventos isolados de avaliação de riscos de processos, uma atividade extensa, demorada e que muitas vezes não resulta em aplicação prática de melhoria dos processos, a tendência do GRQ no contexto farmacêutico é a integração da utilização de seus conceitos e técnicas aos demais processos do sistema da qualidade. Dessa forma, decisões sobre validações, tratamento de desvios, liberação de lotes, controle de mudanças, auditorias, qualificação de fornecedores e CMO, por exemplo, podem ser tomadas por meio de um racional baseado em risco, direcionando a atenção, os esforços e os controles da organização de modo proporcional ao risco, o que otimiza a alocação de recursos.

V.3. Compreendendo *outsourcing* e *offshoring* na indústria farmacêutica

A desverticalização consiste na transferência de atividades para outras empresas por meio de contratos de terceirização. Quando decide quais atividades manter internamente e quais contratar, a organização está realizando uma decisão de fazer ou comprar (*do-or-buy, make-or-buy decision*). Em oposição, a integração vertical ou verticalização ocorre quando a empresa opta por manter a propriedade de toda a operação. Assim sendo, *outsourcing* e integração vertical dizem respeito à natureza da propriedade das operações dentro de uma cadeia produtiva (SLACK *et al.*, 2010).

A decisão de contratar ou verticalizar é, em geral, motivada pela redução de custos, mas precisa estar alinhada aos outros objetivos de desempenho da operação. No objetivo qualidade, por exemplo, a produção *in-house* geralmente possibilita um rastreamento mais fácil das causas de eventuais problemas de qualidade e a melhoria pode ser mais imediata. Por outro lado, no caso do *outsourcing*, a empresa contratada pode deter conhecimento especializado e mais experiência, mas também pode ser motivada por pressões do mercado e a comunicação pode ser mais difícil (SLACK *et al.*, 2010).

A literatura aponta algumas desvantagens na integração vertical e talvez a principal razão para a terceirização seja o custo incorrido em deter os principais elementos da cadeia de suprimentos. Os recursos requeridos para possuir tais elementos deixam de ser dedicados a outras atividades que representam tarefas essenciais para a organização (GREASLEY, 2008). Em contrapartida, diversas razões motivam uma empresa a contratar outra firma para realizar etapas de sua operação. Um dos motivos para esta decisão é permitir que a organização se concentre em suas competências essenciais (*core competencies*) (PRAHALAD e HAMEL, 1990) e na economia de especialização (ou foco), pois ao focar recursos e atenções em um conjunto limitado de atividades e competências, a empresa pode desenhá-las melhor do que uma empresa que se dispersa (HAYES *et al.*, 2008). Para empresas proprietárias de marcas que vendem diretamente aos consumidores, frequentemente assume-se que *marketing* e/ou inovação são as competências essenciais, enquanto fabricação não. Já para uma empresa de produção contratada, a competência essencial deve incluir justamente a *expertise* em fabricação (GRAY *et al.*, 2015).

A desintegração vertical para algumas empresas pode, por outro lado, resultar em um incremento de integração vertical pelos fornecedores dessas empresas. Na indústria farmacêutica, *Contract Research Organizations* – CRO realizavam, a princípio,

somente estudos clínicos sob contrato. Entretanto, tais organizações estão, cada vez mais, avançando em uma integração vertical por meio da incorporação de outras atividades do desenvolvimento de medicamentos (HAYES *et al.*, 2008).

Enquanto *outsourcing* significa comprar produtos ou contratar serviços, em vez de executar as atividades internamente na empresa, *offshoring* significa obter produtos e serviços de operações realizadas fora do próprio país e é um termo usado para indicar um fenômeno em escala internacional. Economias emergentes, como Índia e China, têm experimentado um crescimento econômico significativo como resultado dos investimentos de *offshoring* (SLACK *et al.*, 2010; LESEURE, 2010). Evidentemente, os processos de *outsourcing* e *offshoring* podem acontecer simultaneamente, visto que a decisão por *offshoring* está muitas vezes associada à opção por *outsourcing*, já que ambas partem da mesma motivação, que é essencialmente a redução de custos. O *offshoring* geralmente envolve a realocação de operações intensivas em trabalho para regiões onde o trabalho é mais barato. A preferência de uma empresa pela produção *offshore* considera também a presença de tarifas e barreiras comerciais, e subsídios do governo (SLACK *et al.*, 2010; LESEURE, 2010). Outra motivação para *offshoring* se relaciona ao crescimento do mercado em países emergentes, como discutido no tópico II.1.b. A instalação de plantas ou a contratação de produção nessas localidades, quando destinada ao abastecimento do mercado local, também serve para simplificar a cadeia logística dos produtos, cujo custo é elevado, principalmente quando o medicamento requer temperatura controlada e monitorada.

Diversas empresas têm optado pelo *offshore outsourcing*, ou seja, pela terceirização fora do seu país de origem, enquanto outras decidem manter a produção internamente, mas alocam unidades de sua propriedade em outros países, configurando um *in-house offshoring* (GRAY *et al.*, 2011). O Quadro 14 organiza as possibilidades de combinação entre *outsourcing* e *offshoring*, utilizando como exemplo o caso da empresa norte-americana Pfizer que produz no seu país de origem (em Terre Haute, EUA) e em uma planta de sua propriedade em Vega Baja (Porto Rico), mas também terceiriza atividades para a Patheon em Cincinnati (EUA) e em Caguas (Porto Rico).

Quadro 14: Classificação de *outsourcing* e *offshoring*

Fonte: Adaptado de GRAY *et al.* (2011) e SLACK *et al.* (2010)

Localização da planta		Nacional	Internacional
Propriedade da planta	Entidade legal separada (terceirizada)	Outsourcing doméstico (por exemplo, produto da Pfizer produzido em uma planta da Patheon em Cincinnati, EUA)	Offshore outsourcing (por exemplo, produto da Pfizer produzido em uma planta da Patheon em Caguas, Porto Rico)
	Interna (propriedade da empresa)	Planta in-house doméstica (por exemplo, produto da Pfizer produzido em uma planta da Pfizer em Terre Haute, EUA)	In-house offshoring (por exemplo, produto da Pfizer produzido em uma planta da Pfizer em Vega Baja, Porto Rico)

Na indústria farmacêutica, os fornecedores de serviços de produção são denominados *Contract Manufacturing Organization* – CMO e aqueles que atuam em pesquisa e desenvolvimento, incluindo estudos pré-clínicos e clínicos, são denominados *Contract Research Organization* – CRO. A Figura 24 esquematiza a distinção de CMO e CRO.



Figura 24: Atividades do escopo de CMO e CRO

Fonte: adaptado de TILLOTTS PHARMA AG (2011)⁴³

Em outros termos, a CMO oferece serviços de fabricação, com capacidades que variam de pequenas quantidades para estudos pré-clínicos a grandes volumes necessários para

⁴³ Controle de Qualidade – CQ; Garantia da Qualidade – GQ; Responsável Técnico – RT (*Qualified Person* – QP).

estudos clínicos e comercialização. Já a CRO é uma empresa envolvida na realização de estudos clínicos ou não, com base num contrato, o que pode incluir a realização dos ensaios analíticos e bioanalíticos, a análise estatística e a redação dos documentos para submissão regulatória (CONTRACTPHARMA, 2012a e 2012b). Há, ainda, uma crescente presença no mercado de empresas classificadas como *Contract Development and Manufacturing Organization* – CDMO, organizações terceiristas que atuam, além da manufatura, no desenvolvimento dos processos.

A fabricação de medicamentos engloba muitas operações que podem ser executadas por um único fabricante ou podem ser contratadas de uma ou mais CMO que realizam algumas ou todas as atividades com base em um contrato. As instalações contratadas realizam diversas operações, incluindo, mas não limitadas a, formulação; envase e processamento final; síntese química; cultura celular e fermentação; testes analíticos e outros serviços laboratoriais; embalagem e rotulagem; esterilização e esterilização terminal. Quando as partes compreendem claramente suas funções e responsabilidades relativas às BPF, os proprietários que utilizam instalações contratadas, os prestadores de serviços e, em última instância, os pacientes que tomam os medicamentos fabricados sob esses arranjos podem se beneficiar de muitas maneiras haja vista que a contratação pode aumentar a velocidade e a eficiência, fornecer *expertise* tecnológica e expandir a capacidade (FDA, 2016a).

O emprego extremo da terceirização torna possível uma abordagem de empresa virtual, conceito este nascido na década de 1990 justamente por conta da ampla disponibilidade de serviços contratuais. No caso da indústria farmacêutica, uma empresa virtual é aquela que se concentra na gestão de projetos de P&D e terceiriza as atividades necessárias para o avanço do projeto, executadas por uma rede de fornecedores, com os quais a empresa virtual mantém relações contratuais fortes (CAVALLA, 2003).

FOSTER *et al.* (2014) definem a empresa virtual farmacêutica (*virtual pharmaceutical company* – VPC) como uma firma formada por um pequeno núcleo de gestão e consultor que coordena e monitora um conjunto de prestadores de serviços externos com base em contratos para realizar todas as atividades operacionais relativas ao desenvolvimento de medicamentos candidatos. Este modelo se contrapõe à estrutura da empresa farmacêutica integrada tradicional que usualmente detém um grande número de funcionários e instalações próprias, e gerencia a propriedade intelectual, a manufatura, a logística e o *marketing*, guiada por inúmeras orientações internas e procedimentos operacionais padrão (*standard operating procedure* – SOP). A empresa virtual, em

geral, desenvolve seus compostos apenas da fase pré-clínica até a prova de conceito, ao passo que a empresa farmacêutica integrada tradicionalmente cobre todo o espectro de desenvolvimento do medicamento. A Figura 25 esquematiza os modelos de negócio de empresas farmacêuticas virtuais e integradas.

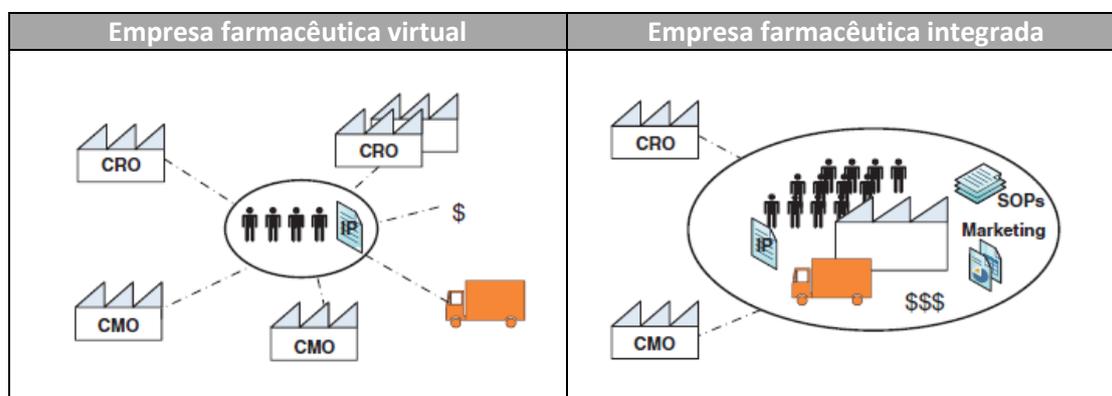


Figura 25: Comparação de modelos de negócio de farmacêuticas virtuais e integradas⁴⁴

Fonte: adaptado de FOSTER *et al.* (2014)

Para CAVALLA (2003), o *outsourcing* farmacêutico envolve mais do que relações contratuais em uma cadeia de suprimentos, pois inclui a negociação da propriedade intelectual por meio de colaborações e licenciamento. Dessa forma, são constituídos relacionamentos externos que compõem a empresa estendida (*extended enterprise – EE*), cujas vantagens e desvantagens são apresentadas no Quadro 15.

Quadro 15: Vantagens e desvantagens dos contratos externos e colaborações na EE

Fonte: CAVALLA (2003)

Vantagens	Desvantagens
<p>Redução de custos fixos</p> <p>Melhor alocação de recursos em um projeto com demanda variável</p> <p>Acesso à tecnologia, <i>expertise</i> ou habilidades específicas não presentes internamente ou mais barato do que alternativa interna ou mais rápido do que alternativa interna</p> <p>Flexibilidade na saída (<i>disengagement</i>) de pesquisa malsucedida / maior objetividade nessa tomada de decisão</p> <p>Melhor gestão de risco</p>	<p>Perda de controle, dificuldades de gestão</p> <p>Maior dificuldade na coordenação e na gestão de colaborações e contratos externos</p> <p>Aumento de custos variáveis</p> <p>Diferentes culturas da CRO e parceiros acadêmicos (ou outra parte externa)</p> <p>Tempo necessário para estabelecer contratos</p> <p>Dificuldades em estabelecer consenso sobre posse ou divisão de direitos de propriedade intelectual</p> <p>Instabilidade no caso da parte externa se tornar financeiramente insolvente, se fundir ou for adquirida</p>

⁴⁴ *Intellectual property – IP; standard operating procedure – SOP.*

De acordo com FOSTER *et al.* (2014), *outsourcing* e colaboração sustentam um potencial de redistribuir riscos, simplificar P&D, preencher o *pipeline* e estender capacidades. Outra vantagem associada à abordagem de VPC é que a redução no número de funcionários internos e nos custos fixos serve como mitigação do impacto das falhas em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase I e II.

V.3.a. Produtos biológicos e expansão do *outsourcing*

Segundo SCARLETT (1996), a produção de medicamentos por síntese química, também denominados *new chemical entities* – NCE (novas entidades químicas) ou *small molecules* (moléculas pequenas), era historicamente integrada verticalmente, o que se devia principalmente à falta de justificativa econômica suficiente para o *outsourcing*. Uma das razões para isso é que o tipo de instalações e de equipamentos para a produção de NCE torna a expansão e a construção de novas plantas relativamente fáceis, pois a maioria dos processos é executada à temperatura ambiente e há pouca ou nenhuma necessidade de tecnologia de área limpa⁴⁵. Assim sendo, fazer o escalonamento (*scale-up*) de uma nova substância, que já obteve êxito durante os estudos clínicos, e transferir o processo de produção para instalações maiores, em geral, não representa maiores complicações. Com isso, a empresa pode adiar o início da construção, da adaptação ou da ampliação da planta para quando o grau de incerteza sobre o lançamento do produto for menor. Da mesma forma, aumentos de capacidade em função da demanda podem ser obtidos mais facilmente (SCARLETT, 1996).

Entretanto, tais considerações não se aplicam igualmente à produção de biológicos. Em primeiro lugar, em comparação com a síntese orgânica, a obtenção de proteínas complexas em organismos vivos é mais variável e gera resultados menos previsíveis, o que impõe maiores exigências em termos de competências para o desenvolvimento dos processos. Por meio do *outsourcing*, a empresa pode imediatamente dispor de competência técnica e de *expertise* necessárias para construir, validar e operar complexas instalações sem que necessite contratar e treinar pessoal em um curto período. Em segundo lugar, as instalações para produção de biológicos são caras e

⁴⁵ Área limpa é uma “área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior” (BRASIL, 2010).

demoradas para projetar e construir⁴⁶. Acrescenta-se que praticamente todas as operações são realizadas em sala limpa e os processos, em geral, envolvem uso prolongado de temperatura não ambiente (SCARLETT, 1996).

Usando a estratégia de terceirização, a empresa pode adiar a construção, a adequação ou a ampliação da planta até que tenha maior certeza do êxito e controle dos tempos de seu *pipeline* de desenvolvimento, de modo a diminuir o risco de investir em instalações que possam acabar operando abaixo de sua capacidade. Além disso, a empresa pode lidar melhor com as incertezas do mercado, evitando a construção de grande infraestrutura, dada a dinâmica de rentabilidade relacionada às modificações do ciclo de vida dos produtos, conforme discutido em II.1.a. Portanto, diversos benefícios da contratação de produção podem ser elencados, tais como a redução e/ou o controle dos custos operacionais; a melhoria das finanças, disponibilizando capital para outros fins; o ganho de recursos e capacidades fora das competências essenciais existentes na empresa; e um menor risco (SCARLETT, 1996).

V.3.b. Discussões sobre desverticalização na indústria farmacêutica

A literatura aponta a ocorrência de *outsourcing* em praticamente todos os processos do ciclo de vida do produto farmacêutico, principalmente em P&D e nos estudos pré-clínicos e clínicos, mas também assuntos regulatórios, farmacovigilância e produção.

DRABU *et al.* (2010) discutem o crescimento no mercado de CRO de estudos clínicos na Índia e enumeram fatores que o motivam, a saber: disponibilidade de profissionais qualificados e falantes de inglês; grande população, não exposta a tratamento, geneticamente diversa e altas taxas de recrutamento de pacientes; sistema de apoio (hospitais, laboratórios, tecnologia da informação); diferentes condições climáticas no país, oferecendo uma série de doenças regionalizadas; reformas jurídicas, que garantiram proteção e exclusividade de dados; e incentivos do governo, com isenção de impostos e taxas. MAITI e M (2007) também tratam da ascensão da Índia como local de condução de estudos clínicos em decorrência das mesmas questões.

SUBRAMANIAM e DUGAR (2012) discutem o *outsourcing* de atividades de P&D para locais de baixo custo, especialmente Índia e China, e defendem que as empresas

⁴⁶ Já estão disponíveis tecnologias inovadoras que visam à redução do tempo de construção de plantas de processamento de biofarmacêuticos, como os sistemas modulares, e outras que possibilitam a ampliação rápida de capacidade, como os dispositivos descartáveis *single-use* (SMITH *et al.*, 2004; SHUKLA e GOTTSCHALK, 2013).

devem investir na reengenharia dos processos de descoberta e em novas estruturas organizacionais para obter vantagens competitivas, além de redução de custo.

QUAN *et al.* (2013) abordam a tendência atual de grandes empresas farmacêuticas em alocarem parte do seu apoio bioestatístico em países emergentes, em especial na China. A contratação de atividades de assuntos regulatórios é discutida por GUMMERUS *et al.* (2016) que apontam um amplo uso desse tipo de CRO na Europa. Os serviços de assuntos regulatórios podem variar de simples tarefas a projetos complexos que envolvem consulta detalhada a guias e agências pertinentes. Os autores destacam que a inteligência regulatória é uma parte crítica do sucesso do processo de desenvolvimento farmacêutico e, portanto, se a empresa ou a CRO é incapaz de definir o processo mais adequado de assuntos regulatórios, bem como a documentação correta, o registro do produto pode ser significativamente retardado, o que ressalta a importância e a criticidade desse tipo de contratação.

V.3.c. Expectativas no *outsourcing* e na seleção de CMO

Segundo MUNK⁴⁷ (2012), algumas expectativas são comuns entre as partes nos projetos de desenvolvimento de processo e manufatura, e geralmente envolvem: fazer um produto seguro; lançar o produto tão rápido quanto possível; fabricar um produto que possa ser vendido, isto é, que gere receita para a contratante (*project owner*); desenvolver um processo robusto que funcione sempre; não haver desvios; atingir os prazos acordados; alcançar elevado padrão de qualidade em todos os aspectos da fabricação e do processo de liberação; fazer um processo que os reguladores facilmente aprovem; e atingir um baixo custo do produto. Entretanto, tais expectativas são frustradas muitas vezes por dificuldades no gerenciamento dos projetos, relacionadas principalmente ao desenvolvimento insuficiente do processo, a se ignorar situações alarmantes já nos lotes de pequena escala, ao desenvolvimento tardio da formulação, à falta de clareza sobre a responsabilidade na tomada de decisão, à falta de comunicação; às mudanças tardias no processo e, finalmente, à falha no alinhamento das expectativas. De acordo com MUNK (2012), este último aspecto, a comunicação frequente e aberta entre as partes envolvidas na terceirização, estabelecida com o objetivo de alinhar as expectativas, configura-se a chave do sucesso deste tipo de relacionamento. De forma

⁴⁷ Vice-presidente da CMC Biologics, uma CDMO global, isto é, uma organização terceirista atuante em desenvolvimento de processos e manufatura de biofarmacêuticos, com instalações nos Estados Unidos e Europa (CMC BIOLOGICS, 2016).

análoga, para ELVINS⁴⁸ (2013), o fator mais crítico no *outsourcing* é a relação que a empresa desenvolve com o prestador de serviços.

ALGHABBAN (2015) aponta que tradicionalmente as CMO, e também CRO, são selecionadas com base na reputação (boca-a-boca); no histórico de relações de trabalho; na relação custo-eficácia, no preço e na acessibilidade; na capacidade de fornecer o produto a um custo por dose aceitável; na velocidade de execução para diminuir o tempo de colocação no mercado; na experiência com outros produtos semelhantes; na disponibilidade de instalações, serviços, pessoal, capacidade científica e competências técnicas complexas e especializadas, de que a contratante não disponha internamente; no conhecimento regional; na adoção do modelo de empresa virtual por empresas de pequeno e médio porte, de biotecnologia e de especialidades farmacêuticas; nos anos no negócio e nos anos realizando o serviço em questão; e na localização.

ELVINS (2013) enumera alguns aspectos básicos na avaliação de CMO para fins de seleção. Primeiramente, a empresa precisa avaliar se a *expertise* técnica da contratada corresponde ao seu processo e ao que se espera dela. Em segundo lugar, cabe examinar se a infraestrutura de qualidade está satisfatoriamente implantada, funciona de maneira conforme e é capaz de lidar com o produto. Finalmente, é necessário avaliar se a CMO dispõe de recursos suficientes (equipamentos e pessoas competentes) para o projeto. Para tanto, a empresa contratante precisa realizar auditorias no prestador de serviços, não limitadas à qualidade, mas que inclua a realização de uma *due diligence* com escopo tão amplo quanto possível, a verificação quanto ao funcionamento e à conformidade dos sistemas, a análise do histórico de inspeções e a compreensão do comportamento da CMO, especialmente quando as coisas dão errado. HORTON (2014) acrescenta ainda que a empresa que pretende terceirizar precisa compreender a cadeia de suprimentos da CMO antes de iniciar o *outsourcing*.

V.3.d. Riscos à qualidade decorrentes de *outsourcing* e *offshoring*

A despeito dos potenciais benefícios tanto para a empresa proprietária da marca – que, no caso da indústria farmacêutica, é a detentora do registro do produto – quanto para a contratada, que podem manter foco nas suas respectivas competências essenciais, a desverticalização acrescenta riscos, em especial na perspectiva da qualidade.

⁴⁸ Vice-presidente de Qualidade da Lonza, uma CDMO global dotada de onze sites que oferece uma ampla gama de serviços do desenvolvimento pré-clínico à produção comercial em grande escala (LONZA, 2016).

BRUCCOLERI *et al.* (2015) estudaram o impacto de *outsourcing* e *offshoring* nos *recalls* de produtos na indústria farmacêutica e defendem que esses processos influenciam não somente o número de ocorrências, mas também o modo como as empresas lidam com elas. STEVEN *et al.* (2014) também estudaram os efeitos de *outsourcing* e *offshoring* nos *recalls* na indústria norte-americana de consumo, o que inclui a indústria farmacêutica. Os resultados indicaram maior impacto sobre *recalls* no caso de *offshore outsourcing* do que *offshoring* sem *outsourcing*, o que significa que o risco à qualidade do produto é maior quando a transferência das atividades para além das fronteiras do país acontece concomitantemente com a transferência das atividades para fora da empresa por meio da terceirização.

GRAY *et al.* (2015) analisaram a relação entre o *outsourcing* de produção e os riscos à qualidade. Para tanto, compararam o desempenho de CMO e de plantas próprias em inspeções realizadas pelo FDA. Os autores concluíram que há uma tendência de as CMO operarem com um maior risco do que as plantas internas.

GRAY *et al.* (2011) investigaram se e como a produção *offshoring* influencia os riscos à qualidade por meio da comparação de pares de unidades fabris – a sede da empresa nos Estados Unidos e uma planta de propriedade da empresa no exterior, utilizando dados do FDA sobre resultados de inspeções nas fábricas. A conclusão aponta que as unidades *offshore* apresentam risco à qualidade significativamente maior.

V.3.d.1. *Considerações a respeito do outsourcing*

Muitos riscos relacionados ao *outsourcing* se originam na existência da assimetria de informação entre contratante e contratada, uma vez que, quando se decide por um fornecedor, a empresa que contrata normalmente não tem acesso a todos os dados que possam influenciar no desempenho da operação e na qualidade do produto. Como, em geral, custo é a vantagem competitiva perseguida quando uma organização opta por terceirizar uma atividade e o aumento dos níveis de qualidade tende a adicionar gastos, bons competidores tendem a ser excluídos do mercado, por não conseguirem competir em preço. Dessa forma, em seleção adversa⁴⁹, na busca por redução de custo, a empresa

⁴⁹ Seleção adversa é uma “forma de falha de mercado que ocorre quando, por causa de informações assimétricas, produtos de diferentes qualidades são vendidos a um preço único; dessa maneira, vendem-se inúmeros produtos de baixa qualidade e pouquíssimos de alta qualidade” (PINDYCK e RUBINFELD, 2010, p.552).

pode contratar uma CMO capaz de entregar um nível de qualidade inferior (SLACK *et al.*, 2010; GRAY *et al.*, 2015).

Essa questão da assimetria da informação também se manifesta após o estabelecimento do contrato de negócio sob a forma de risco moral⁵⁰, ainda que se estabeleça um acordo de qualidade entre as partes. Em situações de não conformidade durante a produção, a contratada pode decidir ignorar o risco ao produto se o tratamento da situação causadora de risco acarretar em custo ou atraso na entrega, especialmente quando é possível não explicitar o desvio de qualidade e a contratante pode não tomar conhecimento de tal ocorrência. Ainda que a contratante empregue auditorias e outros mecanismos de gestão de fornecedores, dimensões não mensuráveis da qualidade ou mais dificilmente observáveis, como comportamento e cultura da qualidade, podem não ser apropriadamente avaliadas. São justamente essas dimensões que entram em cena na iminência de instabilidades no processo e, havendo deficiências, pode-se tomar decisões que adicionam risco ao produto (GRAY *et al.*, 2015).

No caso do produto farmacêutico, que é submetido a baixos níveis de inspeção, falhas que afetem a qualidade do produto final não são necessariamente identificadas e o produto defeituoso pode chegar ao mercado, sem conhecimento ou consentimento da empresa contratante. Produtos com maior nível de teste (como bens duráveis ou eletrônicos), em geral, apresentam um menor risco à qualidade no *outsourcing* porque há maior detectabilidade da falha, evitando a comercialização do produto defeituoso e reduzindo a necessidade de a contratante monitorar comportamentos que podem aumentar o risco, o que torna mais observáveis os aspectos de qualidade, facilitando, inclusive, a definição de contratos (GRAY *et al.*, 2015).

Outra questão de risco moral está relacionada à responsabilização quando produtos não conformes alcançam o mercado. Como a responsabilidade é solidária entre a contratada e o detentor do registro do produto, a CMO sabe que não terá que arcar sozinha com qualquer consequência desse tipo de ocorrência. Ademais, como a contratante geralmente especifica os fornecedores de matérias-primas e os processos de produção, além das especificações do produto, acaba sendo difícil discernir a quem cabe a responsabilidade por determinados desvios de qualidade. Considerando, ainda, que o consumidor vê a marca da contratante, o risco moral está também no fato de que a CMO

⁵⁰ “Risco moral ocorre quando as ações de uma parte, que não podem ser observadas por outra, influem na probabilidade ou magnitude de um pagamento” (PINDYCK e RUBINFELD, 2010, p.560).

não sofre os mesmos danos à imagem que o dono da marca e, no caso da indústria farmacêutica, detentor do registro (GRAY *et al.*, 2015).

GRAY *et al.* (2015) compararam o desempenho de CMO e de estabelecimentos que fabricam produtos sob a marca e as especificações de sua própria empresa, ou plantas internas, em inspeções realizadas pelo FDA. Neste trabalho, foi aplicado o método Delphi com um painel de especialistas da indústria para desenvolvimento de uma medida de risco à qualidade da planta, baseada nos dados de inspeção do FDA. O modelo foi testado empiricamente em uma amostra de 154 plantas fabricantes de medicamentos, sendo selecionadas apenas fábricas dedicadas exclusivamente ao *outsourcing* e fábricas que realizam somente produção para a própria empresa, compondo uma amostra de 77 CMO e 77 plantas internas, representando 116 empresas diferentes. A análise se restringiu a plantas domésticas nos Estados Unidos a fim de evitar que se confundissem os efeitos de *outsourcing* com *offshoring*. Este estudo concluiu que há uma tendência da CMO operar com um maior risco à qualidade do que a planta interna, *ceteris paribus*. Os autores discutem que o resultado da pesquisa contraria a suposição inicial de que a empresa contratada, por manter o foco na sua competência essencial de produção, agregaria menor risco à qualidade. Em contrapartida, os resultados se mostram coerentes com a perspectiva de operações, pois corroboram a teoria de que aspectos críticos e tácitos da gestão da qualidade não podem ser codificados facilmente em contratos e podem não ser visíveis para a contratante. Esta falta de visibilidade, combinada com incentivos e expectativas desalinhados, explicaria o risco à qualidade associado ao *outsourcing*.

V.3.d.2. *Considerações a respeito do offshoring*

De acordo com GRAY *et al.* (2011), no caso do *offshoring*, o risco à qualidade está relacionado ao nível de habilidade (*skills*) dos empregados e à distância entre a unidade fabril e a sede da empresa, no caso de *in-house offshoring*, ou entre a contratada e a contratante, no caso de *offshore outsourcing*, tanto geográfica quanto cultural. Quanto menor o nível educacional da população local onde os funcionários da planta são contratados, maior o risco à qualidade dessa planta. Isto porque, em situações de instabilidade do processo, quando mudanças são introduzidas na planta *offshore* pela empresa-mãe ou pela contratante, os empregados precisam ser treinados nos novos procedimentos, e tanto a facilidade quanto o êxito desse treinamento dependem do

conhecimento e das habilidades dos trabalhadores. Igualmente, quando mudanças são iniciadas de dentro da fábrica, é necessário haver capacidade de entender profundamente o sistema para garantir que as modificações mantenham a aderência aos atributos e às particularidades do produto, bem como o alinhamento aos requisitos da empresa-mãe ou da contratante (GRAY *et al.*, 2011).

A distância geográfica também pode afetar a capacidade da empresa de executar uma operação de baixo risco à qualidade. Primeiramente, garantir que a operação está sendo realizada com baixo risco requer que o comportamento dos funcionários seja acompanhado para assegurar o cumprimento dos procedimentos na rotina, o que é difícil de fazer de longe. Quando a execução exata dos procedimentos pode afetar negativamente resultados diretamente mensuráveis, como entrega e custo, é ainda mais complicado assegurar a conformidade. Em segundo lugar, quando há procedimentos não codificados, a comunicação presencial representa a maneira mais eficaz de promover a compreensão de conhecimentos tácitos do *know-how* de produção. Como as plantas distantes tendem a se beneficiar menos desse contato presencial, há prejuízo à assimilação do conhecimento. Acrescentam-se, ainda, dificuldades decorrentes da possível distância cultural, incluindo nuances de linguagem e distintos pressupostos implícitos na comunicação (GRAY *et al.*, 2011).

GRAY e MASSIMINO (2014) analisaram empiricamente se a diferença de linguagem e de cultura nacional entre o local da operação e a sede da empresa afeta o desempenho de conformidade dos processos. Empregando uma amostra internacional de plantas farmacêuticas localizadas principalmente em nações ocidentais, a análise indicou que a diferença de linguagem está relacionada à diminuição da conformidade. Em relação à cultura nacional, o estudo apontou uma evidência limitada de relação direta entre as dimensões culturais nacionais e conformidade.

GRAY *et al.* (2011) compararam trinta pares de fábricas produzindo produtos similares, sendo cada par formado pela sede da empresa multinacional nos Estados Unidos (*onshore plant*) e por uma planta em Porto Rico (*offshore plant*) de propriedade da mesma empresa, a fim de investigar se e como a produção *offshoring* influencia os riscos à qualidade. Para tanto, foram utilizados dados do FDA sobre resultados de inspeções realizadas pela agência nas fábricas estudadas, o que foi considerado pelos autores como uma medida objetiva dos riscos à qualidade. Neste estudo, foi utilizado o método Delphi com um painel de especialistas para construção de uma medida de risco à qualidade da planta, baseada nos dados do FDA. A conclusão do artigo aponta que as

unidades *offshore* apresentam risco consideravelmente maior em relação às plantas de produção doméstica. Razões para essa diferença são discutidas pelos autores, que destacam o efeito das habilidades (*skills*) dos empregados e da distância sobre o risco. Além disso, o desempenho inferior de instalações *offshore* pode estar associado ao menor nível de escrutínio da autoridade regulatória sobre as unidades fabris localizadas no exterior. Segundo EBAN (2014), enquanto o FDA inspeciona plantas domésticas a cada dois anos e meio, sem aviso prévio, as fábricas no exterior são inspecionadas uma vez a cada 11 anos, sendo a chegada da agência anunciada com antecedência.

V.3.e. Lidando com os riscos de *outsourcing* e *offshoring*

O nível de dificuldade na realização de uma operação de baixo risco à qualidade, seja interna, *offshoring* ou *outsourcing*, depende fortemente da extensão em que o *know-how* da produção é codificado, isto é, explícito (e não tácito) e do nível de instabilidade do processo. Quando há procedimentos escritos que podem ser seguidos sem necessidade de explicação adicional, pode-se dizer que o *know-how* está codificado. Se estes procedimentos raramente precisam de modificação, este processo apresenta um baixo nível de instabilidade. Tal instabilidade pode se originar da própria velocidade de mudança do *know-how* da produção, configurando mudanças planejadas resultantes de novos produtos ou de avanços tecnológicos, mas também pode advir da variabilidade de insumos ou da falta de robustez do processo em atingir consistentemente os parâmetros operacionais (GRAY *et al.*, 2011).

Em situações de instabilidade, quando os procedimentos existentes se tornam inadequados e devem ser alterados, os empregados precisam ser capazes de identificar o que não está correto ou funcionando bem, solucionar o problema, comunicar o problema e as soluções para os outros empregados, e colocar em prática a solução. Trabalhadores com um nível mais elevado de habilidade provavelmente serão capazes de realizar tarefas que não são rotineiras de forma mais eficaz. Da mesma forma, quando todo o conhecimento necessário não está codificado, um maior nível de instrução facilita operar com baixo risco à qualidade porque se requer dos funcionários uma compreensão de aspectos não escritos, bem como a comunicação e o treinamento uns dos outros sobre esses fatores. Assim sendo, é possível ponderar que locais com uma população mais instruída tendem a proporcionar um maior *pool* de talentos para uma operação de baixo risco à qualidade (GRAY *et al.*, 2011).

Quanto ao *outsourcing*, considerando que o custo é o principal impulsionador das decisões de terceirização na produção, conforme discutido anteriormente, o custo total de *outsourcing* deveria incluir os custos internos adicionais, já que um esforço significativo para reduzir o risco será necessário em uma base contínua. De qualquer forma, mesmo aplicando seleção e monitoramento cuidadosos, as empresas devem entender que, quando decidem terceirizar, estão provavelmente aceitando risco maior à qualidade, *ceteris paribus*, do que seria obtido internamente (GRAY *et al.*, 2015).

V.3.f. Sistema da qualidade no contexto de *outsourcing* e *offshoring*

A desverticalização da indústria farmacêutica impõe desafios ao sistema da qualidade das organizações, tanto para a contratante quanto para a CMO. Quem contrata precisa ser capaz de avaliar adequadamente os processos que suportam a realização de seu produto fora de suas fronteiras. Quem é contratada precisa ser capaz de lidar com um fluxo diversificado, tanto físico (materiais e produtos) como informacional (*know-how*, procedimentos e especificações), proveniente de várias empresas, cada qual dotada de sua cultura de qualidade e seus processos de gestão da qualidade específicos.

Para delinear as responsabilidades das partes envolvidas no contrato, a fim de assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, uma boa prática de mercado consiste na elaboração de acordos de qualidade (*quality agreements*). Este documento é um abrangente acordo escrito entre os envolvidos na produção de um medicamento sob contrato que define as atividades das partes em termos de como cada uma cumprirá com as Boas Práticas de Fabricação (FDA, 2016a).

A complexidade dos acordos de qualidade não reside somente na sua redação, isto é, na definição das responsabilidades, mas também no desdobramento e no acompanhamento, dentro do sistema da qualidade de cada empresa, das disposições do documento, as quais devem constar dos procedimentos e dos processos da rotina. Este gerenciamento se torna ainda mais árduo quando se lida com múltiplos acordos referentes a vários contratos, estabelecidos para diferentes produtos, com diversos parceiros, fabricados sob a égide de autoridades regulatórias variadas.

Os *quality agreements* parecem representar não só uma tendência regulatória, mas principalmente uma boa prática de mercado para estabelecer as responsabilidades das partes envolvidas na fabricação de produtos farmacêuticos sob contrato. Entretanto, cabe ressaltar que a gestão da qualidade da operação terceirizada não se limita à redação

compartilhada desse documento. Na verdade, esse acordo configura-se como um marco inicial de alinhamento entre os sistemas da qualidade das empresas. Para que este documento se traduza em práticas e processos, cabe às envolvidas definirem seus processos internos de acompanhamento do atendimento às disposições do *quality agreement*, além do gerenciamento de todo o fluxo de conhecimento, informações e documentos entre as partes.

Neste contexto, a empresa contratada para prestação do serviço precisa dispor de um sistema da qualidade suficientemente maduro para identificar irregularidades nas definições da contratante, de modo que seja capaz de reconhecer condições não BPF e de não concordar em produzir sob tais circunstâncias, ainda que determinadas por quem contrata. Já a empresa contratante precisa ser capaz de implementar um processo eficaz de supervisão das atividades terceirizadas de modo a assegurar que a produção extramuros gere consistentemente um medicamento com qualidade satisfatória, fabricado conforme o registro e as BPF.

Neste contexto de terceirização, a gestão da qualidade estende-se para além das fronteiras da empresa farmacêutica alcançando o controle e a avaliação de todas as atividades terceirizadas e, para tanto, inclui processos, recursos e responsabilidades adequados para garantir a qualidade das operações contratadas. O gerenciamento do *outsourcing* incorpora o gerenciamento de riscos e contempla a avaliação, antes da terceirização, da adequação e da competência da outra parte para executar a atividade; a definição das responsabilidades e dos processos de comunicação das partes envolvidas quanto às atividades relacionadas à qualidade; e o acompanhamento e a avaliação do desempenho da contratada, bem como a identificação e a implementação de melhorias (ICH, 2008; EUROPEAN COMMISSION, 2012a).

VI. PESQUISA DOCUMENTAL

A pesquisa documental teve por objetivo, primeiramente, aprofundar o conhecimento sobre o pensamento da autoridade regulatória brasileira a respeito da terceirização por meio da análise dos regulamentos pertinentes publicados pela agência. Para tanto, partindo da experiência profissional, decidiu-se iniciar a análise pelos regulamentos de Boas Práticas de Fabricação: RDC N° 17/2010 – aplicável à produção de medicamentos – e RDC N° 69/2014 – aplicável à produção de insumos farmacêuticos ativos – por se tratarem dos fundamentos para a produção farmacêutica.

Como outro propósito era formular uma análise comparativa dos requisitos nacionais em relação ao panorama mundial e às exigências internacionais, foram buscados documentos de determinadas autoridades regulatórias estrangeiras e de organizações internacionais de referência⁵¹. Inicialmente, buscou-se o regulamento de BPF de cada uma destas fontes e a pesquisa foi completada posteriormente com a inclusão de guias sobre sistema da qualidade farmacêutico produzidos por essas instituições. Os documentos selecionados foram comparados às BPF nacionais, requisito a requisito relativo à contratação.

Como o Brasil, diferentemente das demais autoridades e organizações estudadas, dispõe de um ato normativo específico para terceirização, a RDC N° 25/2007, uma seção foi dedicada à análise desta norma, incluindo uma discussão sobre as restrições à terceirização na legislação nacional específica. Para verificar se a seleção estava sendo exaustiva em relação à inclusão dos regulamentos em vigor concernentes à terceirização de produção, realizou-se uma busca no portal da agência na internet, que levou ao conhecimento do repositório denominado Estoque Regulatório da Anvisa Macro tema Medicamentos (ANVISA, 2016c), o qual elenca todos os atos de vigilância sanitária emitidos pela autoridade brasileira. Nesta base de dados não foi encontrado qualquer outro ato vigente sobre o objeto de estudo, o que ratificou a completude da seleção.

Visando, ainda, compreender como a percepção do risco associado à terceirização afeta os procedimentos que definem a atuação em campo da Anvisa junto ao setor regulado, examinou-se o documento “Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco

⁵¹ Estas instituições foram selecionadas porque regem a atuação da indústria farmacêutica nos principais mercados mundiais, no caso de *European Medicines Agency* – EMA e FDA, ou por conta de seu alcance global, no caso de OMS e ICH.

Sanitário Associado” – POP-O-SNVS-015 (ANVISA, 2014), material conhecido na entrevista exploratória com o especialista da Anvisa (vide IV.5).

Incorporando mais uma contribuição da pesquisa exploratória, foi pesquisado outro texto indicado pelo especialista da Anvisa entrevistado, o qual substituirá a RDC N° 25/2007. No encaço deste documento, chegou-se aos seguintes materiais, que foram detalhadamente analisados: (1) Consulta Pública N° 52, de 03 de dezembro de 2013 (ANVISA, 2013) e (2) Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada, minuta após consulta pública (BRASIL, 2016b), além dos registros das discussões sobre essa matéria realizadas no âmbito da Diretoria Colegiada – Dicol da Anvisa: (3) Pauta da Reunião Ordinária Pública 005/2016 (DICOL ANVISA, 2016a), (4) 5ª Reunião da Dicol Anvisa, 08/03/2016 vídeo 1 de 2 (DICOL ANVISA, 2016b), e (5) Ata da Reunião Ordinária Pública 005/2016 (DICOL ANVISA, 2016c); e a apresentação realizada nesta reunião (REIS, 2016). Nesta parte, pretendeu-se explorar as perspectivas de atualização da legislação nacional sobre terceirização, no sentido de compreender o pensamento atual da agência, analisar as proposições e entender as principais questões setoriais.

Finalmente, foram analisados outros materiais relevantes no âmbito da terceirização, encontrados durante as buscas.

Importante destacar que, na análise de todos os documentos incluídos na pesquisa documental, buscou-se identificar e discutir os impactos, decorrentes de sua aplicação, nas empresas, principalmente no âmbito de seu sistema da qualidade, mas também, em certa medida, na estratégia de operações.

VI.1. A terceirização segundo os regulamentos de BPF nacionais

A RDC N° 17/2010 (BRASIL, 2010), que apresenta as Boas Práticas de Fabricação, prevê a contratação de atividades de produção e análise, dedicando um capítulo ao assunto (Capítulo VII – Contrato de Produção e/ou Análise). Este regulamento estabelece a obrigatoriedade da celebração de um contrato formal entre as partes e ressalta a importância da clara definição das responsabilidades visando à correta execução do produto, conforme o registro. A RDC N° 17/2010 também acrescenta disposições quanto à responsabilidade da contratante no que diz respeito à avaliação da competência da contratada para realizar os processos ou testes e prevê a realização de auditorias por parte da contratante nas instalações do prestador de serviços. Do ponto-de-vista a imposição de restrições aos arranjos produtivos no setor, é importante

destacar que o regulamento proíbe que o contratado terceirize qualquer parte do trabalho previsto no contrato (BRASIL, 2010).

Outro documento de BPF nacional, este voltado para a produção de insumos farmacêuticos ativos, a RDC N° 69/2014 (BRASIL, 2014), também dedica um capítulo à contratação (Capítulo XVII – Contrato de Fabricação e/ou do Controle de Qualidade). Da mesma forma que a RDC N° 17/2010, este documento determina a necessidade de um contrato escrito mutuamente acordado entre contratante e contratada, que defina em detalhes as responsabilidades no âmbito das Boas Práticas de Fabricação. Neste regulamento também é prevista a possibilidade de realização de auditorias da contratante nas instalações do contratado, para verificar sua conformidade. Enquanto a RDC N° 17/2010 impossibilita a subcontratação de atividades, aqui esse assunto não é contemplado.

VI.2. Análise comparativa de BPF nacionais e regulamentos internacionais

Para esta parte da pesquisa documental, foram explorados os regulamentos de BPF (compulsórios) e/ou guias (recomendações) de EMA, FDA, OMS e ICH. O propósito aqui não é apresentar um resumo desses documentos, mas expor uma análise das principais similitudes e diferenças em relação aos requisitos nacionais, bem como assinalar trechos relevantes para discussão. Primeiramente, realizou-se uma busca pelos documentos que tratam das Boas Práticas de Fabricação, o que resultou na localização dos seguintes textos: **(1)** *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 7 Outsourced Activities* da Comissão Europeia / EMA (EUROPEAN COMMISSION, 2012b); **(2)** *Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals 21 CFR Part 211* do FDA (USA, 2016a); **(3)** *WHO Technical Report Series, No. 986 - Forty-eighth Report, Annex 2 WHO Good Manufacturing Practices For Pharmaceutical Products: Main Principles* da OMS (WHO, 2014) e **(4)** *Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7*⁵² do ICH (2000), nos quais foram identificados e separados, quando presentes, os trechos sobre terceirização.

Para que fosse possível comparar as BPF supracitadas, os trechos assinalados foram sistematizados em um quadro, que foi estruturado de forma que cada coluna contenha

⁵² Embora seja intitulado como GMP, o documento do ICH não tem caráter compulsório.

os artigos oriundos de um mesmo documento e que cada linha apresente os artigos que tratam de um mesmo tópico. Como o objetivo primeiro é a comparação com os regulamentos de Boas Práticas de Fabricação da Anvisa – RDC N° 17/2010 (BRASIL, 2010) e RDC N° 69/2014 (BRASIL, 2014) –, estes foram inseridos nas primeiras colunas, tendo sido a RDC N° 17/2010 – de medicamentos, de aplicação mais ampla – tomado como referência, e todos os outros organizados conforme consonância com os artigos da mesma. A BPF norte-americana (USA, 2016a) não consta do quadro porque nela foi identificado somente um trecho específico sobre a contratação de atividades. Trata-se do parágrafo sobre as responsabilidades da unidade da qualidade⁵³, o qual estabelece que a unidade de controle de qualidade seja também responsável pela aprovação ou rejeição dos medicamentos fabricados, processados, embalados ou mantidos sob contrato por outra empresa (USA, 2016a). Assim sendo, para capturar o entendimento do FDA sobre o assunto, realizou-se uma busca complementar por outros materiais de autoria da agência sobre o tema. Esta procura levou aos guias (5) *Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP*⁵⁴ *Regulations* (FDA, 2006) e (6) *Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry* (FDA, 2016a), o primeiro deles também incluído no quadro elaborado. Optou-se pela não inserção do segundo guia por se tratar de um material dedicado aos acordos de qualidade, para o qual será dedicada uma seção mais adiante. Além destes documentos, foi localizado o guia (7) *Pharmaceutical Quality System Q10* (ICH, 2008), que apresenta um tópico à gestão de atividades contratadas. O Quadro 16 apresenta a comparação elaborada.

⁵³ §211.22 *Responsibilities of quality control unit* (USA, 2016a).

⁵⁴ *Current good manufacturing practices – CGMP*.

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização

Fonte: elaboração e tradução próprias a partir de BRASIL (2010), BRASIL (2014), EUROPEAN COMISSION (2012b), WHO (2014), ICH (2000), FDA (2006) e ICH (2008)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012 (1)	WHO – 2014 (3)	ICH – 2000 (4)	FDA – 2006 (5)	ICH – 2008 (7)
BPF	BPF para IFA	GMP ⁵⁵	GMP	GMP for API - Q7	<i>Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations</i>	<i>Pharmaceutical Quality System - Q10</i>
Capítulo VII Contrato de Produção e/ou Análise	Capítulo XVII Do Contrato de Fabricação e/ou do Controle de Qualidade	<i>Chapter 7 Outsourced Activities</i>	<i>7. Contract production, analysis and other activities</i>	<i>16. Contract Manufacturer (Including Laboratories)</i>	<i>4. Control Outsourced Operations</i>	<i>2.7 Management of Outsourced Activities and Purchased Materials</i>
Art. 43. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.	Art. 308º O contrato de fabricação e/ou de análise deve ser mutuamente acordado entre as partes, de modo a evitar equívocos que possam resultar em um processo, produto ou análise de qualidade insatisfatória.	Princípio. Qualquer atividade abrangida pelo Guia BPF que é terceirizada deve ser adequadamente definida, acordada e controlada, a fim de evitar mal-entendidos que poderiam resultar em um produto ou operação de qualidade insatisfatória.	7.1 Princípio. Produção, análise e qualquer outra atividade contratada abrangida por BPF devem ser corretamente definidas, acordadas e controladas, a fim de evitar mal-entendidos que podem resultar em um produto ou trabalho ou análise de qualidade insatisfatória.	-	-	-

⁵⁵ *Good Manufacturing Practices – GMP.*

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 44. Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registro do produto.	-	7.2 Todas as condições para as atividades terceirizadas, incluindo qualquer proposta de mudança em condições técnicas ou outras devem estar em conformidade com os regulamentos em vigor, e com o registro do produto, quando aplicável.	7.2 Todas as condições para produção e análise contratadas, incluindo a transferência de tecnologia e qualquer proposta de mudança de condições técnicas ou outras, devem estar em conformidade com o registro do produto.	-	-	-
Art. 45. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.	Art. 313º O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade com as boas práticas.	7.17 O contrato deve permitir à contratante auditar atividades terceirizadas, realizadas pelo contratado ou seus subcontratados mutuamente acordados.	7.3 O contrato deve permitir à contratante auditar as instalações e as atividades do contratado ou dos subcontratados mutuamente acordados.	16.13 O contrato deve permitir à contratante auditar as instalações do contratado quanto à conformidade com BPF.	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 46. No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela pessoa designada da Garantia da Qualidade da empresa contratante.	Art. 314º Em caso de contratação de análise, prevista na legislação vigente, a aprovação final para a liberação do intermediário e insumo farmacêutico deve ser realizada pela pessoa autorizada do contratante.	-	7.4 Em caso de análise contratada, a aprovação final para liberação deve ser dada pelo Responsável Técnico, em conformidade com BPF e o registro, conforme especificado no contrato.	-	-	-
Art. 47. As diretrizes relativas à terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade contidas nesta resolução não excluem o cumprimento de determinações estabelecidas em legislação específica vigente.	-	-	-	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 48. O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das atividades do contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de BPF descritos nesta resolução sejam seguidos.	-	7.5 Antes de terceirizar atividades, o contratante é responsável por avaliar a legalidade, a adequação e a competência do contratado para realizar com sucesso as atividades terceirizadas. O contratante também é responsável por assegurar por meio de contrato que princípios e diretrizes de BPF, como interpretadas neste guia, são seguidos.	-	16.11 Os fabricantes contratados (incluindo laboratórios) devem ser avaliados pelo contratante para garantir conformidade BPF das operações específicas que ocorrem nos locais do contrato.	Sob um sistema de qualidade, o fabricante deve garantir que uma firma contratada é qualificada antes de assinar um contrato com essa empresa.	A empresa farmacêutica é em última instância responsável por garantir que processos estão implementados para assegurar o controle de atividades terceirizadas e a qualidade dos materiais adquiridos. Esses processos devem incorporar o GRQ e incluem: 2.7 (a) Avaliação, antes da terceirização de operações ou da seleção de fornecedores de materiais, da adequação e da competência da outra parte para realizar a atividade ou fornecer o material usando uma cadeia de fornecimento definida (por exemplo, auditorias, avaliações de materiais, qualificação);

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
<p>Art. 49. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correta, de acordo com o registro do produto e quaisquer outras exigências legais.</p> <p>Parágrafo único. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.</p>	<p>Art. 315º O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com as especificações do intermediário ou do insumo farmacêutico bem como quaisquer outras exigências legais.</p> <p>Art. 316º O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao intermediário ou insumo farmacêutico, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.</p>	<p>7.6 O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações e os conhecimentos necessários para realizar as operações contratadas corretamente, de acordo com os regulamentos em vigor e o registro do produto. O contratante deve assegurar que o contratado está plenamente consciente dos problemas associados com o produto ou o trabalho que possam constituir um perigo para suas instalações, equipamentos, pessoal, outros materiais ou outros produtos.</p>	<p>7.6 O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações e os conhecimentos necessários para realizar as operações contratadas corretamente, de acordo o registro e qualquer outro requerimento legal. O contratante deve assegurar que o contratado está plenamente consciente de qualquer perigo associado com o produto ou trabalho ou testes que possam constituir um risco para instalações, equipamentos, pessoal, outros materiais ou outros produtos.</p>	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 50. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações e que esses sejam liberados pela pessoa designada da Garantia da Qualidade.	Art. 317º O contratante deve garantir que todos os intermediários e insumos farmacêuticos ativos, entregues pelo contratado, cumpram com suas especificações e que o produto tenha sido liberado pela pessoa autorizada.	-	-	-	-	-
Art. 51. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.	Art. 318º O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.	7.9 O contratado deve ser capaz de realizar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante, tal como com instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competente.	7.10 O contratado deve dispor de instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competente para realizar satisfatoriamente o trabalho solicitado pelo contratante. A fabricação contratada só pode ser efetuada por fabricante que detém uma autorização de fabricação válida.	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 51. § 1º A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricar.	Art. 319º A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricação de insumos farmacêuticos.	-	7.10 O contratado deve dispor de instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competente para realizar satisfatoriamente o trabalho solicitado pelo contratante. A fabricação contratada só pode ser efetuada por um fabricante que detém uma autorização de fabricação válida.	-	-	-
Art. 51. § 2º As partes devem cumprir as regras instituídas em legislação específica.		-	-	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 52. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.	-	7.11 O contratado não deve subcontratar de uma terceira parte qualquer trabalho que lhe foi confiado nos termos do contrato sem uma avaliação prévia do contratante e aprovação das condições. Acordos firmados entre o contratado e qualquer terceira parte devem garantir que a informação e o conhecimento, incluindo aqueles provenientes de avaliações da adequação da terceira parte, são disponibilizados da mesma forma como entre o contratante original e o contratado.	7.11 O contratado não deve passar para uma terceira parte qualquer trabalho que lhe foi confiado nos termos do contrato sem uma avaliação prévia do contratante e aprovação das condições. Acordos firmados entre o contratado e qualquer terceira parte devem garantir que a informação e o conhecimento, incluindo aqueles provenientes de avaliações da adequação da terceira parte, são disponibilizados da mesma forma como entre o contratante original e o contratado.	16.14 Onde a subcontratação é permitida, o contratado não deve passar para uma terceira parte qualquer trabalho que lhe foi confiado nos termos do contrato sem uma avaliação prévia do contratante e aprovação das condições.	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 53. O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.	Art. 320º O contratado deve abster-se de realizar qualquer atividade que possa afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.	-	7.12 O contratado deve abster-se de qualquer atividade (incluindo mudanças não autorizadas fora dos termos do contrato) que possam afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.	-	-	-
Art. 54. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.	Art. 309º Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que defina em detalhes as responsabilidades de boas práticas e estabeleça claramente as atribuições de cada parte, incluindo as medidas de qualidade, quanto à liberação de cada lote de produto para venda ou quanto à emissão de certificado de análise.	Princípio. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte. 7.1 Deve haver um contrato escrito abrangendo as atividades terceirizadas, os produtos ou operações a que estão relacionadas, e quaisquer disposições técnicas concernentes.	7.13 Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte, abrangendo as atividades terceirizadas, os produtos ou operações a que estão relacionadas, os processos de comunicação relativos às atividades terceirizadas e quaisquer disposições técnicas concernentes.	16.12 Deve haver um contrato escrito e aprovado ou acordo formal entre o contratante e o contratado que defina em detalhe as responsabilidades de BPF, incluindo as medidas de qualidade, de cada parte.	Terceirização envolve a contratação de uma segunda parte com um contrato para executar processos operacionais que são parte das responsabilidades inerentes de um fabricante. Por exemplo, o fabricante pode contratar outra empresa para embalar e rotular ou executar treinamento regulatório BPF.	Atividades terceirizadas: Atividades desenvolvidas por um contratado sob um acordo escrito com um contratante. 2.7 (b) Definição das responsabilidades e dos processos de comunicação para as atividades relacionadas à qualidade das partes envolvidas. Para as atividades terceirizadas, isto deve ser incluído em um acordo escrito entre contratante e contratado;

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
(continuação da linha anterior)	Art. 321º O contrato firmado entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades das respectivas partes quanto à fabricação e ao controle.				Sistemas da Qualidade exigem contratos (acordos de qualidade) que descrevem claramente materiais ou serviços, responsabilidades de especificação de qualidade e mecanismos de comunicação.	
Art. 55. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da Garantia da Qualidade, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.	-	Princípio. O Sistema de Gestão da Qualidade do contratante deve definir claramente o modo como o RT, atestando cada lote de produto para a liberação, exerce sua total responsabilidade.	7.14 O contrato deve definir claramente o modo como o RT, na liberação de cada lote de produto para venda ou na emissão do certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote foi fabricado e verificado em conformidade com as exigências do registro.	-	É crítico em um sistema de qualidade garantir que a gestão do contratado esteja familiarizada com os requisitos específicos do contrato. No entanto, de acordo com os requisitos BPF, a unidade da qualidade do fabricante é responsável por aprovar ou rejeitar produtos ou serviços prestados no âmbito do contrato (§ 211.22(a)) ⁵⁶ .	-

⁵⁶ 211.22 (a) é um trecho do parágrafo das Boas Práticas de Fabricação do FDA que define as responsabilidades da unidade de qualidade.

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
(continuação da linha anterior)	-	7.8 O contratante deve ser responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas. Também deve garantir, por ele próprio, ou com base na confirmação do RT do contratado, que todos os produtos e materiais entregues a ele pelo contratado foram processados de acordo com BPF e com o registro.	7.7 O contratante deve revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas. O contratante deve assegurar que todos os produtos e materiais entregues pelo contratado foram processados de acordo com BPF e o registro; cumprem com as suas especificações e que o produto tenha sido liberado pelo RT, de acordo com BPF e o registro.	-		-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 56. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e BPF.	Art. 322º Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas qualificadas que detenham conhecimentos necessários em tecnologia de produção, análise de controle de qualidade e boas práticas de fabricação. Parágrafo único. O contrato deve ser acordado por ambas as partes.	7.14 Um contrato deve ser elaborado entre o contratante e o contratado que especifique as respectivas responsabilidades e os processos de comunicação relacionados com as atividades terceirizadas. Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas competentes devidamente informadas nas atividades de terceirizadas relacionadas e BPF.	7.15 Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado de tecnologia farmacêutica, análises e BPF.	-	-	-
Art. 57. Todos os procedimentos de produção e controle de qualidade devem estar de acordo com o registro do produto envolvido e devem ser acordados por ambas as partes.	-	7.14 [...] Todas as disposições para atividades terceirizadas devem estar de acordo com a regulação em vigor e o registro do produto e acordadas por ambas as partes.	7.16 Todas as disposições para produção e análise devem estar de acordo com o registro e aprovados por ambas as partes.	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
Art. 58. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem.	Art. 323º O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, liberação dos materiais, produção, controle de qualidade, incluindo os controles em processo e amostragem.	7.15 O contrato deve descrever claramente quem se encarrega de cada etapa da atividade terceirizada, por exemplo, gestão do conhecimento, transferência de tecnologia, cadeia de suprimentos, subcontratação, qualidade e compra de materiais, teste e liberação de materiais, execução da produção e do controle de qualidade (incluindo controles em processo, amostragem e análise).	7.17 O contrato deve descrever claramente quem é responsável pelas atividades contratadas, por exemplo, gestão do conhecimento, transferência de tecnologia, cadeia de suprimentos, subcontratação, qualidade e compra de materiais, teste e liberação de materiais, execução da produção e do CQ, incluindo controles em processo, e quem tem a reponsabilidade por amostragem e análise. No caso de análise contratada, o contrato deve indicar se o contratado deve ou não coletar amostras nas instalações do fabricante.	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
<p>Art. 59. Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis.</p> <p>Parágrafo único. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto objeto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.</p>	<p>Art. 324º O contrato deve estabelecer que os registros de fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devam ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição.</p> <p>Parágrafo único. Os registros de fabricação e analíticos, originais ou cópias, devem estar a disposição no local onde a atividade ocorra.</p>	<p>7.16 Todos os registros relacionados com as atividades terceirizadas, por exemplo, registros de fabricação, análise e distribuição, e amostras de referência devem ser mantidos por, ou estar disponíveis para, o contratante. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto em caso de reclamações ou de suspeita de defeito ou de investigação em caso de suspeita de produto falsificado devem ser acessíveis e especificados nos procedimentos relevantes do contratante.</p>	<p>7.18 Os registros de fabricação, análise e distribuição, e amostras de referência devem ser mantidos por, ou estar disponíveis para, o contratante. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto em caso de reclamações ou de suspeita de defeito ou de investigação em caso de suspeita de produto falsificado ou de fraude laboratorial devem ser acessíveis e especificados nos procedimentos relevantes do contratante.</p>	<p>16.15 Registros de fabricação e de laboratório devem ser mantidos no local onde a atividade ocorre e estar prontamente disponível.</p>	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
<p>Art. 60. O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias-primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados.</p> <p>Parágrafo único. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado.</p>	<p>Art. 326º O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos.</p>	-	<p>7.19 O contrato deve descrever a manipulação de materiais de partida, intermediários, a granel e produtos acabados, se eles são rejeitados. Ele também deve descrever o procedimento a ser seguido se a análise contratada mostra que o produto testado deve ser rejeitado.</p>	-	-	-
-	<p>Art. 310º Todos os envolvidos no contrato devem cumprir com as boas práticas, com consideração especial à prevenção da contaminação cruzada e à rastreabilidade.</p>	-	-	<p>16.10 Todos os fabricantes contratados (incluindo laboratórios) devem cumprir com as BPF definidas neste guia. Atenção especial deve ser dada à prevenção de contaminação cruzada e à manutenção da rastreabilidade.</p>	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
-	Art. 311º Mudanças no processo, equipamento, métodos de análise, especificações, ou outras exigências contratuais não devem ser feitas, a menos que ambas as partes sejam informadas e as mudanças aprovadas.	7.12 O contratado não deve fazer mudanças não autorizadas, fora dos termos do contrato, que possa afetar negativamente a qualidade das atividades terceirizadas para o contratante.	7.12 O contratado deve abster-se de qualquer atividade (incluindo mudanças não autorizadas fora dos termos do contrato) que possam afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.	16.16 Mudanças no processo, equipamentos, métodos de ensaio, especificações ou outros requisitos contratuais não devem ser feitas a menos que o contratante seja informado e aprove as mudanças.	-	-
-	Art. 312º O contrato escrito firmado deve estabelecer os procedimentos de fabricação e/ou de análise do intermediário ou insumo farmacêutico com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.	-	-	-	-	-
-	Art. 325º O contrato deve estabelecer que a expedição do insumo farmacêutico ativo seja realizada pelo contratante, e os registros mantidos.	-	-	-	-	-

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
-	-	7.3 Caso o detentor do registro e o fabricante não sejam o mesmo, arranjos apropriados devem estar implementados, levando em conta os princípios descritos neste capítulo.	-	-	-	-
-	-	7.4 O sistema da qualidade farmacêutico do contratante deve incluir o controle e a revisão de quaisquer atividades terceirizadas.	7.5 O sistema da qualidade farmacêutico do contratante deve incluir o controle e a revisão de quaisquer atividades terceirizadas.	-	-	2.7 O SQF, incluindo as responsabilidades da gestão descritas nesta seção, estende-se ao controle e à revisão de quaisquer atividades terceirizadas e da qualidade dos materiais adquiridos.

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
(continuação da linha anterior)	-	O contratante é em última instância responsável por garantir que processos estão implementados para assegurar o controle de atividades terceirizadas. Esses processos devem incorporar princípios de gerenciamento de riscos à qualidade e, nomeadamente, incluir:	O contratante é responsável pela avaliação de legalidade, adequação e competência do contratado para realizar com sucesso o trabalho ou os testes requeridos, pela aprovação das atividades contratadas, e pela garantia, por meio de contrato, que os princípios de BPF incorporando os princípios GRQ são seguidos.	-	-	A empresa farmacêutica é em última instância responsável por garantir que processos estão implementados para assegurar o controle de atividades terceirizadas e a qualidade dos materiais adquiridos. Esses processos devem incorporar o GRQ e incluem:
-	-	7.7 O contratante deve monitorar e revisar o desempenho do contratado e a identificação e a implementação de qualquer melhoria necessária.	7.8 O contratante deve monitorar e revisar o desempenho do contratado, incluindo a implementação de quaisquer melhorias necessárias e sua eficácia.	-	O pessoal da firma contratada deve ser adequadamente treinado e monitorado para o desempenho de acordo com seu sistema da qualidade, e os padrões de qualidade de contratante e contratado não devem conflitar.	2.7 (c) Monitoramento e revisão do desempenho do contratado ou da qualidade do material proveniente do fornecedor, bem como da identificação e da implementação de quaisquer melhorias necessárias;

Quadro 16: Comparação das BPF e dos guias de SQF que abordam terceirização (continuação)

ANVISA – 2010	ANVISA – 2014	EMA – 2012	WHO – 2014	ICH – 2000	FDA – 2006	ICH – 2008
-	-	7.10 O contratado deve assegurar que todos os produtos, materiais e conhecimentos entregues a ele são adequados para o fim a que se destina.	-	-	-	2.7 (d) Monitoramento de ingredientes e materiais recebidos para garantir que eles são provenientes de fontes aprovadas usando a cadeia de suprimentos acordada.
-	-	7.13 O contratado deve entender que as atividades terceirizadas, incluindo os contratos de análises, podem ser sujeitas à inspeção pelas autoridades competentes.	7.9 O contratante é responsável por garantir que o contratado entenda que suas atividades podem ser sujeitas à inspeção pelas autoridades competentes.	-	-	-

Para fins de compreensão semântica, é válido acrescentar que, embora na tradução tenha se mantido cada termo como consta dos regulamentos brasileiros, originalmente nas publicações estrangeiras são empregados termos distintos, porém dotados de mesmo significado, conforme organizado no Quadro 17.

Quadro 17: Equivalência semântica dos termos

Fonte: elaboração própria

ANVISA 2010	EMA 2012	WHO 2014	ICH 2000	FDA 2006	ICH 2008
contrato	<i>Contract</i>	<i>contract</i>	<i>contract / agrément</i>	<i>contract / quality agreement</i>	<i>agreement</i>
contratante	<i>Contract Giver</i>	<i>contract giver</i>	<i>Contract Giver</i>	<i>contracting manufacturer</i>	<i>contract giver</i>
contratado	<i>Contract Acceptor</i>	<i>contract acceptor</i>	<i>contract acceptor/ contract manufacturer</i>	<i>contract firm</i>	<i>contract acceptor</i>

O termo *quality agreement*, que está presente no conjunto acima apenas em FDA (2006) como um sinônimo de contrato, ressurge no documento *Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry* (FDA, 2016a), com definição detalhada, como será discutido adiante. Este documento utiliza os termos *owner* para contratante e *contract facility* para contratado, diferentemente dos demais textos apreciados, mas de forma coerente com a legislação norte-americana em 21 CFR *Part* §200.10 (USA, 2016b).

Na comparação dos documentos foram identificados oito temas principais abordados, a saber: (i) contrato escrito; (ii) responsabilidade pela liberação do produto; (iii) extensão do sistema da qualidade farmacêutico da empresa contratante à contratada; (iv) avaliação da contratada quanto à sua competência e ao cumprimento das BPF; (v) monitoramento do desempenho da contratada pela empresa contratante; (vi) subcontratação de atividades; (vii) gerenciamento de materiais e produtos reprovados; e (viii) manutenção de registros para investigações. Estes tópicos são comuns a dois ou mais textos, mas o conteúdo nem sempre é convergente entre eles. Por isso, observou-se a necessidade de formular uma síntese da comparação das BPF e dos guias de SQF internacionais capaz de mostrar, em primeiro lugar, em que documentos cada tema

identificado está presente e, depois, de exprimir uma análise da convergência do conteúdo. Para tanto, desenvolveu-se o Quadro 18.

Quadro 18: Síntese da comparação das BPF e dos guias de SQF

Fonte: elaboração própria

TEMAS	ANVISA 2010	ANVISA 2014	EMA 2012	WHO 2014	ICH 2000	FDA 2006	ICH 2008
i Contrato escrito	C	C	C	C	C	C	C
ii Responsabilidade pela liberação do produto	C	C	C	C	A	C	A
iii Extensão do SQF da contratante à contratada	A	A	C	C	A	C	C
iv Avaliação da contratada (competência/BPF)	C	A	C	C	C	C	C
v Monitoramento do desempenho da contratada	A	A	C	C	A	C	C
vi Subcontratação	C	A	D	D	D	A	A
vii Gerenciamento de materiais/produtos reprovados	C	C	A	C	A	A	A
viii Manutenção de registros	C	C	C	C	C	A	A

Como o objetivo da análise foi comparar os demais documentos quanto às similitudes e diferenças em relação ao regulamento de BPF de medicamentos brasileiro, esta foi a referência utilizada para determinação da convergência ou divergência na abordagem dos temas. Desse modo, convergente significa que as disposições são consonantes com a RDC N° 17/2010. No quadro criado, no cruzamento da linha do tema com a coluna dos documentos lê-se a classificação atribuída, tendo sido empregado o seguinte racional: **A (ausente), em azul**, assinala que o tema não consta do texto; **C (convergente), em verde**, indica que o tema consta do texto e as disposições são convergentes com o regulamento de BPF da Anvisa; e **D (divergente), em vermelho**, aponta o contrário. Para os casos em que o tema não consta do regulamento nacional, a convergência foi estabelecida entre os demais materiais apreciados.

De modo geral, as disposições da RDC N° 17/2010 estão bastante alinhadas àquelas definidas nos textos internacionais, exceto no que tange à extensão do sistema da qualidade farmacêutico da empresa contratante à contratada (iii) e ao monitoramento do desempenho da contratada pela contratante (v), conceitos mais atuais para o SQF, preconizados pelo ICH Q10 (ICH, 2008), mas ausentes no documento brasileiro. Estes

mesmos aspectos não estão contemplados na RDC N° 69/2014 – BPF da Anvisa para produção de IFA –, que ademais se omite quanto à avaliação da competência da contratada (iv)⁵⁷ e subcontratação de atividades (vi).

Os temas ausentes nos regulamentos brasileiros já foram incorporados aos documentos de BPF da Europa e da OMS, que estabelecem que o sistema da qualidade da contratante deve incluir o controle e a revisão de quaisquer atividades terceirizadas, o que requer da contratante a capacidade de monitorar e analisar o desempenho do prestador de serviços. Ademais, estipulam a responsabilidade da contratante em garantir que há processos implantados para assegurar o devido nível de controle de atividades contratadas, incorporando o gerenciamento dos riscos à qualidade. A última revisão do documento europeu foi motivada justamente pela assimilação do Q10 (EUROPEAN COMMISSION, 2012b; WHO, 2014).

Os temas (iii) e (v) também não estão presentes no Q7 (ICH, 2000), talvez por se tratar de um texto mais antigo e também anterior ao Q10 (ICH, 2008). Inclusive, no item relativo à terceirização, o termo *quality system* não é empregado e observa-se uma preocupação com conformidade e não uma abordagem de gestão da qualidade.

A única divergência identificada entre a RDC N° 17/2010 e as demais referências diz respeito à subcontratação. Este tema consta do regulamento com veto, ou seja, a autoridade não permite a subcontratação de atividades. Os outros documentos que abordam o assunto preveem a possibilidade deste tipo de contratação mediante uma avaliação prévia da contratante e de sua aprovação das condições. Neste caso, estabelece-se que o contrato deve permitir à contratante auditar as atividades terceirizadas realizadas por subcontratadas mutuamente acordadas e que os acordos firmados entre a contratada e qualquer terceira parte devem garantir que a informação e o conhecimento sejam disponibilizados da mesma forma como entre contratante original e contratada (EUROPEAN COMMISSION, 2012b; WHO, 2014).

Cabe mencionar que o documento do FDA (2006) adiciona dois aspectos que não estão presentes nos outros textos. O primeiro diz respeito à necessidade de monitoramento do desempenho do pessoal da contratada e o segundo alerta que os padrões de qualidade de contratante e contratado não devem conflitar.

⁵⁷ A RDC N° 69/2014 prevê somente que “o contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade com as boas práticas” (BRASIL, 2014).

Sobre o documento *Pharmaceutical Quality System Q10* (ICH, 2008), cabe mencionar que há outras partes do texto que abordam as atividades contratadas, as quais não foram incluídos no quadro por consistirem de um detalhamento do tópico de gestão de atividades contratadas – este já suficiente para o objetivo comparativo –, mas que merecem ser citados haja vista a relevância que conferem à terceirização. Por se tratar de um documento específico sobre Sistema da Qualidade, este documento contempla considerações sobre o desenho e o conteúdo do sistema e prevê que o SQF deva incluir processos, recursos e responsabilidades apropriados para prover garantia da qualidade de atividades terceirizadas. Isto significa dizer que as operações terceirizadas são tão críticas para uma organização ao ponto de influenciarem a concepção do próprio sistema da qualidade. Outro ponto relevante é a discussão sobre a Revisão da Gestão (*Management Review*) que aborda a necessidade de haver um processo formal de revisão periódica do SQF, contemplando a avaliação de indicadores de desempenho para monitoramento da efetividade dos processos do sistema, onde se inclui o *feedback* de atividades terceirizadas.

Em síntese, o regulamento brasileiro reflete um enfoque ainda na conformidade e não uma abordagem de sistema da qualidade farmacêutico, o que talvez se explique pelo fato de ter sido publicado em 2010 com base no documento de BPF da OMS – WHO *Technical Report Series 908* – datada de 2003 (VOGLER, 2013; BRASIL, 2010), cabendo hoje sua atualização a fim de incorporar as orientações do ICH Q10 e os avanços no quadro conceitual e nas práticas da indústria. Cabe comentar que o formato atual da resolução brasileira torna o processo de revisão moroso, visto que não é possível publicar a alteração de uma parte do texto apenas. O documento da União Europeia, organizado em capítulos, é atualizado de forma mais dinâmica, pois uma parte pode ser alterada sem modificação das demais.

Interessante observar que, ao mesmo tempo em que a RDC N° 17/2010 não impõe à empresa contratante maiores exigências quanto à extensão do seu sistema da qualidade à empresa contratada e ao monitoramento do seu desempenho, o regulamento proíbe a subcontratação. Em contrapartida, os outros regulamentos de BPF mencionados avançaram na permissão da subcontratação consentida entre as partes, possivelmente devido justamente a esse prolongamento do sistema da qualidade. Desta forma, o risco inerente aos relacionamentos nas múltiplas contratações ao longo da cadeia produtiva é mitigado ao se exigir maior vigilância por parte do detentor do registro sobre os elos.

VI.3. A terceirização segundo a legislação nacional específica

Além de o assunto ser contemplado no regulamento nacional de Boas Práticas de Fabricação, a Anvisa dedica uma resolução – RDC N° 25/2007 – às disposições sobre terceirização de etapas de produção, de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos (BRASIL, 2007). Segundo o Estoque Regulatório da Anvisa Macro tema Medicamentos (ANVISA, 2016c), são estes os dois únicos atos da agência em vigor referentes a *outsourcing* de fabricação de medicamentos.

A RDC N° 25/2007 (BRASIL, 2007), que se aplica aos importadores de medicamentos também, estabelece as responsabilidades da empresa contratante e da contratada, apresentando o entendimento da agência quanto ao processo de terceirização⁵⁸. Segundo a resolução, os processos podem ser terceirizados, mas a responsabilidade não é transferida, apenas compartilhada com o prestador de serviços no âmbito das atividades previstas no contrato. “A responsabilidade do produto a ser liberado para consumo é do detentor do registro [...], porém a contratada é corresponsável” (BRASIL, 2007). Assim sendo, a contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias pelos aspectos técnicos, operacionais e legais referentes à atividade terceirizada.

Para que se possam terceirizar etapas de produção, análises de controle de qualidade e armazenamento de medicamentos em estabelecimento no país, o produto precisa ter registro vigente junto à autoridade sanitária brasileira. Além disso, contratante e contratada devem dispor de Certificado de Boas Práticas de Fabricação – CBPF⁵⁹ válido no momento da notificação e durante toda a vigência do contrato.

A Anvisa determina que haja um contrato de terceirização definindo as etapas de produção, as análises de controle de qualidade ou o armazenamento do medicamento objeto do contrato, que inclua os aspectos técnicos e operacionais necessários à execução e estabeleça as atribuições e as responsabilidades das partes, algumas dessas já previstas na própria resolução. As atividades realizadas entre empresas do mesmo grupo econômico dentro do território nacional, que possuam o mesmo sistema da qualidade, não caracterizam terceirização. Importante destacar que qualquer terceirização de produção, de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos deve ser peticionada por meio de notificação à agência.

⁵⁸ A inobservância do disposto nesta RDC representa infração sanitária, sujeitando os infratores às penalidades da legislação (BRASIL, 2007).

⁵⁹ “Documento emitido pela ANVISA atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação dispostas na legislação em vigor” (BRASIL, 2013a).

Cabe à empresa contratante fornecer à prestadora de serviços todas as informações necessárias para a realização das operações em conformidade com o registro e também oferecer suporte técnico e operacional para as validações que a contratada precisa realizar. Além disso, a contratante é responsável por executar o controle de qualidade do produto, exceto aquele inerente ao processo de produção (controle em processo), bem como por decidir a respeito da liberação do lote. A empresa prestadora de serviços, por sua vez, deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado, além de experiência e pessoal competente para desempenhar as atividades contratadas (BRASIL, 2007).

VI.3.a. Restrições à terceirização na legislação nacional específica

Segundo a RDC Nº 25/2007, a terceirização de todas as etapas de produção de um mesmo medicamento não é admitida pela agência, o que significa dizer que uma empresa não pode deter o registro do medicamento e não realizar alguma etapa de seu processamento⁶⁰. A empresa também não pode terceirizar etapas de produção de todos os seus produtos registrados, nem contratar a execução de etapas de produção de um mesmo produto de mais de um prestador de serviços⁶¹. Da mesma forma, a terceirização de análises de controle de qualidade de um produto não pode envolver mais de uma contratada. Também não se permite terceirizar etapas da produção ou parte do controle de qualidade concomitantemente do mesmo produto. Igualmente, a subcontratação de atividades pela contratada não é consentida (BRASIL, 2007).

VI.4. Percepção de risco da terceirização nos procedimentos do SNVS

No procedimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária POP-O-SNVS-015 revisão 0 de 21/07/2014, de autoria da Superintendência de Inspeção Sanitária da Anvisa, cujo título é “Planejamento de Inspeções para Verificação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos com Base no Risco Sanitário Associado”, a agência apresenta uma ferramenta de análise de risco para uso do SNVS na definição da frequência das inspeções de BPF nos fabricantes de medicamentos ou insumos farmacêuticos (ANVISA, 2014). Condicionando a periodicidade das inspeções

⁶⁰ Exceto quando a fabricação de formas farmacêuticas específicas necessita de tecnologias especiais na linha de produção. A ANVISA disponibiliza no seu website a lista das formas farmacêuticas consideradas específicas para a aplicação deste artigo.

⁶¹ Salvo para etapas de embalagem.

ao risco, fatores que aumentam qualquer tipo de risco contribuem para o incremento do escrutínio da agência sobre a empresa, uma vez que a inspeção se configura o processo mais importante para verificação do cumprimento regulatório de um estabelecimento. Como a contratação de serviços de manufatura é um dos fatores considerados no modelo, a ferramenta será aqui explicada para, então, se discutir a percepção da agência a respeito do risco associado à terceirização.

VI.4.a. Ferramenta para definição de frequência de inspeção

Segundo o procedimento, a frequência de inspeção é determinada pelo índice de risco do estabelecimento, o qual corresponde à combinação do risco intrínseco com o risco regulatório. A Figura 26 apresenta a lógica do modelo.

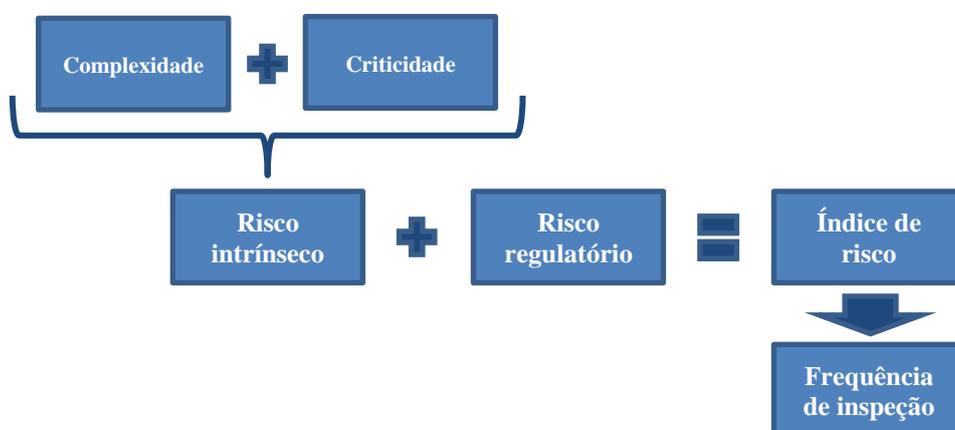


Figura 26: Lógica da ferramenta de análise de risco

Fonte: elaboração própria baseada em ANVISA (2014)

O risco intrínseco refere-se à natureza do estabelecimento e dos medicamentos fabricados, sendo resultante da complexidade das instalações, processos e produtos, e da criticidade destes produtos para programas estratégicos do SUS ou para a manutenção da vida dos pacientes usuários. Ao abarcar questões técnicas, na dimensão complexidade, e também de saúde pública, na dimensão criticidade, o risco intrínseco exprime “o grau de desafio que o estabelecimento confere para os seus sistemas de qualidade e a importância dos medicamentos fabricados para com a assistência farmacêutica no SUS” (ANVISA, 2014).

A complexidade é determinada por um instrumento, conforme Anexo 3 para fabricantes de medicamentos e Anexo 4 para fabricantes de insumos farmacêuticos, que é composto por um conjunto de características, para as quais se atribui uma pontuação (1, 2, 3) de acordo com o nível de complexidade (baixa, média, alta). Há ainda um fator de ponderação (1 a 5), que confere peso à característica, conforme sua relevância para o risco total. O resultado final é a soma dos valores obtidos para cada característica (pontuação multiplicada pelo peso) e indica a complexidade do estabelecimento (qualitativa), conforme o Quadro 19.

Quadro 19: Complexidade por faixa de pontuação

Fonte: ANVISA (2014)

COMPLEXIDADE	
Fabricantes de medicamentos	Fabricantes de insumos farmacêuticos
RESULTADO COMPLEXIDADE	RESULTADO COMPLEXIDADE
<input type="checkbox"/> BAIXA COMPLEXIDADE (36-54)	<input type="checkbox"/> BAIXA COMPLEXIDADE (48-81)
<input type="checkbox"/> MÉDIA COMPLEXIDADE (55-90)	<input type="checkbox"/> MÉDIA COMPLEXIDADE (82-115)
<input type="checkbox"/> ALTA COMPLEXIDADE (91-108)	<input type="checkbox"/> ALTA COMPLEXIDADE (116-144)

A criticidade é dada pela aplicação do racional contido nos fluxogramas apresentados no Anexo 5, relativo aos fabricantes de medicamentos, e no Anexo 6, referente aos fabricantes de insumos. Em resumo, a criticidade alta é atribuída às vacinas integrantes do Programa Nacional de Imunização, a hemoderivados e a medicamentos *life saving*, tais como soros integrantes do PNI e outras drogas sem alternativa terapêutica. A criticidade média se aplica aos medicamentos do Grupo 1 da Portaria 1.554/2013 do Ministério da Saúde e aos medicamentos estratégicos da assistência farmacêutica⁶². Por exclusão, as demais drogas são classificadas como baixa criticidade.

Para determinação do risco intrínseco, os níveis de complexidade e criticidade são transpostos para uma matriz, apresentada no Quadro 20. O ponto em que a linha correspondente à complexidade (baixa, média ou alta) cruza a coluna correspondente à criticidade (baixa, média ou alta) assinala o risco intrínseco do estabelecimento.

⁶² Conforme Anexo V do procedimento POP-O-SNVS-015.

Quadro 20: Matriz de determinação do risco intrínseco

Fonte: ANVISA (2014)

Complexidade	Críticidade		
	Baixa	Média	Alta
Baixa	<input type="checkbox"/> (Baixo)	<input type="checkbox"/> (Baixo)	<input type="checkbox"/> (Médio)
Média	<input type="checkbox"/> (Baixo)	<input type="checkbox"/> (Médio)	<input type="checkbox"/> (Alto)
Alta	<input type="checkbox"/> (Médio)	<input type="checkbox"/> (Alto)	<input type="checkbox"/> (Alto)

O risco regulatório, por sua vez, reflete o nível de cumprimento das BPF e, para tanto, se baseia no resultado de inspeção anterior, considerando o número de deficiências (não conformidades) encontradas e a respectiva classificação de risco⁶³, não diferindo no seu cálculo entre medicamentos e insumos farmacêuticos. O Quadro 21 apresenta a classificação do risco regulatório em função do resultado de inspeção e espelha a lógica do fluxograma de determinação do risco regulatório, apresentado no Anexo 7.

Quadro 21: Classificação do risco regulatório

Fonte: elaboração própria baseada em ANVISA (2014)

Risco baixo	Grupo I	Não Conformidades Menores ≤ 5 Não conformidades Maiores = 0 Não conformidades Críticas = 0
Risco médio	Grupo II	Não Conformidades Menores > 5 Não conformidades Maiores = 0 Não conformidades Críticas = 0
Risco alto	Grupo III	Não Conformidades Menores ≥ 0 Não conformidades Maiores ≤ 5 Não conformidades Críticas = 0

Finalmente, o índice de risco é obtido por meio do cruzamento da linha do risco regulatório (grupo I, II, III) com a coluna do risco intrínseco (baixo, médio, alto), conforme Quadro 22.

⁶³ As deficiências são classificadas conforme procedimento específico POP-O-SNVS-014 intitulado “Categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco regulatório”, revisão 0 de 21/07/2014 (ANVISA, 2014).

Quadro 22: Matriz de determinação do índice de risco

Fonte: elaboração própria baseada em ANVISA (2014)

A = Índice de risco baixo B = Índice de risco médio C = Índice de risco alto		Risco Intrínseco		
	Risco Regulatório	Baixo	Médio	Alto
	Grupo I	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B
	Grupo II	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C
	Grupo III	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C

O resultado final da aplicação da ferramenta consiste na definição dos intervalos entre as inspeções conforme o índice de risco, apresentada no Quadro 23.

Quadro 23: Frequência de inspeção recomendada conforme índice de risco

Fonte: ANVISA (2014)

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

VI.4.b. Considerações sobre a contribuição da terceirização para o risco

Conforme explicado anteriormente, o índice de risco resulta de uma combinação entre risco regulatório – dependente do desempenho na inspeção – e risco intrínseco – decorrente da complexidade do estabelecimento e da criticidade do produto. Assim sendo, é na dimensão complexidade que as características das instalações, dos processos, das tecnologias e dos produtos, bem como decisões de negócio e portfólio, são avaliadas quanto à percepção do risco por parte da agência. Treze características são avaliadas no caso de estabelecimento fabricante de medicamentos e quinze no caso de fabricante de insumos. Para ambos, duas dessas características tratam de terceirização: uma avaliando o risco da organização que presta serviços e outra avaliando o risco da organização que os contrata. Estas características estão destacadas no Anexo 3 (medicamentos: números 6 e 11) e Anexo 4 (insumos: números 7 e 11).

Os estabelecimentos prestadores de serviços de fabricação são avaliados como alta complexidade, enquanto aqueles que fabricam somente produtos próprios são classificados como baixa⁶⁴. O fator de ponderação (de 1 a 5), que confere peso segundo relevância para o risco total, é três (3) para a atuação como terceirista. A fabricação de medicamentos com terceirização de etapas produtivas ou análises de controle de qualidade para liberação do produto acabado é interpretada como alta complexidade, ao passo que a realização de todas as etapas produtivas na própria empresa, sem contratação de terceiros, é entendida como baixa⁶⁵. Para esta característica, o fator de ponderação é dois (2). Portanto, observa-se que a agência atribui maior risco à empresa prestadora de serviços do que à empresa que os contrata.

VI.5. Análise do impacto dos requisitos regulatórios nacionais na indústria

A legislação vigente não possibilita que a empresa detentora do registro terceirize todas as etapas de produção do medicamento. Dessa forma, uma organização dedicada exclusivamente à pesquisa e desenvolvimento fica impossibilitada de colocar no mercado os seus produtos que obtiveram êxito nos estudos clínicos se não dispuser de instalações para produção, o que impossibilita a utilização de uma abordagem de empresa virtual. Ademais, esta determinação impede que uma organização diversifique suas estratégias de operações, por exemplo, explorando a terceirização completa eventual para cobrir sazonalidades do mercado, o que reduz a necessidade da manutenção de um grande colchão de capacidade. A empresa também poderia terceirizar para liberar sua capacidade produtiva para processamento de produtos de maior valor agregado ou de fabricação mais complexa, ou para fabricar em localidade mais próxima a um mercado de interesse.

Uma organização também não pode contratar a realização de etapas de produção de todos os seus produtos registrados, tampouco terceirizar atividades de produção de um mesmo produto com mais de um prestador de serviços. Tal condição reduz a diversidade de arranjos que a empresa poderia estabelecer, impedindo que desverticalize mais, alocando operações em diversas contratadas de acordo com as oportunidades em termos de custo, especialização, localização e logística, ou mesmo tecnológicos, já que CMO diferentes detêm tecnologias proprietárias e *expertises* diferenciadas.

⁶⁴ Para esta característica não é aplicável o nível médio (pontuação 2).

⁶⁵ Idem 64.

A subcontratação de atividades pela contratada não é autorizada, não havendo sequer a possibilidade de subcontratação mutuamente acordada entre a contratante e a contratada original, o que também reduz as possibilidades de construção de arranjos e de desverticalização por parte do prestador de serviços que poderia empregar seus próprios terceiristas, otimizando sua estratégia de capacidade, dada a natural imprevisibilidade do negócio, já que a CMO não detém o portfólio que processa e está, portanto, sujeita à ociosidade por variação na demanda. Se fosse consentida a subcontratação, o tempo para colocação do produto no mercado também poderia ser reduzido, já que haveria a possibilidade de a CMO assumir contratos além de sua capacidade, diminuindo prazos de entrega, e além de sua competência tecnológica, que complementarria com parceiros. Se por um lado estas condições procuram reduzir os riscos regulatórios e à qualidade do produto na perspectiva da agência, em contrapartida limitam as opções das empresas na exploração de estratégias de operações que ocasionariam diminuição de custos, o que poderia se refletir em preço e disponibilidade de medicamentos para a população. Outro ponto que vale comentar diz respeito ao procedimento para planejamento de inspeções, abordado em VI.4. O fato de o modelo dedicar duas questões à avaliação da terceirização sugere a relevância do tema para a agência, que percebe o grau de desafio para o sistema da qualidade das organizações em lidar com a transferência de materiais, de informação e de conhecimento para além de suas fronteiras, o que tende a aumentar o risco à qualidade dos produtos e acrescenta dificuldades no cumprimento regulatório.

VI.6. Perspectiva de atualização da legislação nacional sobre terceirização

Em 03 de dezembro de 2013 foi divulgada a Consulta Pública Nº 52/2013⁶⁶, que consiste em uma proposta de ato normativo visando a substituição da RDC Nº 25/2007 – que dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos (BRASIL, 2013b). Após o prazo estipulado para envio de comentários e sugestões pelos interessados, a agência analisou as contribuições e gerou um texto revisado, aqui denominado Proposta de RDC⁶⁷ (BRASIL, 2016b), que foi submetido para deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa

⁶⁶ A consulta pública é uma das principais etapas do processo de regulamentação e tem por objetivo obter subsídios e informações da sociedade para tomada de decisão por parte da agência. O ato da consulta pública se formaliza por meio de publicação no Diário Oficial da União. Além do texto da proposta de regulamento, a publicação define o prazo e outras informações relevantes para a participação dos interessados, que pode ser qualquer pessoa ou entidade (ANVISA, 2016d, 2016e).

⁶⁷ Processo: 25351.707844/2012-68, Expediente: 1012437123 (DICOL ANVISA, 2016b).

durante a Reunião Ordinária Pública 005/2016 da Dicol, realizada em 08 de março de 2016 (DICOL ANVISA, 2016a). Como as reuniões públicas da Dicol são exibidas ao vivo, gravadas e disponibilizadas na internet pela agência, foi possível assistir e analisar a Reunião 005/2016 na íntegra e, dessa forma, as considerações aqui expostas se baseiam nesta gravação (DICOL ANVISA, 2016b) e no conteúdo da apresentação de Roberto dos Reis, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da agência, durante esse encontro (REIS, 2016).

Na reunião, o relator do processo, Diretor Renato Alencar Porto, apresentou relatório sobre a matéria para a Diretoria do órgão visando à publicação do regulamento. O tema da Proposta de RDC, de responsabilidade da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS, consta da Agenda Regulatória, onde corresponde ao Tema 37, Subtema 37.1, classificado como de relevância média, urgência e alta complexidade. Segundo o relatório apresentado pelo Diretor, “o normativo vigente mostra-se desatualizado frente ao cenário atual, pois não permite um adequado controle sanitário, além de ser excessivamente burocrático, sendo necessária a modernização dos quesitos regulatórios da atividade de terceirização. O diagnóstico da área técnica aponta que os dispositivos atuais levam à avaliação das atividades de terceirização por diversas áreas da Anvisa e que as informações geradas a partir da análise de terceirizações não são disseminadas de forma apropriada. Ademais a terceirização muitas vezes não corresponde à informação disponível no registro do medicamento ou na autorização de funcionamento da empresa, na AFE” (DICOL ANVISA, 2016b [59:22-1:00:03]). Ainda segundo Renato Alencar Porto, “o principal objetivo para atualização da norma de terceirização é o melhor controle da Anvisa das terceirizações temporárias e permanentes de etapas produtivas, ensaios de controle de qualidade e armazenamento de medicamentos de maneira que as informações possam ser facilmente obtidas e repassadas às vigilâncias sanitárias locais sempre que necessário. Ademais a atualização da norma faz-se necessária para internalização do conteúdo da Resolução do Mercosul⁶⁸ GMC 50 de 2002” (DICOL ANVISA, 2016b [1:00:04-1:00:32]).

Na sequência, o servidor Roberto dos Reis da GGFIS, fez uma apresentação sobre a consolidação do trabalho de revisão da norma pela área técnica. No material apresentado por ele, alguns objetivos da atuação regulatória em relação à proposta de nova RDC se destacam, a saber: “permitir a terceirização temporária apenas em alguns

⁶⁸ Mercado Comum do Sul – Mercosul.

casos, uma vez que a terceirização pode impactar a qualidade dos medicamentos e, portanto, deve ser antecedida no mínimo pelos estudos da proposta” e “exigir a regularização, junto à área de registro da Anvisa, de etapas de produção e/ou de ensaios de controle de qualidade que são ou serão realizadas em terceiros contratados de forma permanente” (REIS, 2016).

Ao final da apresentação de Roberto dos Reis, houve espaço para manifestação oral de representantes do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo – Sindusfarma, da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais – Alanac, e do Grupo Farmabrazil, que solicitaram a não deliberação do texto nesta reunião e o acesso à minuta final da norma para análise e comentários, justificando esta solicitação em virtude do lapso de tempo (mais de dois anos) desde a consulta pública até o momento da reunião, da complexidade da matéria e das mudanças na equipe da agência. Ficou decidido que as entidades representativas do setor regulado teriam acesso ao texto, antes de sua publicação como RDC (DICOL ANVISA, 2016c).

Com o propósito de capturar a evolução das disposições no novo regulamento, foi elaborada uma matriz de comparação entre a Proposta de RDC⁶⁹ e a RDC Nº 25/2007, apresentada no Quadro 24, que foi construída por meio de uma análise detalhada dos dois documentos. Para construção desse quadro, os artigos da Proposta de RDC foram organizados, à esquerda, em sequência numérica ascendente. Na próxima coluna foram inseridos os artigos rastreados na RDC Nº 25/2007 que abordam o mesmo tópico. Na coluna **Status**, apontou-se a situação de cada artigo do novo documento em relação ao trecho correspondente na legislação vigente. Para tanto, foram empregadas as seguintes definições: **Sem alteração (verde)** – quando não houve mudança de significado, embora possa ter havido modificação da redação original; **Alteração (amarelo)** – indica conteúdo existente, porém modificado em termos de teor, significado ou nomenclatura relevante; **Inclusão (vermelho)** – assinala conteúdo inteiramente novo. Da coluna **Comentários** consta uma breve explicação para os casos de **Alteração**, sendo este campo também utilizado para algumas observações referentes aos demais casos (status). Os artigos excluídos da RDC Nº 25/2007, isto é, que não constam da Proposta de RDC, estão listados no final do quadro, acompanhados de comentários.

⁶⁹ Tive acesso ao documento por intermédio do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro – Sinfar-RJ, uma das entidades que representam o setor regulado.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007

Fonte: elaboração própria a partir de BRASIL (2016b, 2007)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS				
Seção I Objetivo	Art. 1º Esta Resolução institui regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos.	Art 1º Instituir novas regras para a terceirização de Etapas de Produção, de Análises de Controle de Qualidade e de Armazenamento de Medicamentos.	Sem alteração	-
	Parágrafo único. Esta Resolução se aplica também à terceirização de análises de controle de qualidade de insumos farmacêuticos por fabricantes de medicamentos com vistas à sua aprovação para o uso em produção.	-	Inclusão	-
Seção II Abrangência	Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras e armazenadoras de medicamentos e aos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos localizados em território nacional.	Art. 3º Todos os estabelecimentos fabricantes, importadores, armazenadores e laboratórios de controle de qualidade de medicamentos, devem cumprir com as diretrizes e exigências sanitárias para a realização de Terceirização de Etapas de Produção, Análises de Controle de Qualidade ou Armazenamento de Medicamentos contidos nesta Resolução, localizados no Brasil ou nos Estados Parte do Mercosul.	Alteração	Antes incluía o Mercosul, agora se restringe ao território nacional.
	Parágrafo único. As diretrizes desta Resolução também se aplicam às empresas coligadas que realizam atividades terceirizadas entre si.	Art. 3º Parágrafo único: Em se tratando de empresas do mesmo grupo econômico (tidas como coligadas) dentro do território nacional, que possuam o mesmo sistema de qualidade, não se caracterizam terceirização as atividades realizadas entre si.	Alteração	Determina que os termos da resolução se apliquem a coligadas.
Seção III Definições	Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:	Art. 2º Para efeito desta resolução adotam-se as seguintes definições:	Sem alteração	-
	I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos e insumos farmacêuticos;	Armazenamento: Guarda, manuseio e conservação segura de produtos farmacêuticos.	Alteração	Inseridos insumos farmacêuticos.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
II - controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade dos medicamentos e dos insumos farmacêuticos, objetivando verificar se satisfazem critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança;	Controle de Qualidade: Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, objetivando verificar se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança.		Alteração	Contempla agora os insumos farmacêuticos.
III - contrato de terceirização: documento mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo as atribuições e responsabilidades das empresas contratante e contratada;	Contrato de Terceirização: Documento cujo conteúdo é mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo claramente as atribuições e responsabilidades de contratante e contratado.		Sem alteração	-
IV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo, de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo;	Controle em Processo: Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.		Sem alteração	-
V - detentor de registro: pessoa jurídica detentora do registro de um medicamento junto à ANVISA e portanto, detentora de direitos e responsabilidades sobre o medicamento;	Titular de Registro: Pessoa jurídica que possui registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.		Alteração	Mudança de nomenclatura: de titular para detentor.
VI - empresas coligadas: empresas do mesmo grupo econômico que possuem sistemas de qualidade equivalentes;		-	Inclusão	<u>Observação:</u> estava no texto original, mas não nas definições.
VII - empresa contratada: empresa que realiza o serviço terceirizado, corresponsável pelos aspectos técnicos e legais inerentes;	Empresa contratada: empresa que realiza o serviço de terceirização, corresponsável pelos aspectos técnicos e legais, inerentes à atividade objeto da terceirização.		Sem alteração	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	VIII - empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados ao medicamento ou processo objeto da terceirização;	Empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados com o produto ou processo objeto da terceirização.	Sem alteração	-
	IX - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Autorização Especial (AE) para a atividade de fabricação de medicamentos, conforme requisitos prescritos na legislação sanitária vigente;	Fabricante: Detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) para fabricação de medicamentos expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.	Alteração	Incluída Autorização Especial (AE).
	X - produção: todas as operações envolvidas no processo produtivo de medicamentos, incluindo recebimento de materiais, processamento, embalagem, armazenamento e expedição do produto terminado; e	Produção: Todas as operações envolvidas no preparo de determinado produto farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto acabado;	Alteração	Inseridos armazenamento e expedição do produto terminado.
	XI - terceirização: prestação de serviços por empresa contratada em atividades de produção, controle de qualidade e armazenamento de medicamentos.	Terceirização: é a prestação de serviços de terceiros para a execução de etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento de produtos farmacêuticos.	Sem alteração	-
CAPÍTULO II DAS RESPONSABILIDADES NO CONTRATO DE TERCEIRIZAÇÃO				
-	Art. 4° O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas da contratante e da contratada e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos.	Art. 13. O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas do contratante e do contratado e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos.	Sem alteração	-
	Parágrafo único. Não se aplica a assinatura de contrato de terceirização entre empresas coligadas, as quais devem realizar os petições necessários e dispor de todas as provas técnicas necessárias à realização de suas atividades, conforme legislação sanitária vigente.	Art. 3° Parágrafo único: Em se tratando de empresas do mesmo grupo econômico (tidas como coligadas) dentro do território nacional, que possuem o mesmo sistema de qualidade, não se caracterizam terceirização as atividades realizadas entre si.	Alteração	Determina que a resolução se aplica a coligadas, mas não há obrigação de formalização de contrato.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
Art. 5° A responsabilidade pela liberação do produto é do detentor do registro, independentemente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade e/ou armazenamento ter sido efetuada por terceiros, ficando a contratada corresponsável no que lhe compete o objeto do contrato.	Art. 17. A responsabilidade do produto a ser liberado para consumo é do detentor do registro independente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade ou armazenamento ter sido efetuada em terceiros, porém a contratada é co responsável no que lhe compete o objeto do contrato.	Alteração	Atribui responsabilidade ao detentor do registro pela liberação do produto.	
Art. 6° O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da empresa contratante, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.	Art. 14. No contrato de terceirização de etapas da produção ou de controle de qualidade deve constar a forma pela qual a CONTRATANTE vai exercer sua responsabilidade quanto a aprovação de cada lote de produto para a venda ou quanto à emissão de certificado de análise de qualidade.	Alteração	Esclarece a responsabilidade da contratante, não só na aprovação do lote, mas na conformidade da fabricação em relação ao registro.	
Art. 7° Em todos os casos a empresa contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a contratante, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.	Art. 15. Em todos os casos a empresa CONTRATADA, é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a CONTRATANTE, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.	Sem alteração	-	
Art. 8° A contratada deve assegurar que a contratante seja informada de qualquer situação que possa representar potencial risco à qualidade, à segurança ou à eficácia do medicamento.	Art. 16. A CONTRATANTE deve assegurar que a CONTRATADA seja informada de qualquer problema associado ao produto, serviços ou ensaios, que possam pôr em risco a qualidade do produto, bem como as instalações da CONTRATADA, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais, ou outros produtos.	Alteração	Responsabilidade invertida quanto à comunicação de situações que representem risco ao produto.	

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
CAPÍTULO III DAS CONDIÇÕES DA TERCEIRIZAÇÃO				
Seção I Dos Requisitos Gerais	Art. 9º A contratada deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado e pessoal qualificado para desempenhar satisfatoriamente o serviço contratado, atendendo aos requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.	Art. 4º A CONTRATADA deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado, além de experiência e pessoal competente para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante, atendendo os requisitos estabelecidos nos Regulamentos Técnicos correspondentes.	Sem alteração	-
	Art. 10. A contratante é responsável por auditar e avaliar a qualificação da contratada, aprovar as atividades do contrato e assegurar em contrato que os princípios de Boas Práticas sejam seguidos.	Art. 8º As partes devem garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, (Produção, Controle de Qualidade ou Armazenamento, conforme o caso) na execução do contrato.	Alteração	Amplia as obrigações da contratante quanto à avaliação do desempenho da contratada.
	Art. 11. Para que os contratos sejam considerados válidos, os estabelecimentos das empresas contratante e contratada devem cumprir integralmente a legislação sanitária vigente.	Art. 39. A empresa CONTRATADA deve estar satisfatória no banco de dados da ANVISA ou com Certificado de Boas Práticas válido, no momento da notificação e durante toda a vigência do contrato para as linhas produtivas/classes terapêuticas peticionadas. Parágrafo único Caso a empresa contratada perca a condição de satisfatoriedade durante a vigência do contrato, este não será mais válido perante esta Autoridade Sanitária e uma nova notificação deverá ser peticionada após o restabelecimento da sua condição de satisfatoriedade.	Sem alteração	<u>Observação:</u> a redação foi simplificada.
	Art. 12. O contrato de terceirização deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade e o armazenamento de medicamentos, assim como qualquer aspecto técnico e operacional relevante.	Art. 7º Cada contrato de terceirização, deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade ou o armazenamento de medicamentos, assim como, qualquer aspecto técnico e operacional acordado a respeito do objeto do contrato.	Sem alteração	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	Art. 13. A empresa contratada não poderá subcontratar, no todo ou em parte, o objeto do contrato.	Art. 9º A CONTRATADA não poderá subcontratar, em todo ou em parte, o objeto do contrato.	Sem alteração	-
	Art. 14. A contratante deve fornecer à contratada todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com o registro ou solicitação de registro junto à ANVISA, bem como qualquer outra exigência legal.	Art. 10. A CONTRATANTE deve fornecer à CONTRATADA todas as informações necessárias para que a mesma realize as operações contratadas de acordo com o registro junto a autoridade sanitária competente, bem como qualquer outra exigência legal.	Alteração	Adicionado trecho que prevê a possibilidade da contratante ainda não deter o registro do produto, mas a solicitação de registro.
	Art. 15. Os contratos firmados entre as partes devem estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.	Art. 11. Os contratos firmados entre as partes deverão estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.	Sem alteração	-
Seção II Da Terceirização Permanente	Art. 16. A contratação de serviços de produção ou controle de qualidade por período superior a 12 (doze) meses é considerada terceirização permanente e deve ser submetida à área de registro da ANVISA, obedecendo os requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro.	-	Inclusão	-
	Art. 17. A contratação de serviços de armazenamento por período superior a 12 (doze) meses deve ser notificada à ANVISA por meio de cadastramento dos dados do estabelecimento da empresa contratada na Autorização de Funcionamento da contratante.	-	Inclusão	-
	Parágrafo único. Os dados mencionados no caput deste artigo devem ser informados por meio de petição eletrônico e devem ser mantidos atualizados pela detentora do registro junto a ANVISA.	Art. 35. A empresa CONTRATANTE deverá peticionar por meio de Notificação à ANVISA quando realizar contrato de terceirização de Etapas de Produção, Controle de Qualidade e/ou Armazenamento de Medicamentos.	Sem alteração	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
Seção III Da Terceirização Temporária	Art. 18. Na vigência da terceirização temporária, a contratante e a contratada devem manter disponíveis as correspondentes evidências técnicas exigidas pela legislação vigente de pós-registro para as alterações efetuadas.	-	Inclusão	-
	Art. 19. A terceirização temporária de qualquer etapa da produção, controle de qualidade ou armazenamento de medicamentos tem caráter excepcional e deve ocorrer por um período máximo de 12 (doze) meses, não podendo ser prorrogada.	-	Inclusão	-
	<p>§1º Antes do início das atividades ou serviços de terceirização de que trata o caput, a empresa contratante deve fornecer à ANVISA as seguintes informações, por meio de peticionamento:</p> <p>I - declaração de que cumpre com todos os requisitos estabelecidos nesta Resolução; e</p> <p>II - lista dos medicamentos, formas farmacêuticas, atividades terceirizadas e informações da empresa contratada.</p>	<p>Art. 35. § 1º A empresa deverá enviar para a ANVISA a seguinte documentação:</p> <p>a) Formulário de Autorização de Terceirização (Fato Gerador: 7179) constante do site da ANVISA;</p> <p>b) Taxa de vigilância sanitária.</p> <p>Art. 36. Na notificação deve constar claramente o(s) número(s) de registro(s), forma(s) farmacêutica(s), substância(s) ativa(s) dos medicamentos a serem terceirizados, conforme formulários presentes no site da ANVISA.</p> <p>Art. 37. Todas as etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento a serem terceirizados devem estar claramente definidos no formulário de peticionamento, bem como as responsabilidades de cada empresa (Contratante e Contratada).</p>	Alteração	Modificados os documentos requeridos. Além disso, o peticionamento aplica-se exclusivamente aos contratos temporários.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	§2º A terceirização temporária poderá ser iniciada imediatamente após o peticionamento, desde que atendidos os critérios estabelecidos na legislação sanitária vigente.	Art. 35. § 2º A empresa deverá notificar à ANVISA 30(trinta) dias antes do início das atividades/serviços de terceirização. § 3º A ANVISA manifestará no prazo de 30 (trinta) dias quando as notificações de contrato de terceirização não atenderem integralmente o disposto neste regulamento. Neste caso, a referida notificação perderá a eficácia.	Alteração	Para contratação temporária, a empresa é dispensada de aguardar o posicionamento da agência para início das atividades.
	§3º A empresa contratante não pode realizar nova terceirização temporária de mesmo escopo (mesmos medicamentos e mesmas atividades), seja com a mesma contratada ou com outra empresa, exceto em se tratando de situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou de interesse à saúde pública.	-	Inclusão	-
	Art. 20. Se identificado descumprimento das normas vigentes a qualquer momento, as petições de terceirização temporária serão passíveis de indeferimento.	-	Inclusão	-
CAPÍTULO IV DA TERCEIRIZAÇÃO TEMPORÁRIA DE ETAPAS DA PRODUÇÃO				
-	Art. 21. A terceirização temporária de etapas da produção somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública.	-	Inclusão	-
	Parágrafo único. O caput deste artigo não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.	-	Inclusão	-
	Art. 22. No caso de terceirização de etapas da produção, a contratante deve possuir Autorização de Funcionamento e Autorização Especial, quando aplicável, para a atividade "fabricar".	Art. 18. No caso de terceirização de etapas de produção a CONTRATANTE também deverá possuir Autorização de Funcionamento de Empresa para a atividade "fabricar".	Alteração	Incluída Autorização Especial (AE).

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	Art. 23. Durante a vigência do contrato, a empresa contratada deve possuir Autorização de Funcionamento e Autorização Especial, quando aplicável, para a atividade "fabricar" e Certificado de Boas Práticas válido para a linha produtiva e forma farmacêutica objeto do contrato.	Art. 39. A empresa CONTRATADA deve estar satisfatória no banco de dados da ANVISA ou com Certificado de Boas Práticas válido, no momento da notificação e durante toda a vigência do contrato para as linhas produtivas/classes terapêuticas peticionadas.	Alteração	Incluída a necessidade de a contratada possuir Autorização de Funcionamento e Autorização Especial, quando aplicável, para a atividade "fabricar".
	Art. 24. A empresa contratada deve dispor de estrutura necessária para a realização dos testes de controle em processo que constem nas ordens de produção.	Art. 21. A empresa CONTRATADA deve contar com laboratório de controle de qualidade próprio, devidamente equipado para realizar todos os controles necessários ao processo de produção.	Sem alteração	-
	Art. 25. As etapas de produção terceirizadas devem ser realizadas mantendo-se as condições aprovadas no registro do medicamento.	-	Inclusão	-
	<p>§1º A terceirização citada no caput implica a realização de, no mínimo, os estudos descritos a seguir, que devem estar devidamente documentados e disponíveis tanto pela contratante como pela contratada:</p> <p>I - validação de processo produtivo; II - validação de limpeza, quando aplicável; III - validação de metodologia analítica, quando aplicável; IV - relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável; V - estudo de estabilidade de acompanhamento do primeiro lote fabricado na contratada, por período igual ao prazo de validade registrado; VI - estudo de comparabilidade físico-química e biológica para os produtos biológicos a granel; e VII - layout da embalagem secundária do medicamento, referente ao local de fabricação.</p>	Art. 24. A terceirização de etapas de produção de produtos farmacêuticos implica na realização, pela CONTRATADA, dos controles em processo e da validação (validação de processo produtivo; validação de limpeza; validação de metodologia analítica) inerentes a cada atividade os quais devem estar devidamente registrados e documentados.	Alteração	Adicionada a necessidade de mais alguns estudos.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	§2º Quando as validações de limpeza e de metodologia analítica não forem necessárias, as empresas contratante e contratada devem manter disponíveis, nos próprios estabelecimentos, documentação técnica comprobatória fundamentando a decisão.	-	Inclusão	-
	Art. 26. É vedada a terceirização de atividades de controle em processo de forma dissociada da produção.	Art. 27. É proibida a terceirização do "controle de processo" de forma dissociada da "produção".	Sem alteração	-
CAPÍTULO V DA TERCEIRIZAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE				
Seção I Da Terceirização Temporária do Controle de Qualidade	Art. 27. São passíveis de terceirização temporária de controle de qualidade somente os casos de: I - demanda analítica superior à capacidade instalada do laboratório; II - indisponibilidade temporária de instalação, equipamento ou pessoal responsável pela realização das análises; e III - inclusão de novo teste ou requerimento que a empresa não esteja capacitada para executar.	Art. 29. A terceirização do controle de qualidade de matérias-primas e produtos acabados somente será facultada nos seguintes casos: I quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise laboratorial tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados; II quando a frequência com a qual se efetuam certas análises seja tão baixa que se faça injustificável a aquisição de equipamentos de alto custo.	Alteração	Ampliados os casos passíveis de terceirização.
	Parágrafo único. A indisponibilidade temporária prevista no inciso II deste artigo não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.	-	Inclusão	-
	Art. 28. Os laboratórios contratados devem cumprir com a regulamentação específica de validação de métodos analíticos.	Art. 26. Na terceirização de análises de controle de qualidade a CONTRATADA deve realizar a validação de métodos analíticos.	Sem alteração	-
	Art. 29. A contratante deve manter disponíveis os dados brutos gerados durante as análises efetuadas pela empresa contratada e apresentá-los ao órgão de vigilância sanitária competente sempre que solicitados.	-	Inclusão	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	Art. 30. A contratante e contratada devem garantir o adequado transporte de amostras até a empresa contratada.	-	Inclusão	-
	Art. 31. A contratada escolhida para realização da atividade terceirizada de controle de qualidade deve estar habilitada junto à REBLAS ⁷⁰ para os ensaios contratados ou, quando se tratar de fabricante de medicamentos, deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.	Art. 30. A CONTRATADA escolhida para realização de terceirização de Controle de Qualidade deve estar habilitada junto a REBLAS para os ensaios contratados ou quando se tratar de fabricante de medicamentos, a mesma deve estar na condição satisfatória e com inspeção atualizada.	Sem alteração	-
	Parágrafo único. Na inexistência de laboratório habilitado junto à REBLAS ou laboratório de fabricante de medicamentos certificado, será permitida a terceirização em outro laboratório, desde que devidamente qualificado pela contratante.	-	Inclusão	-
Seção II Da Terceirização Permanente do Controle de Qualidade	Art. 32. A terceirização permanente de controle de qualidade deve ser submetida à ANVISA de acordo com as normas de registro e pós-registro, e deve conter os documentos descritos a seguir: I - habilitação REBLAS da contratada, Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando a contratada se tratar de fabricante de medicamentos ou comprovante de qualificação do laboratório pelo contratante; e II - validação da metodologia analítica no local proposto, conforme disposições da legislação específica.	-	Inclusão	-
	§1º No caso em que a validação do método analítico já tenha sido feita, esta deve ser acompanhada do estudo de transferência do método realizado pelo laboratório contratado, conforme legislação vigente.	-	Inclusão	-

⁷⁰ Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde – Reblas.

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	§2º Para as petições de pós-registro, também deve ser protocolada declaração de que não foram alterados as especificações, os testes e as metodologias de análise ou, caso tenha havido alterações, estas devem estar registradas e as documentações técnicas comprobatórias anexadas ao Histórico de Mudanças do Produto (HMP).	Art. 12. Todas as alterações pós-registro decorrentes de terceirização previstas na legislação em vigor deverão ser peticionadas à área de registro competente da ANVISA.	Alteração	Detalhada a forma como as alterações devem ser comunicadas.
CAPÍTULO VI DA TERCEIRIZAÇÃO TEMPORÁRIA E PERMANENTE DO ARMAZENAMENTO				
-	Art. 33. A empresa contratada para terceirização temporária ou permanente de armazenamento deve possuir as Autorizações e licença necessárias para esta atividade.	Art. 32. A empresa CONTRATADA para terceirização de armazenamento deverá possuir a Autorização de Funcionamento de Empresa vigente para esta atividade.	Sem alteração	-
	Art. 34. Os medicamentos armazenados pela contratada devem possuir registro vigente junto à ANVISA.	Art. 33. Na terceirização de armazenamento, os produtos farmacêuticos aprovados devem estar com o registro vigente junto à autoridade sanitária competente.	Sem alteração	-
	Art. 35. Somente devem ser expedidos para a contratada, os medicamentos que tenham sido liberados para comercialização pelo detentor do registro.	Art. 33. Parágrafo Único Somente será permitida a terceirização de armazenamento de produtos farmacêuticos liberados para a comercialização pela Garantia da Qualidade, ou setor equivalente, da parte contratante.	Sem alteração	-
	§1º Lotes de medicamentos em quarentena somente podem ser expedidos para a contratada quando houver um sistema informatizado de gerenciamento de materiais que seja integrado entre contratante e contratada.	-	Inclusão	-
	§2º Os sistemas informatizados de gerenciamento de materiais da contratante e da contratada devem estar validados.	-	Inclusão	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC Nº 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)	RDC 25/2007	Status	Comentários	
CAPÍTULO VII DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS				
-	<p>Art. 36. As petições protocoladas e/ou deferidas até a data da publicação desta Resolução continuam válidas por mais 12 (doze) meses.</p>	<p>Art. 40. Deve ser protocolada uma nova notificação sempre que ocorrerem as seguintes situações: I Alteração de empresa Contratada; II Alterações da empresa Contratante; III Inclusão ou exclusão de produtos e/ou apresentações; IV Alteração dos tipos de ensaios e/ou metodologia analítica; V Alterações de etapas da produção. § 1º Não será necessário realizar renovação das petições vigentes, caso não haja alterações conforme descrito no caput deste artigo. Art.42. Os contratos vigentes na data da publicação desta Resolução continuarão válidos, cabendo novo peticionamento somente na ocorrência de quaisquer das situações previstas no artigo 40. Art. 43. As empresas que até o momento da publicação desta norma possuam terceirização de armazenamento (CONTRATANTE e CONTRATADA) terão o prazo de 120 (cento e vinte) dias para adequar-se às exigências de que trata esta Resolução, a contar da data da sua publicação.</p>	Alteração	O prazo de 12 meses é estabelecido para adequação dos contratos anteriores à publicação da resolução às disposições do novo regulamento.
	Parágrafo único. Em se tratando de terceirização permanente, as empresas devem providenciar a adequação do registro do produto ou da Autorização de Funcionamento até o fim do prazo mencionado no caput desse artigo.	-	Inclusão	-
	Art. 37. A obrigatoriedade do cadastramento descrito no art. 17 tem efeito a partir da disponibilização das ferramentas necessárias para tal no sistema de peticionamento eletrônico pela ANVISA.	-	Inclusão	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

Proposta de RDC (PROCESSO 25351.707844-2012-68)		RDC 25/2007	Status	Comentários
	Parágrafo único. No período entre a publicação desta Resolução e a disponibilização da ferramenta eletrônica de cadastramento dos locais de armazenamento, não é necessária notificação à ANVISA dos locais de armazenamento contratados, o que não isenta as empresas de cumprirem os demais requisitos da legislação sanitária aplicáveis.	-	Inclusão	-
	Art. 38. No caso de rescisão de contratos de terceirização, as atividades contratadas devem ser imediatamente suspensas e, se necessário, a detentora do registro deve providenciar as adequações necessárias junto à ANVISA.	Art. 41. No caso de rescisão de Contratos de Terceirização de Etapas de Produção, Controle de Qualidade de Medicamentos ou de armazenamento de Medicamentos, a empresa CONTRATANTE deve imediatamente comunicar a ANVISA.	Sem alteração	-
	Art. 39. O escopo e a situação dos contratos de terceirização temporários estarão disponíveis publicamente para consulta no portal da ANVISA.	-	Inclusão	-
	Art. 40. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas na legislação vigente.	Art. 44. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas na legislação vigente.	Sem alteração	-

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

TRECHOS DA RDC 25/2007 EXCLUÍDOS	Comentários
Produto Semielaborado: substância ou mistura de substâncias que requeira posteriores processos de produção, a fim de converter-se em produto a granel.	Definições suprimidas.
Produto a granel: Material processado que se encontra em sua forma definitiva, e que só requeira ser acondicionado ou embalado antes de converte-se em produto terminado. Os injetáveis na sua embalagem primária são considerados produto a granel.	
Produto Acabado: Produto que tenha passado por todas as fases de produção e acondicionamento, pronto para venda.	
Art. 5° A CONTRATANTE só poderá requerer da CONTRATADA a terceirização de etapas de produção, controle de qualidade ou armazenamento de produtos farmacêuticos com registro vigente junto à autoridade sanitária no Brasil. Parágrafo único: O registro previsto no caput deste artigo não se aplica no caso de produção de lotes piloto, produtos utilizados em pesquisa clínica e placebos, devidamente documentados de acordo com a legislação específica vigente.	Conteúdo implícito em outros artigos.
Art. 6° Os estabelecimentos das empresas CONTRATANTE e CONTRATADA, devem cumprir com os regulamentos vigentes nos Estados Partes do Mercosul, bem como dispor da seguinte documentação: a) Contrato entre a Empresa Titular de Registro de produtos farmacêuticos no Estado Parte Produtor e a Empresa Representante no Estado Parte Receptor. b) Contar com os respectivos certificados de Boas Práticas de Fabricação.	Nova RDC não faz menção ao Mercosul, aplicando-se somente ao território nacional.
Art.19. A CONTRATANTE e a CONTRATADA devem assegurar que todos os materiais e produtos processados cumpram com suas especificações.	Conteúdo implícito em artigo sobre cumprimento da legislação vigente.
Art. 20. É vedada a terceirização de todas as etapas de produção de um mesmo medicamento, salvo nos casos em que a produção de formas farmacêuticas específicas necessite de tecnologias especiais na linha de produção, será permitida a terceirização de todas as etapas de produção, respeitando a proibição de terceirização de etapas da produção de todos os medicamentos registrados da CONTRATANTE. §1° A ANVISA disponibilizará no site da ANVISA quais são as formas farmacêuticas que serão consideradas específicas para a aplicação do caput deste artigo., §2° A empresa CONTRATANTE não será eximida do compromisso e realização do Controle de Qualidade do produto, excetuando-se aquele inerente ao processo de produção.	Estes vetos não constam do novo texto.
Art. 22. É vedado à empresa CONTRATANTE terceirizar etapas de produção de todos os seus produtos registrados, bem como, terceirizar as etapas de produção de um mesmo produto com mais de uma CONTRATADA. § 1° As etapas mencionadas no caput deste artigo não compreendem as etapas de embalagem.	
Art. 23. Não será permitido terceirizar etapas da Produção ou parte do Controle de Qualidade concomitantemente do mesmo produto.	

Quadro 24: Comparação: Proposta de RDC x RDC N° 25/2007 (continuação)

TRECHOS DA RDC 25/2007 EXCLUÍDOS	
Art. 24. Parágrafo único: nos casos das validações mencionadas no caput deste artigo, a empresa CONTRATADA deve contar com o suporte técnico e/ou operacional da empresa CONTRATANTE ou de empresa especializada nessa atividade.	Conteúdo implícito em outros artigos.
Art. 25. A CONTRATADA deve informar à CONTRATANTE sempre que houver produtos rejeitados (matérias primas, produtos semielaborados, a granel e/ou produtos acabados). Parágrafo único: A estocagem e o descarte dos produtos rejeitados mencionados no caput deste artigo são de responsabilidade da empresa CONTRATANTE e devem observar os procedimentos por ela estabelecidos e documentados.	Conteúdo implícito em outros artigos.
Art. 28. É vedado a terceirização do controle de qualidade de um mesmo produto com mais de uma contratada.	Este veto não consta do novo texto.
Art. 29. Parágrafo único Para o cumprimento do disposto nos itens I e II, a empresa CONTRATANTE deverá justificar a terceirização das análises de Controle de Qualidade, bem como, a CONTRATADA deverá comprovar ser habilitada para tal.	Não se aplica vis-à-vis a modificação do conteúdo do artigo 29.
Art. 30. Parágrafo único: Para os estabelecimentos localizados nos demais Estados Partes do Mercosul, as empresas contratantes e contratadas devem cumprir com as Boas Práticas vigentes e contar com os respectivos certificados de cumprimento que corresponda.	Nova RDC não faz menção ao Mercosul, aplicando-se somente ao território nacional.
Art. 31. É vedada a terceirização de controle de qualidade, às empresas que não disponham de laboratório de Controle de Qualidade próprio.	Estes vetos não constam do novo texto.
Art. 34. É vedada a terceirização de armazenamento às empresas que não disponham de local de armazenamento próprio.	
Art. 38. No momento da notificação a última inspeção sanitária da CONTRATANTE e da CONTRATADA deverão ter ocorrido há menos de 02 (dois) anos.	Removida a menção à inspeção da contratante.

Uma significativa inserção no novo texto diz respeito à distinção entre terceirização temporária e permanente. A terceirização temporária tem caráter excepcional e ocorre por um período máximo de doze meses, sem prorrogação. Depois disso, a contratante não pode praticar nova terceirização de caráter temporário de mesmo escopo, quanto aos medicamentos e às atividades envolvidos, com o mesmo prestador ou qualquer outra empresa, exceto em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou de interesse à saúde pública. Esta classificação da contratação quanto à temporalidade determina o fluxo de comunicação e formalização junto à agência, conforme ilustrado na Figura 27.

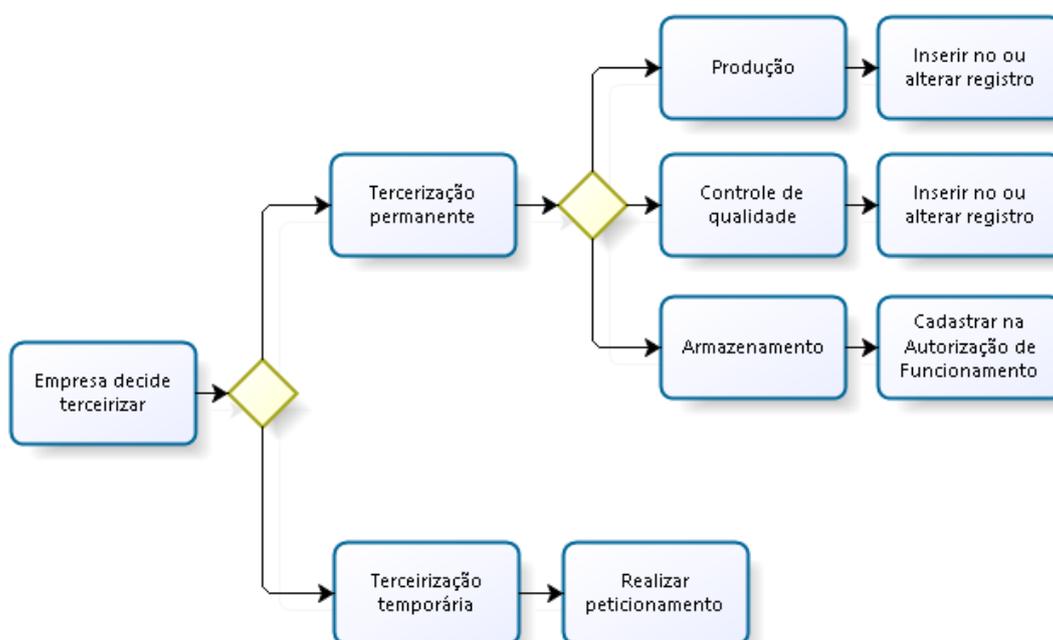


Figura 27: Fluxo de comunicação e formalização de terceirização junto à Anvisa

A contratação temporária não demanda autorização prévia da agência, mas precisa ser oficializada antes do início da execução das atividades por meio de peticionamento no qual a contratante fornece à Anvisa uma declaração de que cumpre com todos os requisitos da resolução e a lista de medicamentos, formas farmacêuticas, atividades envolvidas e informações da empresa contratada. Para etapas de fabricação, a contratação temporária é permitida exclusivamente em emergências (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública. Nestas circunstâncias, a terceirização requer a realização de, no mínimo, estudos de validação de processo produtivo; validação de limpeza, validação de metodologia analítica e relatório de perfil

de dissolução comparativo, quando aplicável; estudo de estabilidade do primeiro lote fabricado na contratada, por período igual ao prazo de validade registrado; estudo de comparabilidade físico-química e biológica para os produtos biológicos a granel; e *layout* da embalagem secundária do medicamento, referente ao local de fabricação. Em se tratando de análise de controle de qualidade, a terceirização temporária é permitida somente em caso de demanda analítica maior que a capacidade instalada do laboratório; indisponibilidade temporária de instalação, equipamento ou pessoal responsável pela execução das análises; e inclusão de novo ensaio ou requerimento que a empresa ainda não esteja capacitada para realizar.

A terceirização de serviços por período superior a doze meses é considerada permanente. No caso de *outsourcing* de atividades de produção ou controle de qualidade, a tramitação ocorre junto à área de registro da Anvisa, seguindo os requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro. Já a terceirização permanente de armazenamento é notificada à agência por meio do cadastramento dos dados da empresa contratada na Autorização de Funcionamento da contratante.

Quanto ao armazenamento, tanto a terceirização temporária como a permanente se restringem a medicamentos que possuam registro vigente junto à Anvisa. Para serem expedidos para a contratada, os lotes do produto precisam ter sido liberados para comercialização pelo detentor do registro, o que significa dizer que não se pode movimentar fisicamente entre contratante e contratada lotes de medicamento que estão em quarentena, isto é, em análise de controle de qualidade e/ou em avaliação pela garantia da qualidade para decisão final sobre sua comercialização. A exceção para transferência de lotes em quarentena está quando há um sistema informatizado de gerenciamento de materiais, validado e integrado entre contratante e contratada.

VI.7. Análise do impacto da alteração da legislação sobre terceirização

O novo regulamento traz significativos avanços em termos da aceitação de terceirização por parte da agência porquanto remove alguns dos vetos que impossibilitavam a maior exploração da alternativa de contratação de serviços de manufatura e de análises de controle de qualidade como parte da estratégia de operações das organizações. A proibição da terceirização de todas as etapas de produção de um medicamento é extinta e, portanto, uma empresa pode deter o registro e não executar etapas de processamento. Também foi retirado o veto da terceirização de etapas de produção de todos os produtos

registrados por uma empresa, bem como da contratação da execução de etapas de produção de um mesmo produto de mais de um prestador de serviços. O trecho sobre o impedimento de contratação de etapas da produção ou parte do controle de qualidade simultaneamente do mesmo produto foi excluído, bem como o artigo sobre o veto à terceirização de análises laboratoriais de um produto com mais de um prestador. Todas essas alterações auferem às empresas maior flexibilidade nas contratações e, assim sendo, possibilitam maior desverticalização em conformidade regulatória.

Em contrapartida, a subcontratação de atividades continua proibida, o que impede que a empresa CMO constitua arranjos com outras organizações para assumir contratos. Sem a possibilidade de subcontratar, a CMO precisa manter estruturas produtivas e laboratoriais capazes de dar conta de uma determinada quantidade e variedade de produtos e tecnologias, o que limita o número e o escopo dos contratos que pode aceitar. Isto pode significar também que a organização terceirista tenha que arcar com estruturas ociosas durante períodos de menor procura por serviços de terceirização.

Há na Proposta de RDC uma importante modificação que elimina a restrição à terceirização de etapas de produção somente de produtos registrados. Torna-se assim lícito contratar um prestador de serviços para a realização de etapas de produção de lotes como parte do desenvolvimento do produto, prática bastante comum na indústria farmacêutica ao redor do mundo, e que era vetada pelo texto anterior. Dessa forma, uma organização pode desfrutar das vantagens do *outsourcing*, por exemplo, adiando a construção, a adequação ou a ampliação de sua planta até que tenha maior certeza do êxito do desenvolvimento do produto, de modo a diminuir o risco do investimento. Além disso, a organização pode se beneficiar da experiência acumulada do prestador de serviços na execução desse tipo de processo.

Importante destacar que as diretrizes da nova resolução, conforme a Proposta de RDC, também se aplicam a empresas coligadas que realizam atividades entre si, diferentemente do que era requerido até então. Em outras palavras, empresas do mesmo grupo econômico, ainda que possuam sistemas de qualidade equivalentes, têm seu relacionamento tratado pela autoridade regulatória como terceirização, embora se dispense a assinatura de um contrato entre as partes. Há nesse aspecto um maior nível de exigência do que o requerido pela legislação original que estabelecia que as atividades realizadas entre coligadas não se caracterizava como uma terceirização.

VI.8. Outros documentos relevantes no âmbito da terceirização

Durante as buscas pelos documentos da autoridade regulatória americana, localizou-se o regulamento 21 CFR *Part* §200.10 (USA, 2016b). Neste documento, o FDA reconhece a utilização de plantas independentes contratadas como instalações extramuros por fabricantes de produtos farmacêuticos e se refere às tais instalações como uma extensão da própria instalação do fabricante. A agência registra que se reserva o direito de divulgar para o fabricante qualquer informação obtida durante a inspeção de uma instalação extramuros que tenha influência sobre a conformidade do fabricante, pois entende que, pela aceitação do contrato, a empresa autoriza tais divulgações.

Outro documento da agência norte-americana, *Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry*, discute especificamente os acordos de qualidade. Uma versão deste documento (*draft guidance*) foi disponibilizada para comentários públicos em maio de 2013 (FDA, 2013), mas o guia definitivo foi publicado somente em novembro de 2016 (FDA, 2016a). Como este material é, até então, o único documento redigido por uma autoridade regulatória que detalha as expectativas quanto ao conteúdo dos acordos de qualidade para terceirização de produção comercial na indústria farmacêutica, o texto será contemplado em profundidade em uma seção dedicada.

Além dos materiais supracitados, foi encontrada menção às contratações de fabricação em outro importante documento da indústria farmacêutica publicado pelo ICH: *Quality Risk Management Q9* (ICH, 2005), que, em seu anexo II, lista potenciais usos dos princípios e das ferramentas do gerenciamento de riscos à qualidade e versa sobre sua aplicação na avaliação de prestadores de serviços de fabricação, por exemplo, nas auditorias e nos acordos de qualidade (ICH, 2005).

O Guia sobre Revisão Periódica de Produtos da Anvisa que apresenta orientações para o setor regulado e para os inspetores do SNVS sobre as expectativas relacionadas à Revisão Periódica de Produtos – RPP, também aborda os contratos de terceirização (ANVISA, 2012). A RPP é um item específico das Boas Práticas de Fabricação e compulsório no Brasil desde a RDC Nº 17/2010⁷¹, e deve ser elaborada para todos os medicamentos registrados pela agência. O objetivo da Revisão é a demonstração da consistência do processo produtivo uma vez que o formato do documento requer a

⁷¹ O artigo 19 estabelece que “qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica” (BRASIL, 2010).

revisão de cada lote de produto liberado durante o período analisado a fim de verificar o cumprimento dos requisitos do processo, previamente validado, e das especificações registradas, e de avaliar a necessidade de alguma mudança e/ou de revalidação, sendo também uma ferramenta de identificação de melhorias de produto e processo, e de orientação para tomada de ações preventivas. Este guia recomenda a inclusão de quinze itens na RPP, dentre os quais está o item XIII. Contratos de terceirização / Acordos técnicos. Nesta seção, o documento prescreve que sejam descritos os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados entre as partes envolvidas na fabricação do medicamento e que seja feita a avaliação do status destes quanto à sua atualização, se refletem as atividades realizadas, as responsabilidades de cada parte e o cumprimento das BPF. Este guia especifica que, quando há operações realizadas sob contrato, a responsabilidade pela RPP é do detentor do registro, porém a revisão deve ser realizada em conjunto pelas partes envolvidas na fabricação do medicamento. Para tanto, o contrato deve estabelecer claramente, para cada aspecto da revisão, as responsabilidades de cada empresa e o procedimento para análise dos dados e elaboração do relatório final da RPP. Cabe ao detentor do registro a coordenação do trabalho e a revisão de toda informação fornecida pelas contratadas, e especificamente ao responsável técnico a revisão de todos os relatórios (ANVISA, 2012).

Recentemente, em setembro de 2016, o *GMP/GDP Inspectors Working Group*⁷² da EMA publicou para consulta pública o documento *Concept paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders* (EMA, 2016) que foi elaborado com base nas experiências dos inspetores que realizam inspeções de conformidade regulatória em empresas detentoras de registro de medicamentos (*Marketing Authorisation Holders* – MAH) e aponta a necessidade de se formular um documento (*reflection paper*) que esclareça aos detentores de registro suas responsabilidades BPF. Os inspetores percebem um desconhecimento dos MAH sobre suas responsabilidades e sobre o que estas significam em um nível prático, o que pode estar associado à falta de clareza nos regulamentos BPF sobre as atribuições do detentor do registro, as quais estão distribuídas por vários capítulos e anexos do guia europeu de BPF, e são bastante numerosas (EMA, 2016). Observa-se, portanto, que o assunto é

⁷² *GMP/GDP Inspectors Working Group* é composto por representantes dos serviços de inspeção BPF dos Estados-Membros do Espaço Económico Europeu, um representante da Comissão Europeia e observadores da *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare* – EDQM, dos serviços de inspeção dos países que acedem à UE e de países parceiros de *Mutual Recognition Agreements* – MRA (EMA, 2017).
Good Manufacturing Practices – GMP; *Good Distribution Practices* – GDP.

pauta ao redor do mundo e ainda carece de publicações que apresentem uma visão mais completa do ambiente regulatório com relação às BPF nas quais o MAH opera.

VI.8.a. Orientação sobre acordos de qualidade por parte do regulador

Recentemente, a agência regulatória sanitária norte-americana publicou, após três anos de divulgação do texto para consulta pública – *draft guidance* (FDA, 2013), o documento *Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry* sobre acordos de qualidade (*quality agreements*) na indústria farmacêutica (FDA, 2016a). Trata-se do único documento redigido por uma autoridade regulatória que detalha as expectativas quanto ao conteúdo dos acordos de qualidade para terceirização de produção comercial farmacêutica. A presente seção é referenciada unicamente nesse documento.

Enquanto guia (*guidance document*), o documento não determina responsabilidades legalmente exigíveis. Em vez disso, as orientações descrevem o pensamento atual da agência sobre um tópico e são vistas como recomendações, a menos que requisitos regulatórios sejam citados. Ainda que os acordos de qualidade não sejam requeridos explicitamente pelas BPF e tampouco desobriguem qualquer uma das partes das suas responsabilidades previstas na regulamentação, o FDA recomenda que proprietários ou contratantes (*owners*) e instalações contratadas (*contract facilities*) estabeleçam tais contratos para descrever os seus respectivos papéis, responsabilidades e atividades relacionados às BPF na produção sob contrato (FDA, 2016a).

Os acordos de qualidade não são acordos comerciais ou de negócio e, dessa forma, não devem cobrir termos e condições como confidencialidade, preço ou custo e prazos de entrega. Por isso, a agência recomenda que os *quality agreements* sejam documentos separados, ou pelo menos dissociáveis, dos contratos comerciais, já que os acordos de qualidade podem ser solicitados em inspeções sanitárias. Segundo o FDA (2016a), a maioria dos acordos qualidade aborda as seguintes seções: (i) propósito/escopo – abrange a natureza dos serviços de fabricação a serem prestados; (ii) definições – assegura que o proprietário e a contratada concordam com o significado preciso dos termos utilizados no documento; (iii) resolução de divergências – explica como as partes resolverão desacordos sobre questões de qualidade do produto ou outros problemas; (iv) atividades de fabricação – documenta as atividades da unidade da qualidade e outras atividades associadas aos processos de fabricação, bem como o

controle de mudanças nos processos de fabricação; e (v) ciclo de vida e revisões do acordo de qualidade. Sob a perspectiva de BPF, os elementos mais críticos são os trechos que estabelecem as atividades de fabricação e o controle de mudanças.

O acordo de qualidade deve abranger todas as obrigações presentes nas BPF relevantes ao escopo e discriminar claramente quem irá lidar com as atividades de fabricação específicas relacionadas a: unidade da qualidade, instalações e equipamentos, gerenciamento de materiais, condições específicas do produto, controles laboratoriais e documentação. Para cada um desses tópicos, o documento do FDA detalha os principais conteúdos a abordar, conforme sintetizado no Quadro 25.

Quadro 25: Conteúdo do *quality agreement* quanto às atividades de fabricação

Fonte: elaboração própria a partir de FDA (2016a)

TEMA	CONTEÚDO CONTEMPLADO
Atividades da unidade da qualidade	<ul style="list-style-type: none"> • Definição em detalhes de como as partes trabalharão em conjunto para garantir que os produtos são fabricados em conformidade com BPF. • Designação de responsabilidades quanto à liberação do produto. A contratada é responsável por aprovar ou rejeitar o produto ou os resultados de suas operações de fabricação. A contratante é responsável por aprovar ou rejeitar os medicamentos fabricados pela contratada, inclusive para a liberação final. • Plano de comunicação (como e quando), verbal e escrita, entre contratante e contratada, incluindo informações sobre o pessoal para contato em cada parte. • Permissão para a contratante avaliar e auditar a contratada a fim de garantir o cumprimento das BPF nas operações contratadas. Isto abrange auditorias de qualidade de rotina e auditorias <i>for-cause</i> (por razão legítima, com justificativa). • Expectativas das partes quanto a inspeções regulatórias (tais como, inspeções de pré-aprovação, vigilância de rotina ou <i>for-cause</i>) e obrigações das partes sobre comunicação de observações e achados de inspeção, bem como ações da ARN. • Reporte sobre condições reprováveis (<i>objectionable conditions</i>) observadas em inspeções e auditorias na contratada. Como as instalações da contratada frequentemente prestam serviços para várias empresas, o acordo de qualidade deve definir quando, como e quais informações a contratada informará à contratante sobre as condições reprováveis observadas durante inspeções e auditorias da instalação contratada.
Instalações e equipamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação de local(is) específico(s) em que as operações de fabricação serão realizadas juntamente com endereços e serviços a serem prestados em cada um. • Definição da parte responsável pela execução de validação de processos, qualificação e manutenção dos equipamentos e sistemas relevantes às operações contratadas, tais como sistemas de tecnologia da informação e de automação, monitoramento ambiental e classificação de sala, utilidades e quaisquer outros equipamentos e instalações que precisam ser mantidos para executar as operações contratadas em conformidade com as BPF. O acordo também deve identificar qual parte aprovará as atividades de validação, qualificação e manutenção de equipamentos. • Informação sobre como as partes comunicarão informações sobre prevenção da contaminação cruzada e manutenção da rastreabilidade quando a contratada processa medicamentos para várias contratantes.

Quadro 25: Conteúdo do *quality agreement* quanto às atividades de fabricação (continuação)

<p>Gerenciamento de materiais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Definição da parte responsável por estabelecer especificações de componentes; auditar, qualificar e monitorar fornecedores; e realizar amostragem e testes em conformidade com as BPF. • Explicação sobre como as partes asseguram a gestão de inventário adequada, incluindo rotulagem, impressão de rótulos, reconciliação do inventário e identificação de status de produto (por exemplo, em quarentena). • Informação sobre como a contratada prevenirá mistura e contaminação cruzada. • Designação de responsabilidades pelo controle físico dos materiais em diferentes pontos do processo de fabricação. • Definição de responsabilidades pelas condições adequadas de armazenamento e transporte de materiais de uma parte para a próxima (seja da contratada para a contratante ou para outra contratada para operações adicionais). Inclui também a definição de atividades de monitoramento e validação de condições de transporte.
<p>Condições específicas do produto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecimento das condições específicas relacionadas aos produtos envolvidos. • Expectativas das partes em relação a: especificações do produto/componente; operações de fabricação estabelecidas, incluindo processos de numeração de lote; responsabilidades pela definição de datas de validade/reteste, armazenamento e expedição, e disposição de lote; responsabilidades pela validação do processo, incluindo desenho, qualificação e verificação e monitoramento contínuos; e disposições que permitam acesso do pessoal da contratante à instalação contratada, quando necessário. • Informação sobre como a contratante transferirá conhecimento, por exemplo, a respeito do desenvolvimento de produto e processo, à contratada para garantir que o medicamento pode ser fabricado em conformidade com as BPF. • Informação sobre como a contratada compartilhará com a contratada informações sobre a qualidade do produto obtidas ao longo do ciclo de vida do produto.
<p>Controles laboratoriais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos que delineiem os controles sobre amostragem e amostras. • Protocolos e procedimentos para comunicação de todos os resultados de testes conduzidos pela contratada à contratante para avaliação e consideração nas decisões sobre a disposição do produto final. • Procedimentos para verificar que contratante e contratada transferem com precisão os métodos de desenvolvimento, qualificação e validação quando se usa uma contratada para testes laboratoriais. • Procedimentos de auditoria de rotina para garantir que os equipamentos de laboratório da contratada sejam qualificados, calibrados e mantidos em um estado de controle de acordo com as BPF. • Designação de responsabilidade quanto à investigação de desvios, discrepâncias, falhas, resultados fora de especificação (<i>out-of-specification</i> – OOS) e fora de tendência (<i>out-of-trend</i> – OOT) no laboratório, e pelo compartilhamento dos relatórios de tais investigações.
<p>Documentação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Expectativas de contratada e contratante na revisão e aprovação de documentos. • Descrição sobre como as alterações podem ser feitas em procedimentos operacionais padrão, registros de fabricação, especificações, registros laboratoriais, documentação de validação, registros de investigação, relatórios anuais e outros documentos relacionados a produtos ou serviços fornecidos pela contratada. • Definição dos papéis de contratada e contratante na elaboração e na manutenção de documentos originais ou cópias verdadeiras de acordo com as BPF. • Explicação sobre como registros serão prontamente disponibilizados para inspeção. • Indicação de que os registros eletrônicos serão armazenados de acordo com as BPF e serão imediatamente recuperáveis durante os prazos exigidos.

Quanto ao controle de mudança associado às atividades de fabricação, outro assunto primordial nos acordos de qualidade, o documento estabelece que contratante e contratada acordem e documentem no *quality agreement* quais os tipos de mudanças para os quais a aprovação da contratante deve ser obtida antes da implementação e quais podem ser implementadas sem necessidade de notificação⁷³. Portanto, cabe delinear no acordo como as mudanças serão gerenciadas, incluindo a alocação de responsabilidades para condução das atividades de validação necessárias. Neste sentido, o acordo de qualidade deve versar sobre as expectativas quanto ao reporte e à aprovação de mudanças relacionadas a: componentes e seus fornecedores; localização do estabelecimento; processos de fabricação, produtos ou tipos de produtos que usam a mesma linha de produção, equipamento ou instalação; procedimentos de teste; equipamentos de fabricação principais; métodos de transporte; esquema de numeração de lotes; sistemas de fechamento de recipientes; dispositivos de segurança (contra falsificação); e distribuição do produto (FDA, 2016a).

Alguns eventos inesperados podem apontar a necessidade de mudanças de processos e procedimentos, como é o caso de desvios de fabricação, reclamações, recolhimentos de produtos, relatos de eventos adversos, mudanças de rótulo mestre, relatórios de alerta de campo e relatórios de desvio de produto biológico. Da mesma forma, projetos de melhoria de processo, análise de capacidade de processo e relatórios de tendências podem demandar mudanças. Por isso, o *quality agreement* deve incluir as expectativas das partes na comunicação de eventos inesperados e decorrentes mudanças, bem como de outras fontes identificadoras de mudanças (FDA, 2016a).

Ao final do guia são apresentados cenários hipotéticos que ilustram problemas comuns nos arranjos de fabricação por contrato, exemplificando padrões que o FDA frequentemente encontra e as análises dos fatos dentro destes padrões. Nos exemplos apresentados reforça-se o posicionamento da agência de que toda e qualquer disposição do acordo não exime contratada ou contratante do cumprimento dos requisitos de BPF aplicáveis, independente de se haver uma discussão específica sobre tais requisitos no documento (FDA, 2016a).

⁷³ Isto se justifica pela necessidade de avaliação do risco à qualidade do produto decorrente da mudança e da análise do cumprimento regulatório, bem como pela possibilidade de a mudança requerer alteração no registro do produto.

VII. ESTUDO DE CAMPO

Primeiramente, este capítulo descreve o estudo de campo realizado na Anvisa, desde a definição dos participantes e o desenho do protocolo até o relato da experiência de campo e da coleta de dados, contemplando os resultados obtidos, a análise dos dados e as conclusões. Em seguida, apresenta-se um aditivo à pesquisa documental, elaborado em virtude da divulgação pela Anvisa de um novo documento sobre terceirização para consulta pública, em novembro de 2016. O propósito aqui foi complementar a tese incorporando os avanços na discussão da matéria. Assim sendo, foi realizada outra análise, contemplando o novo texto e incluindo um comparativo entre os diversos documentos, a fim de elucidar a evolução da matéria.

Durante a busca por informações sobre a atualização da norma, enxergou-se uma oportunidade de realização de um breve estudo de campo junto ao setor regulado. Embora se tratasse de um passo inicialmente não previsto na definição metodológica da pesquisa, decidiu-se por sua realização e inserção no texto, uma vez que se vislumbrava a possibilidade de capturar demandas, objeções e preocupações da indústria farmacêutica brasileira sobre os encaminhamentos dados pela Anvisa ao tema, dimensão até então não apreendida na pesquisa. Portanto, o segundo estudo de campo é também objeto do presente capítulo.

VII.1. Estudo de campo – Anvisa

O estudo de campo foi desenvolvido a fim de capturar a perspectiva da autoridade regulatória sanitária brasileira sobre o objeto da tese. Para tanto, a pesquisa foi realizada na sede da Anvisa, localizada em Brasília, e consistiu na realização de entrevistas com especialistas do quadro efetivo do órgão, isto é, servidores públicos que ingressaram na agência por meio de concurso público. A fim de obter a autorização da agência para a realização da pesquisa, conferindo transparência e lisura ao processo, minutou-se uma carta de apresentação, que foi emitida pelo Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção da COPPE/UFRJ e assinada pelo professor-coordenador do programa, explicando o objetivo da pesquisa de doutorado, solicitando o consentimento para a realização do estudo, informando sobre a assinatura pelos participantes do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ratificando os fins para os quais se destinaria o

material obtido, isto é, estritamente a formulação da tese e a redação de artigos científicos. A carta de apresentação à Anvisa consta do Apêndice 4.

VII.1.a. Definição dos participantes da pesquisa

Os entrevistados foram selecionados por julgamento da pesquisadora, que selecionou membros de determinado grupo de interesse que poderiam ser fontes de informações precisas e confiáveis, com *expertise* e autoridade suficientes no assunto para fornecer esclarecimentos, justificativas técnicas, pareceres e opiniões fundamentados. Neste sentido, identificou-se primeiramente o grupo de interesse, que consiste na Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS, responsável tanto pelo regulamento de BPF como pela resolução específica sobre terceirização, sendo a área encarregada também da revisão em curso do instrumento normativo. Em segundo lugar, a fim de agregar tanto a perspectiva técnica da situação-problema quanto uma visão macro, sistêmica da matéria, definiu-se que seriam buscados dois diferentes perfis para participação: técnico – servidor não ocupante de função comissionada – e gerencial – servidor ocupante de função comissionada na área de interesse. Tendo em vista que já era sabido quem era o profissional responsável pelo trabalho de revisão do instrumento normativo (vide VI.6) e que havia definição clara da gerência encarregada da matéria, foi possível assinalar com assertividade os especialistas adequados. Importante destacar que, para o propósito desta pesquisa, não cabia almejar uma amostra estatisticamente significativa por dois motivos. Primeiramente, trata-se de uma pesquisa qualitativa e, portanto, não se pretendia tabular dados e dar-lhes tratamento estatístico. Outrossim, a intenção era avançar em profundidade no entendimento do assunto. Em segundo lugar, não haveria outras fontes de informações tão precisas, dotadas da *expertise* necessária, já que a matéria estava sendo trabalhada especificamente pelo especialista identificado e sob a responsabilidade da Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos – Gimed, ligada à GGFIS, conforme detalhamento do organograma da Anvisa apresentado no Anexo 8⁷⁴, sendo o gerente desta área o segundo especialista selecionado para participação.

Assim sendo, foram identificados os seguintes entrevistados: R.R., perfil técnico, e F.S., perfil gerencial. Diversos contatos por correio eletrônico foram feitos antecipadamente com ambos os sujeitos, buscando esclarecer o objetivo da pesquisa e obter o

⁷⁴ No anexo assinalam-se as unidades organizacionais de lotação dos entrevistados.

consentimento para realização das entrevistas. Após o aceite de ambos, o protocolo de pesquisa foi encaminhado por e-mail.

VII.1.b. Protocolo de pesquisa

O instrumento de pesquisa consistiu em um roteiro (guia) para a entrevista semiestruturada, composto por cinco blocos de questões⁷⁵. Não se pretendia com o protocolo formulado restringir rigorosamente a participação do entrevistado, mas incitar a contribuição do interlocutor e assegurar que os pontos selecionados não fossem esquecidos no decorrer do processo. Outrossim, planejou-se a condução da entrevista de modo que fosse dada a oportunidade para que o entrevistado discorresse livremente sobre o assunto, assim como para que a pesquisadora abordasse aspectos que emergissem no decorrer do diálogo, no sentido de extrair informações que tenham utilidade para a pesquisa. Com o formato de entrevista semiestruturada proposto, conjecturava-se a obtenção de maior diferenciação entre os entrevistados, uma vez que o curso da entrevista adviria fortemente do retorno dos participantes.

O primeiro conjunto de questões, apresentado no Quadro 26, compunha-se de perguntas que buscavam avançar no entendimento a respeito dos processos de interação entre a autoridade sanitária e o setor regulado de modo a compreender como a Anvisa realiza o acompanhamento das mudanças no ecossistema de negócio e na cadeia produtiva, e avalia seus possíveis impactos nos aspectos de vigilância sanitária. Além disso, pretendia-se compreender como as observações da agência sobre o comportamento e as práticas setoriais são refletidas nos documentos elaborados pelo órgão e como, na prática, a agência avalia o impacto desses novos regulamentos sobre o setor antes da implementação da regulação. Considerando o tempo transcorrido desde a publicação da consulta pública do ato normativo para substituição da RDC sobre terceirização, incluiu-se também um questionamento quanto à justificativa da demora na finalização do texto e às suas eventuais consequências no processo de regulamentação.

⁷⁵ Na verdade, no quinto bloco foram solicitados dados quantitativos, mas o objetivo era, além de obtê-los, provocar discussões qualitativas a respeito dos números, embora já se houvesse uma expectativa de que a agência não dispusesse das informações tabuladas, com base no depoimento apresentado em IV.5.

Quadro 26: Protocolo de Pesquisa: primeiro bloco de questões

Fonte: elaboração própria

PRIMEIRO BLOCO: A Autoridade Sanitária e a Dinâmica Setorial	
I.1.	Como a Anvisa monitora as modificações na cadeia produtiva farmacêutica que podem causar impactos nos aspectos de vigilância sanitária?
I.2.	Como se dá a transposição dessas observações em regulamentos?
I.3.	Como a agência avalia o impacto desses novos regulamentos sobre o setor antes da implementação da regulação?
I.4.	Em geral, há um considerável tempo entre a publicação de uma consulta pública e a deliberação do texto final. Qual a razão para este tempo? Quais as consequências para o processo de regulamentação?

Já no segundo bloco foi abordada a perspectiva da autoridade regulatória a respeito da terceirização, procurando assimilar visões quanto ao efeito do *outsourcing* na qualidade dos medicamentos, no sistema da qualidade farmacêutico, nos regulamentos nacionais e na própria atuação da Anvisa. Formulou-se, ainda, uma questão específica visando apreender o entendimento da agência quanto à distribuição da responsabilidade ao longo da cadeia produtiva. O Quadro 27 exhibe as perguntas do segundo bloco.

Quadro 27: Protocolo de Pesquisa: segundo bloco de questões

Fonte: elaboração própria

SEGUNDO BLOCO: A Terceirização na Visão da Autoridade	
II.1.	Como o <i>outsourcing</i> afeta a qualidade do produto?
II.2.	Como o <i>outsourcing</i> afeta o sistema da qualidade farmacêutico?
II.3.	Como o crescimento do <i>outsourcing</i> vêm afetando os regulamentos nacionais?
II.4.	Como a Anvisa tem se organizado para desempenhar seu papel nesse cenário?
II.5.	Como a agência distribui a responsabilidade ao longo da cadeia produtiva?

O terceiro bloco, por sua vez, foi direcionado para o esclarecimento de pontos que emanaram da pesquisa documental. Primeiramente, buscou-se compreender a motivação da agência para a revisão da RDC Nº 25/2007. Em seguida, foram desenvolvidas perguntas dirigidas a aspectos do sistema da qualidade, especialmente quanto à absorção de orientações do ICH Q10. Ademais, questões específicas sobre subcontratação, abrangência da norma, empresas coligadas, procedimentos internos da Anvisa e responsabilidades das empresas envolvidas na terceirização foram postas, todas estas derivadas das leituras e análises desenvolvidas na pesquisa documental. Enfim, questionamentos sobre a elaboração e/ou atualização de regulamentos/guias

brasileiros, bem como seu conteúdo e formato, foram elaboradas, tendo como referência documentos internacionais, também explorados na pesquisa documental. O conjunto de perguntas do terceiro bloco é apresentado no Quadro 28.

Quadro 28: Protocolo de Pesquisa: terceiro bloco de questões

Fonte: elaboração própria

TERCEIRO BLOCO: Compreendendo os Requisitos Nacionais sobre Terceirização
III.1. O que motivou a revisão da RDC Nº 25/2007?
III.2. Quais as expectativas da agência quanto à extensão do sistema da qualidade da empresa contratante à contratada?
III.3. A Anvisa pretende incorporar as orientações do ICH Q10 quanto ao gerenciamento de atividades contratadas? Se sim, de que forma?
III.4. Quais as razões para proibição da subcontratação de atividades nos regulamentos?
III.5. A nova RDC sobre terceirização se aplica somente às atividades terceirizadas realizadas no território nacional ou também àquelas realizadas no exterior?
III.6. Qual a razão das atividades realizadas por coligadas serem consideradas terceirização?
III.7. Em linhas gerais, como será o processo interno na Anvisa de avaliação da terceirização, após publicação da nova RDC?
III.8. Quem solicita a inspeção da CMO: a própria ou o detentor do registro? A CMO precisa receber inspeção para cada produto que entrar em linha?
III.9. A BPF brasileira (publicada em 2010, baseada no WHO TRS de 2003), não trata de alguns tópicos sobre terceirização incluídos nas BPF internacionais. Qual a razão desse tempo para atualização do regulamento? Há previsão de revisão? Por que não se adota a estrutura europeia de documentos por capítulos, a fim de facilitar a atualização?
III.10. O FDA está preparando um documento sobre <i>Quality Agreements</i> , existe previsão de publicação de um documento nacional específico sobre a matéria?

O quarto bloco, apresentado no Quadro 29, visava capturar as observações da agência decorrentes do contato direto durante as inspeções com a prática do *outsourcing*, em especial no que tange ao (des)cumprimento das Boas Práticas de Fabricação. Tratava-se de um conjunto de questões extremamente oportuno uma vez que ambos os entrevistados estavam lotados na gerência responsável pela realização de inspeções nacionais⁷⁶ e internacionais, e ambos são inspetores experientes. Buscava-se compreender também o fluxo de comunicação e de responsabilização, por parte da agência, dos resultados de inspeção da CMO junto ao detentor do registro, e as preocupações e expectativas da Anvisa em relação à terceirização quando da inspeção no detentor do registro.

⁷⁶ Parte das inspeções de medicamentos em território nacional são delegadas a outros entes do SNVS.

Quadro 29: Protocolo de Pesquisa: quarto bloco de questões

Fonte: elaboração própria

QUARTO BLOCO: O <i>Outsourcing</i> e as Ações de Vigilância Sanitária	
IV.1.	Quais são as não-conformidades mais comuns detectadas em inspeções em CMO?
IV.2.	Quais são as não-conformidades mais críticas detectadas em inspeções em CMO?
IV.3.	Quando uma não-conformidade é detectada em inspeção na CMO, o detentor do registro é comunicado?
IV.4.	Quando uma não-conformidade é detectada em inspeção na CMO, o detentor do registro é responsabilizado?
IV.5.	Como acontece a responsabilização em casos de denúncias, infrações, recolhimentos?
IV.6.	Durante as inspeções no detentor do registro, quais são as principais preocupações e expectativas da Anvisa em relação à terceirização?

Finalmente, o quinto conjunto teve por objetivo coletar dados quantitativos, a fim de mapear a ocorrência de terceirização dentro e fora do Brasil, no âmbito dos produtos importados para o país, e de provocar discussões qualitativas a respeito desses números. A intenção era obter o total anual para os últimos dez anos com a finalidade de analisar a tendência desse movimento. As informações solicitadas constam do Quadro 30.

Quadro 30: Protocolo de Pesquisa: quinto bloco de questões

Fonte: elaboração própria

QUINTO BLOCO: Analisando Dados Quantitativos (ano a ano, últimos 10 anos)	
V.1.	Número de CMO com AFE vigente, incluindo quais processos a empresa realiza.
V.2.	Número de inspeções nacionais em CMO.
V.3.	Número de inspeções internacionais em CMO.
V.4.	Número de produtos registrados com etapa realizada por CMO no Brasil.
V.5.	Número de produtos registrados com etapa realizada por CMO no exterior.

O protocolo de pesquisa, apresentado no Apêndice 5, foi enviado por correio eletrônico aos participantes antecipadamente à realização das entrevistas a fim de que eles pudessem refletir sobre os questionamentos ou mesmo procurar complementação de informações para subsidiar as respostas, além de otimizar o uso do tempo disponível para a entrevista em virtude do conhecimento antecipado do conteúdo do instrumento. Cabe destacar que o envio ocorreu no dia anterior à data da entrevista para minimizar a possibilidade de interferência da contribuição de terceiros nas respostas coletadas.

VII.1.c. Relato do estudo de campo e da coleta de dados

O estudo de campo aconteceu na sede da Anvisa em Brasília em junho de 2016 quando foram entrevistados separadamente R.R., primeiramente, e F.S., na sequência. A ordem das entrevistas foi intencionalmente definida, visto que o segundo participante, dada a sua posição na agência, disporia de menos tempo para o encontro. Por isso, a estratégia da entrevista com o técnico foi pensada de modo a buscar maior aprofundamento em detalhes normativos e práticos, enquanto a entrevista com o gestor foi arrazoada para, partindo das contribuições do primeiro entrevistado, buscar explicações estratégicas e panoramas setoriais. O estudo de campo resultou em aproximadamente cinco horas de gravação dos dois participantes (sendo cerca de duas horas e meia de R.R. e uma hora e meia de F.S.). Além do registro formal, obtiveram-se notas de campo a partir de conversas *off the record* e da apresentação do *software* de registro das informações dos relatórios de inspeção feita pelo técnico.

Antes do início da gravação de sua respectiva entrevista, cada entrevistado leu e preencheu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme Apêndice 6. A assinatura do documento significou o consentimento individual para que as informações fornecidas fossem utilizadas com citação da fonte e autorizou a pesquisadora a citar dados do participante na tese com o propósito de caracterização do entrevistado.

Os encontros se deram em separado, na ausência de qualquer outro indivíduo além do entrevistado e da pesquisadora, em sala de reuniões fechada com razoável isolamento acústico. As entrevistas foram conduzidas de modo que os participantes se sentissem confortáveis para expressar suas ideias e opiniões. Os diálogos ocorreram com poucas e breves interrupções, já que ambos reservaram agenda e espaço físico para a sua realização. Os dois especialistas acrescentaram inúmeras contribuições à pesquisa, provenientes de sua ampla experiência profissional, o que enriqueceu o debate e possibilitou o avanço em aspectos emergentes, não previstos no roteiro inicial. Ao final, os entrevistados solicitaram a disponibilização de alguns materiais⁷⁷ citados durante a pesquisa, o que foi feito pela pesquisadora.

⁷⁷ Foram disponibilizados os seguintes textos: FDA (2006), FDA (2013), ICH (2008), KATZ (2012), EUROPEAN COMMISSION (2012a), WHO (2014); todos referências bibliográficas desta tese.

VII.1.d. Caracterização dos entrevistados

R.R. é farmacêutico, servidor público na Anvisa desde 2005 onde ingressou por concurso na carreira de Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, estando lotado, à época da entrevista, na Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos – Coime, ligada à Gimed. R.R. estima já ter atuado em mais de setenta inspeções sanitárias realizadas no Brasil e no exterior.

F.S. é farmacêutico, servidor público na Anvisa desde 2007 onde ingressou por concurso na carreira de Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, estando lotado, à época da entrevista, na Gimed, em que ocupa cargo comissionado de gerência executiva.

VII.1.e. Resultados e análise dos dados

Primeiramente, os arquivos de áudio de gravação das entrevistas dos dois participantes foram transcritos total e literalmente por meio de minuciosa e integral audição dos registros. Na sequência, os dados coletados foram analisados e agrupados por assunto, já que, como foi dada a oportunidade aos entrevistados de discorrer livremente, havendo direcionamento, mas sem obrigar a manutenção de uma execução linear do roteiro, as ideias não seguiram uma sequência padrão e se alternaram entre tópicos. Enfim, as falas coletadas foram transformadas em informações e sintetizadas, havendo o cuidado de não distorcer o conteúdo ou o significado e de não utilizar falas fora do contexto, tampouco unificar as respostas dos entrevistados, nem buscar generalização, para que fosse possível evidenciar qualquer eventual divergência de opiniões. Por se tratarem de especialistas, a fala literal foi mantida em alguns casos para dar voz ao participante e transmitir o conteúdo exato da contribuição. As informações agrupadas por assunto foram ordenadas conforme a lógica dos blocos de questões do instrumento de pesquisa com o objetivo de organizar o relatório, facilitando a leitura e o entendimento. Dessa forma, a ordem apresentada nas próximas seções corresponde ao sequenciamento dado pelo instrumento de pesquisa, mas não necessariamente à sequência em que o assunto foi abordado na entrevista.

VII.1.e.1. A autoridade sanitária e a dinâmica setorial

De acordo com R.R., quanto ao **monitoramento das modificações na cadeia produtiva farmacêutica que podem causar impactos nos aspectos de vigilância sanitária**, não existe um processo sistemático para tal acompanhamento, mas o entrevistado pondera que a Anvisa interage com as entidades setoriais no Brasil, como por exemplo, o Sindusfarma e a Interfarma⁷⁸. Além disso, os inspetores tomam contato com o que mundo está pensando, com novas tecnologias, nas auditorias nacionais e internacionais. Ainda segundo ele, a natureza da própria atividade obriga a atualização, o que se dá pelo estudo de guias de agências de referência e da participação em eventos. Dessa forma, a instituição vai tomando conhecimento das dinâmicas de mercado.

Para F.S., o **movimento de terceirização na indústria farmacêutica** está associado a questões de mercado, “um mercado que está sempre muito dinâmico, que está sempre se recriando e buscando alternativas para um maior lucro [...], que é uma questão de competitividade, concorrência. Então, há empresas que se especializam em determinadas atividades e que vendem um serviço de altíssimo nível. E com custo baixo”. Neste contexto, o entrevistado destaca que “não é Anvisa que vai obstruir uma questão atual de mercado. Ela vai tentar é dar um equilíbrio para isso. Criar regras para equilibrar”. O especialista complementa que “a autoridade sanitária ela está ali para criar o ambiente de previsibilidade e um ambiente que dê equilíbrio às tomadas de decisão. Para que também não se abra um universo de tantas possibilidades que possam virar um risco. [...] não é o objetivo engessar. O objetivo é diminuir os impactos e o risco para a sociedade. Então, é neste contexto que nós entendemos que precisamos melhorar a norma.”

Visão semelhante sobre a **atuação regulatória** externa R.R. ao destacar, no que tange às avaliações realizadas pela área técnica, em geral, que “uma decisão sua [do técnico], mediante uma avaliação malfeita, tem impacto na saúde da sociedade, da população e, por outro lado também, se for muito restritivo, muito legalista e não se utilizar das questões técnicas e tal, é também. Não é objetivo de órgão sanitário nenhum barrar o desenvolvimento tecnológico, ser uma barreira comercial a ponto inclusive de inviabilizar a existência das empresas”. Neste sentido, o entrevistado reforça que o

⁷⁸ A Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma é uma entidade setorial, fundada em 1990, sem fins lucrativos, que representa empresas e pesquisadores nacionais ou estrangeiros, voltada ao desenvolvimento da indústria de pesquisa científica e tecnológica de insumos farmacêuticos, matérias-primas, medicamentos e produtos para a saúde humana (INTERFARMA, 2017).

próprio regulamento de Boas Práticas de Fabricação estabelece que essa norma não pode servir de barreira para o avanço tecnológico⁷⁹.

R.R. expõe que os processos internos relacionados à **transposição das observações em regulamentos** e à **avaliação do impacto de novos regulamentos sobre o setor** foram sistematizados em 2008 com a publicação do guia de Boas Práticas Regulatórias⁸⁰, que preconiza a ocorrência de discussões prévias com o setor regulado, a análise de impacto regulatório, a publicação de consulta pública e a consolidação das contribuições, a elaboração de um relatório e sua apresentação. Neste relatório, as decisões a respeito das contribuições, principalmente aquelas que não serão acatadas, precisam ser justificadas, de forma fundamentada no arcabouço regulatório vigente. Segundo ele, houve evolução recente neste processo na agência uma vez que os relatórios sobre as consultas públicas passaram a ser divulgados. O efeito prático dessa divulgação, nas palavras do entrevistado, é que “você não pode não atender demandas ou inserir coisas na norma depois que ela já foi para uma consulta pública sem uma fundamentação muito coerente, que isso esteja claro para todo mundo entender, ou seja, o jogo ele ficou mais transparente, ainda que a gente tenha que evoluir em muita coisa”.

Sobre as **razões para o tempo decorrido desde uma consulta pública até a deliberação da versão final de ato normativo**, especificamente quanto à tramitação da Consulta Pública Nº 52/2013, R.R. aponta que a área responsável pelo trabalho de elaboração da norma não dispõe de um grupo de trabalho dedicado *full time* à esta atividade. Para ele, este aspecto relacionado à organização do trabalho explica, em parte, a delonga no processo. Outra razão citada pelo entrevistado está relacionada à tramitação da norma por diversas unidades organizacionais, por exemplo, “uma simples norma, vou pegar um exemplo nosso aqui, ela passa tanto na GGFIS, ela passa pela área da Anvisa que é responsável por refinar esse trabalho de edição, revisão de norma, essa norma ela passa pela Procuradoria, ela é endereçada para um relator, um Diretor-relator, ou seja, cada um dá uma contribuição, muitas vezes mediante essas contribuições, esse processo, porque é aberto um processo administrativo, tudo documentado, esse processo ele tem que voltar para as respectivas áreas para algumas adequações e aí quando você fala de mudança do quadro de Diretoria Colegiada, de gestão, uma gerência, isso

⁷⁹ “Podem ser adotadas ações alternativas às descritas nesta resolução de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender a necessidades específicas de determinado medicamento, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada” (BRASIL, 2010, Art. 1º § 2º).

⁸⁰ Trata-se do documento Boas Práticas Regulatórias: Guia para o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa (ANVISA, 2008).

também tem sim os seus impactos porque, de novo, há os diferentes pontos-de-vista [...]”.

VII.1.e.2. A terceirização na visão da autoridade

Quanto ao **entendimento regulatório internacional a respeito da terceirização**, R.R. afirma que a terceirização não somente é permitida no exterior como amplamente empregada, sendo comum observar no Certificado de Boas Práticas de Fabricação de um estabelecimento europeu, por exemplo, que etapas do processamento e/ou partes do controle de qualidade de um produto são realizadas em vários países diferentes. O entrevistado destaca que, na sua visão, há grande diferença na abordagem do sistema nacional de vigilância sanitária, que proíbe muitas atividades operacionais por meio de normas, o que, segundo ele, é “um reflexo da fragilidade do próprio sistema que não tem perna nem estrutura para, com base numa análise de risco, não só atuar no pré-mercado como no pós-mercado”.

Em relação ao **risco à qualidade associado ao outsourcing**, R.R. defende que a probabilidade de haver um problema de qualidade no terceirista é bem maior do que quando a empresa é verticalizada. Para ele, “a partir do momento que você inclui outros atores nessa cadeia produtiva, até mesmo a questão da, vamos dizer, comunicação, ela se torna mais difícil, então, em algum momento, você pode sim perder uma informação importante, um mau entendimento em relação a um ponto que isso possa ter um impacto negativo na qualidade, segurança e eficácia desse produto”. Ainda segundo R.R., a complexidade em termos de manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto é maior para o terceirista devido à própria natureza da prestação de serviços, aberta a diversas demandas, especialmente quando a empresa é dotada de muitas linhas produtivas, o que dificulta o controle sobre todas as variáveis porque, a todo momento, produtos são inseridos em linha ou retirados, o que impacta em contaminação cruzada, na validação de limpeza, no tempo necessário para execução das atividades de validação de processo e de metodologias analíticas.

F.S. contrapõe esta visão sobre **risco à qualidade associado ao outsourcing** ao afirmar que a empresa contratante poderia “perder ou mesmo ganhar [qualidade], aí depende do modelo de terceirização e com que empresa se terceiriza e com que grau de responsabilidade se faz isso”. Ao se posicionar desta forma, F.S. está considerando “empresas que tem *know-how* muito grande pela própria experiência diária”, isto é, os

players do mercado internacional, grandes CMO especializadas na prestação de serviços para a indústria farmacêutica, com *expertise* e reputação na realização de tais atividades. Para ele, o risco associado à terceirização “depende muito das partes, das empresas, das responsabilidades”. Contudo, ele reforça que “o cenário mais estável mais previsível, de maior previsibilidade, é o que não haja terceirização, em que a empresa ela consiga fazer todas as etapas de forma satisfatória”.

R.R. ilustra os **desafios da gestão da qualidade no contexto de terceirização** com o caso de um profissional que foi deslocado por uma empresa contratante brasileira para a Índia a fim de acompanhar *in loco* a produção terceirizada em uma planta no país. Segundo ele, a contratante compreendeu que, para manter o controle das atividades à distância, era necessária a supervisão direta e permanente por parte da própria empresa. Para R.R., no que diz respeito ao **impacto para o regulador**, sua atuação se torna mais complicada porque, durante o processo de inspeção, por exemplo, quando se trata de prestadora de serviço e de um portfólio grande, inclusive em termos de linhas distintas, os inspetores tem árduo trabalho para traçar adequadamente a estratégia da inspeção, mesmo que baseada em risco, e para executá-la, especialmente considerando que o tempo é exíguo, uma semana ou sete dias, o que, pela complexidade, talvez demandasse tempo maior, quinze dias ou, até mesmo, três semanas.

VII.1.e.3. Compreendendo os requisitos nacionais sobre terceirização

Sobre a **motivação para a revisão da RDC Nº 25/2007**, F.S. afirma que o intuito da norma é “dar mais visibilidade, mais transparência e uma melhor organização pra essas terceirizações *ad aeternum*”. R.R. acrescenta que “o movimento dela [da norma] é o seguinte, colocar um prazo, um limite para que essa dinâmica de registro e pós-registro siga o que o mundo pratica. É o esperado, é o desejado, e não essa coisa da terceirização, que você faz a terceirização *ad aeternum*, às vezes você modifica alguma coisa e não passa pelo crivo da instituição”. Aqui o especialista se refere ao fato de não haver atos normativos específicos sobre terceirização emitidos pelas autoridades regulatórias de referência e lá qualquer questão dessa natureza tramitar via fluxo de registro/pós-registro. Segundo ele, “no mundo, você quer terceirizar? Sim, mas tudo que você fizer está atrelado ao registro do produto”.

A respeito da **necessidade de haver uma resolução específica sobre terceirização**, F.S. justifica que existem questões de natureza emergencial para o setor industrial que

precisam ser tratadas rapidamente e acrescenta: “a parte de produção vai depender da emergência e da questão, uma questão mais de planejada, que será mais de longo prazo, pós-registro. Uma questão mais emergencial, aqui. Até porque aqui a gente vai fazer uma visão muito mais macro das questões sanitárias, das últimas inspeções *in loco*, e no registro muito mais, uma visão muito mais aprofundada, uma visão muito mais detalhista dos impactos para o produto, dos impactos para a sociedade [...]”.

Sobre o **prazo máximo para a terceirização temporária**, segundo R.R., a origem do período de doze meses está na GMC/RES. Nº 50/2002 do Mercosul e tanto a RDC Nº 25/2007 como a futura norma internalizam esta resolução⁸¹.

Especificamente quanto à **atuação regulatória no âmbito da terceirização**, R.R. pondera que “a casa tem que se estruturar para dar uma resposta célere em relação a isto [tramitação das terceirizações permanentes via registro/pós-registro], mas, ou seja, o problema não é a norma [...] Agora, as condições de trabalho, as estruturas, essas sim que podem comprometer a desenvoltura, vamos dizer, da norma e aí você ter que retroceder institucionalmente e abrir mão de algumas coisas, sei lá, estender esse prazo entre o que você delimita como temporária e permanente”.

No que diz respeito às **reivindicações do setor sobre a duração da terceirização temporária**, R.R. pondera: “eu entendo quando as empresas vêm aqui e defendem, não, mas doze meses é muito pouco e tal. Não, mas o problema não é a questão dos doze meses. O problema é o tempo demasiadamente longo que vocês enquanto instituição me dão uma resposta. Eu vou ficar dois, três anos para implementar uma mudança no meu processo”. Nesta fala, R.R. faz referência às discussões com os representantes do setor que tentam ampliar o prazo de duração da terceirização temporária e explica que, na sua visão, a pressão setorial, de fato, está relacionada à preocupação com o tempo de resposta da agência caso a tramitação para implementação de uma atividade contratada dependa da aprovação via processo de alteração pós-registro. Neste contexto, o entrevistado complementa: “eu não vi registrado em documento nenhum, mas eu vi em duas, três ocasiões que, por exemplo, o FDA dá uma resposta, o primeiro pronunciamento depois que você submete um processo que seja registro ou um pós-registro depois no máximo quatro meses. Então, uma coisa mais plausível”.

⁸¹ Trata-se da resolução sobre contratação de serviços de terceirização para produtos farmacêuticos no âmbito do Mercosul, que estabelece que “intervenção de um terceiro de forma transitória na produção, controle ou armazenagem de produtos farmacêuticos, terá caráter excepcional, por um período máximo de 12 (doze) meses, e não será necessária modificação no registro sendo obrigatória a comunicação imediata à autoridade sanitária” (MERCOSUL, 2002).

Sobre a **subcontratação de atividades**, R.R. menciona não vislumbrar motivos que a justifiquem haja vista que, se duas empresas se dispõem a estabelecer um contrato, pressupõe-se que a parte oferecedora do serviço tenha *know-how* e estrutura necessários para entregar aquele serviço. Para ele, o risco associado à subcontratação está principalmente na fragilidade da rastreabilidade das informações e na parte técnica. Também para F.S., a subcontratação amplia o risco da terceirização, opinião esta que, segundo ele, é partilhada pelo diretor da área. Segundo o entrevistado, a empresa interessada em contratar o serviço poderia fazer uma contratação direta com a empresa que realizará, de fato, o serviço. Para ele, se este planejamento for bem feito, não há razão para subcontratar, especialmente porque se entende que o detentor do registro pode tecer múltiplos contratos diretos. Da mesma forma que R.R., F.S. destaca o risco de fragilidade na rastreabilidade de informações quando há subcontratação.

Quanto à **RDC sobre terceirização se aplicar somente às atividades em território nacional ou também àquelas realizadas no exterior**, R.R. explica que a Anvisa não tem alçada fora do país e, portanto, o texto não se aplica à contratação de operações no exterior. Caso uma empresa detentora do registro nacional terceirize atividades fora do Brasil, este processo se enquadrará nas normas de registro/pós-registro, como uma inclusão de local de fabricação.

R.R. explica sobre os **critérios para realização de inspeção** que não necessariamente ocorre inspeção a cada inclusão de produto em linha na CMO porquanto a certificação pode se dar de forma documental. Conforme o instrumento de análise de risco contido no procedimento de planejamento de inspeções⁸², a pontuação atingida pela empresa direciona se há necessidade ou não de agendamento de inspeção. Segundo o entrevistado, mesmo se a empresa obtiver pontuação abaixo da linha de corte, o técnico pode propor uma inspeção se vislumbrar, com base nas informações sobre a empresa das quais a Anvisa dispõe, condições/riscos que a justifiquem. Além disso, notificações de queixas técnicas que demandem investigação podem disparar a execução de uma inspeção a qualquer momento. R.R. esclarece que, mesmo o estabelecimento dispor de CBPF ou equivalente emitido pela autoridade regulatória do país onde se situa, a empresa não está isenta de receber a inspeção brasileira visto que não há reconhecimento mútuo de certificado.

⁸² Procedimento abordado em VI.4.

Quanto à **exigência de habilitação Reblas para prestadores de serviços de controle de qualidade**, F.S. esclarece que, até então, se pretendia dar abertura na norma para que a contratante pudesse qualificar a contratada, dispensando-se, portanto, a exigência de habilitação Reblas ou de CBPF válido, este no caso de um fabricante de medicamentos prestar serviços de controle de qualidade. Dessa forma, exigir-se-ia da contratante, no momento de inspeção, o contrato de terceirização e os dados brutos dos ensaios de controle de qualidade. Contudo, o entrevistado declara que ainda há dúvidas internas quanto ao risco/benefício associado a esta decisão.

Sobre a **expectativa de atualização da BPF nacional**, a RDC N° 17/2010, F.S. acredita que esta norma venha a ser tratada no biênio 2017-2018. No momento, a área vai trabalhar na RDC N° 39/2013, aumentando o prazo do certificado de BPF e incluindo alguns esclarecimentos, e na Portaria 802/1998⁸³. Não há previsão de redação de outros documentos compulsórios ou orientativos relativos à terceirização.

Tanto F.S. como R.R. vislumbraram ganhos na sugestão de **adoção da estrutura europeia de BPF publicada por capítulos**, tanto em agilidade como em redução da complexidade da revisão do documento e desconhecem qualquer impedimento na estrutura normativa brasileira para implementação de tal organização.

A respeito da **internalização das orientações** do ICH Q10, R.R. afirma que não houve, qualquer discussão na Anvisa quanto à incorporação destas diretrizes na norma de terceirização ou em outro ato normativo ou guia nacional⁸⁴.

VII.1.e.4. O outsourcing e as ações de vigilância sanitária

Sobre **não-conformidades mais comuns detectadas em inspeções em CMO**, com base nas análises dos relatórios de inspeções, R.R. aponta que os problemas mais frequentes em terceiristas, em linhas gerais, estão relacionados às validações – limpeza, processo e metodologia analítica, embora reforce que a agência não dispõe destes dados tabulados para suportar análises ou tomadas de decisão.

⁸³ O entrevistado se refere à Portaria N° 802, de 8 de outubro de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde que institui o Sistema de Controle e Fiscalização da cadeia dos produtos farmacêuticos (BRASIL, 1998).

⁸⁴ Cabe mencionar que a Anvisa foi aceita como novo membro do ICH em assembleia realizada em 09 de novembro de 2016, após recomendação positiva do comitê gestor, que reconheceu que a agência cumpre com os requisitos para se tornar membro. A participação da Anvisa favorece o alinhamento da legislação brasileira às melhores práticas internacionais. Com isso, espera-se também a internalização dos conceitos previstos nos guias da organização (ICH, 2017; ANVISA, 2017a).

Quanto à **comunicação ao detentor do registro sobre o resultado da inspeção** ocorrida em uma CMO que processa seus produtos, R.R. ratifica que, quando há inspeção de terceirista no âmbito internacional, o detentor do registro é necessariamente comunicado do resultado se foi ele quem solicitou a inspeção para fins de certificação do estabelecimento com vistas ao registro do seu produto no Brasil. Segundo o entrevistado, o detentor do registro normalmente acompanha a inspeção internacional, manda um representante, com raras exceções. No âmbito nacional, não há comunicação do detentor do registro quando ocorre inspeção em CMO. Dessa forma, cabe ao processo de qualificação e de monitoramento do prestador de serviços por parte da contratante avaliar continuamente o cumprimento das BPF. R.R. esclarece, ainda que, caso uma empresa deseje checar as informações de um provedor de serviços quanto ao desempenho nas inspeções junto à Anvisa, como, por exemplo, número, criticidade e conteúdo de não-conformidades, tais dados não podem ser disponibilizados pela agência em razão de sua confidencialidade.

No que diz respeito à **responsabilização em caso de infrações sanitárias**, segundo F.S., a Anvisa responsabiliza a contratada no escopo das atividades que realiza, mas a responsabilidade pelo produto em si recai principalmente sobre o detentor do registro. O entrevistado destaca que “quem introduziu aquele produto é responsável. Não importa quantas empresas ela [a empresa] contratou até o produto chegar no Brasil. Quantas armazenadoras ela terceirizou para chegar aqui no Brasil [...] ela tem responsabilidade por aquele produto que foi fabricado lá fora, e ela é responsável por liberar”.

R.R. discorre sobre as **principais preocupações e expectativas da Anvisa em relação à terceirização durante as inspeções no detentor do registro**, afirmando que, como a ação de inspeção não se restringe a objetos contratados, é preciso abordar a terceirização de maneira ampla, com base na análise de risco. O entrevistado explica que, no início da auditoria, solicita-se informação sobre produtos e análises terceirizados, e locais de armazenamento. De posse dessas informações e com base no risco, o inspetor avança nos questionamentos sobre a qualificação de provedores de serviços. A partir daí, segundo ele, explora-se o assunto conforme as evidências que vão sendo apresentadas, abordando, em geral, os seguintes assuntos: realização de auditorias no prestador de serviços (evidências, relatório); procedimento de liberação pela contratante dos lotes processados pelo terceirista, manutenção de cópia de dossiê de produção ou acesso a ele, avaliação do certificado de análise; qualificação do transporte; mapeamento de temperatura; e transferência de metodologia analítica (protocolos, relatórios).

R.R. acrescenta que, em se tratando de inspeção internacional, dependendo da etapa realizada pelo terceirista, inclui-se no escopo da inspeção a ida ao estabelecimento contratado, mas ele faz uma ressalva que, em se tratando de prestador de serviços de controle de qualidade, a Anvisa não vai ao laboratório, porque não há certificação para tal atividade separadamente, somente quando parte da certificação de uma planta fabricante. Segundo o entrevistado, a configuração da contratação destes serviços agrava o risco já que as empresas contratam serviços de controle de qualidade em outros países e até mesmo em outros continentes. Por outro lado, R.R. afirma que, na União Europeia e nos Estados Unidos, os laboratórios prestadores de serviço são submetidos a inspeções sistemáticas pelo órgão de vigilância sanitária local.

Ainda sobre as **inspeções em contratantes e contratadas**, R.R. acrescenta que, no âmbito nacional, quando as empresas se situam na mesma unidade federativa, é mais fácil cruzar informações porque as empresas estão na esfera de atuação da mesma vigilância estadual. Quando são unidades federativas distintas, pode ocorrer troca de informações entre as vigilâncias, embora não haja procedimento estabelecido para tal, também não há proibição.

VII.1.e.5. Analisando dados quantitativos

Em relação aos **dados quantitativos sobre CMO** solicitados, R.R. explica que a agência não dispõe de dados estruturados a respeito de quais empresas atuam como terceiristas, nem os relatórios de inspeções são organizados/digitados em uma ferramenta ou sistema computadorizado de uma maneira que seja possível extrair estes quantitativos. Segundo o entrevistado, para se obter qualquer informação sobre quais (ou o número de) empresas que atuam como CMO, quais processos cada empresa realiza por contrato, o número de inspeções nacionais ou internacionais em CMO ou o desempenho das terceiristas seria necessária a leitura de relatório a relatório. Este depoimento foi corroborado pela demonstração da ferramenta para cadastramento dos relatórios de inspeção, feita por R.R. após a entrevista, quando foi possível constatar também que, mesmo as informações requeridas pelo sistema, como nome da empresa e endereço, são informadas em campo de livre digitação, o que faz com que a busca por palavras-chaves retorne informações imprecisas.

Da mesma forma, F.S. ponderou que os formulários preenchidos de análise de risco, preconizados no procedimento de planejamento de inspeções⁸⁵, não são compilados de modo a gerar dados quantitativos e, portanto, para extrair qualquer informação seria necessária a leitura de um a um. O questionamento sobre estes formulários foi feito em virtude de já se saber que este instrumento de análise de risco contemplava a informação quanto ao estabelecimento realizar atividades sob contrato e quanto à empresa contratar serviços. Por isso, os dados deste documento, se compilados, poderiam servir como fonte para construção de um panorama da terceirização no país.

A necessidade de leitura, completa e individualizada, dos relatórios ou dos formulários inviabilizou a geração de dados quantitativos para esta tese em virtude de questões de confidencialidade dos dados das empresas envolvidas, bem como pelo tempo requerido para leitura de centenas de documentos – os relatórios de inspeção se compõem de dezenas de páginas – de centenas de empresas e sua tabulação.

VII.1.f. Conclusões do estudo de campo

Com base na pesquisa realizada, percebe-se que a Anvisa tem procurado acompanhar os movimentos do setor, considerando as necessidades setoriais na definição dos seus regulamentos, embora não tenha sido identificado um processo sistemático para este monitoramento. Os especialistas entrevistados demonstram uma visão ampla das dinâmicas setoriais e entendem que agência precisa equilibrar controle e flexibilidade de modo a reduzir os riscos à saúde pública, mas sem inviabilizar as operações industriais ou o avanço tecnológico. Destaca-se, no âmbito da discussão com o setor, a melhoria no processo de regulação a partir da consolidação do procedimento de consulta pública que abre espaço para o diálogo setorial e dá transparência para as decisões da agência, que precisam ser fundamentadas no arcabouço regulatório.

Os entrevistados expuseram percepções quanto ao risco à qualidade associado ao *outsourcing*, que se alinham aos achados da literatura, tendo eles endossado sua visão com observações técnicas oriundas da vivência em campo, as quais complementaram com aspectos práticos os conhecimentos assimilados das referências bibliográficas. Contraponto relevante foi feito por um dos entrevistados ao ponderar sobre a possibilidade de aumento da qualidade dependendo do modelo de terceirização adotado e da empresa que se contrata. *Insights* pertinentes emanam deste comentário haja vista

⁸⁵ Procedimento discutido em VI.4.

que os estudos empíricos encontrados na pesquisa bibliográfica, que apontam maior risco à qualidade no *outsourcing*, se baseiam em resultados de inspeções de empresas (fabricante detentor do registro e CMO) situadas nos Estados- Unidos e, considerando a existência na atualidade de CMO de grande porte, especializadas nas tecnologias e na produção farmacêuticas, há que se considerar a possibilidade de melhoria da qualidade e de aprendizado para quem contrata, especialmente dependendo do porte, da experiência e da origem da contratante – região com menor tradição farmacêutica ou de menor rigor regulatório.

Ao citar o caso do posto avançado da indústria brasileira na Índia, o entrevistado complementa os achados da literatura ao indicar uma alternativa encontrada por uma indústria para lidar com os riscos de *outsourcing*.

Os entrevistados esclareceram a motivação para a revisão da RDC Nº 25/2007, que se refere principalmente à melhoria da organização e do controle pela agência das terceirizações permanentes, visando levar estas contratações para a tramitação via fluxo de registro/pós-registro, conforme praticado pelo restante do mundo. Embora um dos entrevistados tenha justificado a necessidade de existência de uma resolução sobre terceirização em virtude de situações emergenciais para o setor industrial, com base nas discussões realizadas, conclui-se que, no limite, a existência de uma norma específica sobre terceirização é plenamente dispensável, pois, desde que os fluxos de registro/pós-registro tenham a celeridade necessária, demandada pelo setor, tal processo/área poderia concentrar toda a tramitação relativa à terceirização. Assim sendo, casos emergenciais poderiam receber uma tratativa diferenciada, ainda que entrando na agência pelo canal do registro/pós-registro, havendo uma espécie de procedimento *fast-track* que estabelecesse tempos especiais e/ou condições simplificadas.

Quanto à subcontratação de atividades, o posicionamento da agência expresso nas falas dos entrevistados se opõe à regulação internacional que permite subcontratar desde que haja concordância entre as partes, conforme levantado na pesquisa documental, na seção VI.2. Além disso, os entrevistados não consideraram questões relativas aos possíveis contratos estabelecidos pelas empresas prestadoras de serviços, que podem restringir o acesso direto a determinadas empresas, além de questões de mercado, em que empresas estabelecem contratos contando com a participação de parceiros comerciais com os quais distribuem as operações conforme as oportunidades de redução de custos ou por questões de demanda ou logísticas.

Observa-se uma contradição em termos do *oversight* regulatório no exterior das operações de controle de qualidade. Enquanto as atividades laboratoriais realizadas internamente no estabelecimento do fabricante são alvo de inspeção para emissão do CBPF, aquelas realizadas por terceirista não o são. Isto porque não existe emissão de certificado exclusivamente para atividades de controle de qualidade. Dessa forma, a supervisão regulatória é maior para as atividades que acontecem dentro da empresa do que para aquelas realizadas fora dela. No país, embora também não seja emitido certificado somente para controle de qualidade, há a exigência de habilitação Reblas, segundo a RDC Nº 25/2007, o que garante certo nível de supervisão dos laboratórios contratados. Contudo, o texto da Proposta de RDC divulgado pela agência prevê alteração desses termos e o consentimento da contratação de laboratório mediante qualificação pela contratante, sem requerer Reblas ou CBPF. Este ponto ainda se encontra em discussão, tendo o entrevistado com perfil gerencial externado bastante preocupação com relação a esta alteração.

Enfim, cabe destacar que o estudo de campo evidenciou uma série de questões internas na Anvisa que prejudicam os tempos de resposta da agência quanto à elaboração/revisão de normas, as quais estão relacionadas à organização do trabalho – os técnicos não são dedicados à elaboração de normas e realizam outras atividades críticas, como inspeções internacionais; ao fluxo de tramitação das normas – que passam por diversas unidades organizacionais; e às mudanças no quadro da Diretoria– o que se reflete em alterações também nas posições gerenciais, inserindo diferentes pontos-de-vista, que acarretam modificações, muitas vezes tardias, nas normas em tramitação. Além disso, percebe-se que, por vezes, as definições dos regulamentos não se justificam exclusivamente por aspectos técnicos ou pelo risco sanitário envolvido, mas buscam resolver questões internas de organização do trabalho e de capacidade (no sentido de agilidade de atendimento) da agência. A própria existência de uma RDC sobre terceirização reforça esta colocação, pois a melhoria ou o redesenho do processo interno, talvez associada à realocação de recursos humanos, poderia dispensar a elaboração de uma tratativa específica que dispense recursos e descentraliza informações sobre as empresas, que acabam se dispersando por diversas áreas.

VII.2. O retorno à Pesquisa Documental: a Consulta Pública Nº 273/2016

Em novembro de 2016, a Anvisa divulgou para consulta pública um novo documento sobre terceirização de produção e de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos. Trata-se da Consulta Pública Nº 273⁸⁶ de 10/11/2016 que foi aberta para contribuições das partes interessadas no período de 18/11 a 19/12/2016 e substituiu o texto aqui denominado Proposta de RDC, o qual, por sua vez, sucedeu à Consulta Pública Nº 52, de 03 de dezembro de 2013. Em suma, a agência divulgou o terceiro texto em um movimento que já se prolonga por três anos visando atualizar a norma sobre a matéria, publicada em 2007. Embora a Proposta de RDC (BRASIL, 2016b), discutida em VI.6, tenha sido substituída por esse novo texto, decidiu-se manter no corpo da tese a análise anteriormente realizada, uma vez que era o cenário no momento da realização do Estudo de Campo na Anvisa e, portanto, sua supressão impossibilitaria a compreensão dos questionamentos feitos, bem como das informações e pareceres coletados. Contudo, a fim de manter a tese atualizada conforme os avanços na discussão da matéria, foi necessária a realização de mais uma análise, contemplando a revisão do texto. Para possibilitar uma ampla comparação da evolução (ou involução) da matéria dentro da agência, obviamente influenciada pelas discussões setoriais, decidiu-se compor um quadro comparando os quatro textos, a saber: **(1)** RDC Nº 25/2007 (BRASIL, 2007); **(2)** Consulta Pública Nº 52/2013 (BRASIL, 2013b); **(3)** Proposta de RDC (BRASIL, 2016b) e **(4)** Consulta Pública Nº 273/2016 (BRASIL, 2016c). O resultado é apresentado no Quadro 31.

⁸⁶ Número do processo: 25351.707844/2012-68 – Agenda Regulatória: Tema Nº 37.1 da agenda 2015/2016 – Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – Diretor Relator: Fernando Mendes Garcia Neto – Regime de tramitação: Comum.

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização

Fonte: elaboração própria a partir de BRASIL (2007, 2013, 2016b, 2016c).

RDC N° 25/2007	Consulta Pública N° 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública N° 273/2016
Art 1º Instituir novas regras para a terceirização de Etapas de Produção, de Análises de Controle de Qualidade e de Armazenamento de Medicamentos.	Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de instituir regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos.	Art. 1º Esta Resolução institui regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos.	Art. 1º Esta Resolução institui regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos.
		Parágrafo único. Esta Resolução se aplica também à terceirização de análises de controle de qualidade de insumos farmacêuticos por fabricantes de medicamentos com vistas à sua aprovação para o uso em produção.	Art. 2º [...] §1º Esta Resolução se aplica também à terceirização de análises de controle de qualidade de insumos farmacêuticos por fabricantes de medicamentos com vistas à sua aprovação para o uso em produção.
Art. 2º Para efeito desta resolução adotam-se as seguintes definições:	Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:	Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:	Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:
Empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados com o produto ou processo objeto da terceirização.	VIII - empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados ao produto ou processo objeto da terceirização;	VIII - empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados ao medicamento ou processo objeto da terceirização;	VIII - empresa contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos legais e técnicos vinculados ao medicamento ou processo objeto da terceirização;
Empresa contratada: empresa que realiza o serviço de terceirização, coresponsável pelos aspectos técnicos e legais, inerentes à atividade objeto da terceirização.	VII - empresa contratada: empresa que realiza o serviço terceirizado, coresponsável pelos aspectos técnicos e legais inerentes à atividade objeto da terceirização;	VII - empresa contratada: empresa que realiza o serviço terceirizado, coresponsável pelos aspectos técnicos e legais inerentes;	VII - empresa contratada: empresa que realiza o serviço terceirizado, coresponsável pelos aspectos técnicos e legais inerentes;
Contrato de Terceirização: Documento cujo conteúdo é mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo claramente as atribuições e responsabilidades de contratante e contratado.	III - contrato de terceirização: documento cujo conteúdo é mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo claramente as atribuições e responsabilidades de contratante e contratado;	III - contrato de terceirização: documento mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo as atribuições e responsabilidades das empresas contratante e contratada;	III - contrato de terceirização: documento mutuamente acordado e controlado entre as partes estabelecendo as atribuições e responsabilidades das empresas contratante e contratada;

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
Controle de Qualidade: Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, objetivando verificar se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança.	II - controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, objetivando verificar se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança;	II - controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade dos medicamentos e dos insumos farmacêuticos, objetivando verificar se satisfazem critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança;	II - controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade dos medicamentos e dos insumos farmacêuticos, objetivando verificar se satisfazem critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança;
Controle em Processo: Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.	IV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo, de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo;	IV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo, de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo;	IV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo, de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo;
Armazenamento: Guarda, manuseio e conservação segura de produtos farmacêuticos.	I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos;	I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos e insumos farmacêuticos;	I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação segura de medicamentos e insumos farmacêuticos;
Fabricante: Detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) para fabricação de medicamentos expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.	IX - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) para fabricação de medicamentos expedida pela Anvisa, conforme requisitos prescritos na legislação sanitária vigente;	IX - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Autorização Especial (AE) para a atividade de fabricação de medicamentos, conforme requisitos prescritos na legislação sanitária vigente;	IX - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Autorização Especial (AE) para a atividade de fabricação de medicamentos, conforme requisitos prescritos na legislação sanitária vigente;
Produção: Todas as operações envolvidas no preparo de determinado produto farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto acabado;	X - produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado; e	X - produção: todas as operações envolvidas no processo produtivo de medicamentos, incluindo recebimento de materiais, processamento, embalagem, armazenamento e expedição do produto terminado; e	X - produção: todas as operações envolvidas no processo produtivo de medicamentos, incluindo recebimento de materiais, processamento, embalagem, armazenamento e expedição do produto terminado; e

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC N° 25/2007	Consulta Pública N° 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública N° 273/2016
Produto Semi-elaborado: substância ou mistura de substâncias que requeira posteriores processos de produção, a fim de converter-se em produto a granel.	-	-	-
Produto a granel: Material processado que se encontra em sua forma definitiva, e que só requeira ser acondicionado ou embalado antes de converte-se em produto terminado. Os injetáveis na sua embalagem primária são considerados produto a granel.	-	-	-
Produto Acabado: Produto que tenha passado por todas as fases de produção e acondicionamento, pronto para venda.	-	-	-
Terceirização: é a prestação de serviços de terceiros para a execução de etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento de produtos farmacêuticos.	XI - terceirização: prestação de serviços por terceiros para a execução de etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento de medicamentos;	XI - terceirização: prestação de serviços por empresa contratada em atividades de produção, controle de qualidade e armazenamento de medicamentos.	XI - terceirização: prestação de serviços por empresa contratada em atividades de produção, controle de qualidade e armazenamento de medicamentos.
Titular de Registro: Pessoa jurídica que possui registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.	V - detentor de registro: pessoa jurídica que possui registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final;	V - detentor de registro: pessoa jurídica detentora do registro de um medicamento junto à Anvisa e portanto, detentora de direitos e responsabilidades sobre o medicamento;	V - detentor de registro: pessoa jurídica detentora do registro de um medicamento junto à Anvisa e portanto, detentora de direitos e responsabilidades sobre o medicamento;

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 3º Todos os estabelecimentos fabricantes, importadores, armazenadores e laboratórios de controle de qualidade de medicamentos, devem cumprir com as diretrizes e exigências sanitárias para a realização de Terceirização de Etapas de Produção, Análises de Controle de Qualidade ou Armazenamento de Medicamentos contidos nesta Resolução, localizados no Brasil ou nos Estados Parte do Mercosul.</p> <p>Parágrafo único: Em se tratando de empresas do mesmo grupo econômico (tidas como coligadas) dentro do território nacional, que possuam o mesmo sistema de qualidade, não se caracterizam terceirização as atividades realizadas entre si.</p>	<p>Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras e armazenadoras de medicamentos e aos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos localizados em território nacional.</p> <p>Parágrafo Único. As diretrizes desta Resolução também se aplicam às empresas coligadas que realizam terceirizações entre si.</p>	<p>Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras e armazenadoras de medicamentos e aos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos localizados em território nacional.</p> <p>Parágrafo único. As diretrizes desta Resolução também se aplicam às empresas coligadas que realizam atividades terceirizadas entre si.</p>	<p>Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras e armazenadoras de medicamentos e aos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos localizados em território nacional.</p> <p>§1º Esta Resolução se aplica também à terceirização de análises de controle de qualidade de insumos farmacêuticos por fabricantes de medicamentos com vistas à sua aprovação para o uso em produção.</p> <p>§2º As diretrizes desta Resolução também se aplicam às empresas coligadas que realizam atividades terceirizadas entre si.</p>
<p>Art. 4º A CONTRATADA deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado, além de experiência e pessoal competente para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante, atendendo os requisitos estabelecidos nos Regulamentos Técnicos correspondentes.</p>	<p>Art. 3º [...] VI - empresas coligadas: empresas do mesmo grupo econômico que possuem o mesmo sistema de qualidade;</p> <p>Art. 4º A contratada deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado, além de experiência e pessoal competente para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado, atendendo aos requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.</p>	<p>Art. 3º [...] VI - empresas coligadas: empresas do mesmo grupo econômico que possuem sistemas de qualidade equivalentes;</p> <p>Art. 9º A contratada deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado e pessoal qualificado para desempenhar satisfatoriamente o serviço contratado, atendendo aos requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.</p>	<p>VI - empresas coligadas: empresas do mesmo grupo econômico que exercem suas atividades no segmento farmacêutico;</p> <p>Art. 9º A contratada deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado e pessoal qualificado para desempenhar satisfatoriamente o serviço contratado, atendendo aos requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 5º A CONTRATANTE só poderá requerer da CONTRATADA a terceirização de etapas de produção, controle de qualidade ou armazenamento de produtos farmacêuticos com registro vigente junto à autoridade sanitária no Brasil.</p> <p>Parágrafo único: O registro previsto no caput deste artigo não se aplica no caso de produção de lotes piloto, produtos utilizados em pesquisa clínica e placebos, devidamente documentados de acordo com a legislação específica vigente.</p>	<p>Art. 33 Na terceirização do armazenamento, os medicamentos armazenados devem estar com o registro vigente junto à autoridade sanitária competente.</p>	<p>Art. 34. Os medicamentos armazenados pela contratada devem possuir registro vigente junto à Anvisa.</p>	<p>Art. 29. Os medicamentos armazenados pela contratada devem possuir registro vigente junto à Anvisa.</p>
<p>Art. 6º Os estabelecimentos das empresas CONTRATANTE e CONTRATADA, devem cumprir com os regulamentos vigentes nos Estados Partes do Mercosul, bem como dispor da seguinte documentação:</p> <p>a) Contrato entre a Empresa Titular de Registro de produtos farmacêuticos no Estado Parte Produtor e a Empresa Representante no Estado Parte Receptor.</p> <p>b) Contar com os respectivos certificados de Boas Práticas de Fabricação.</p>	<p>Art. 6º Os estabelecimentos das empresas contratante e contratada devem cumprir com a legislação sanitária vigente e dispor de contrato entre as partes.</p>	<p>Art. 11. Para que os contratos sejam considerados válidos, os estabelecimentos das empresas contratante e contratada devem cumprir integralmente a legislação sanitária vigente.</p>	<p>Art. 11. Para que os contratos sejam considerados válidos, os estabelecimentos das empresas contratante e contratada devem cumprir integralmente a legislação sanitária vigente.</p>
<p>Art. 7º Cada contrato de terceirização, deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade ou o armazenamento de medicamentos, assim como, qualquer aspecto técnico e operacional acordado a respeito do objeto do contrato.</p>	<p>Art. 7º Cada contrato de terceirização deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade ou o armazenamento de medicamentos, assim como, qualquer aspecto técnico e operacional acordado a respeito do objeto do contrato.</p>	<p>Art. 12. O contrato de terceirização deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade e o armazenamento de medicamentos, assim como qualquer aspecto técnico e operacional relevante.</p>	<p>Art. 12. O contrato deve definir com clareza as etapas de produção, as análises de controle de qualidade e/ou a relação de medicamentos a serem armazenados, conforme o objeto de terceirização, assim como qualquer aspecto técnico e operacional relevante.</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
Art. 8º As partes devem garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, (Produção, Controle de Qualidade ou Armazenamento, conforme o caso) na execução do contrato.	Art. 8º As partes devem garantir o cumprimento das Boas Práticas na execução do contrato.	-	-
Art. 9º A CONTRATADA não poderá subcontratar, em todo ou em parte, o objeto do contrato.	Art. 9º A empresa contratada não poderá subcontratar, em todo ou em parte, o objeto do contrato.	Art. 13. A empresa contratada não poderá subcontratar, no todo ou em parte, o objeto do contrato.	Art. 13. A empresa contratada não poderá subcontratar, no todo ou em parte, o objeto do contrato.
Art. 10. A CONTRATANTE deve fornecer à CONTRATADA todas as informações necessárias para que a mesma realize as operações contratadas de acordo com o registro junto a autoridade sanitária competente, bem como qualquer outra exigência legal.	Art. 10 A contratante deve fornecer à contratada todas as informações necessárias para que a mesma realize as operações contratadas de acordo com o registro junto à autoridade sanitária competente, bem como qualquer outra exigência legal.	Art. 14. A contratante deve fornecer à contratada todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com o registro ou solicitação de registro junto à Anvisa, bem como qualquer outra exigência legal.	Art. 14. A contratante deve fornecer à contratada todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com o registro ou solicitação de registro junto à Anvisa, bem como qualquer outra exigência legal.
Art. 11. Os contratos firmados entre as partes deverão estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.	Art. 11 Os contratos firmados entre as partes deverão estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.	Art. 15. Os contratos firmados entre as partes devem estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.	Art. 15. Os contratos firmados entre as partes devem estar disponíveis a qualquer momento para apresentação às autoridades sanitárias.
Art. 12. Todas as alterações pós-registro decorrentes de terceirização previstas na legislação em vigor deverão ser peticionadas à área de registro competente da ANVISA.	Art. 12 Na vigência do contrato de terceirização qualquer alteração técnica deve ser comunicada à Anvisa.	-	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 13. O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas do contratante e do contratado e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos.</p>	<p>Art. 16 O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas da contratante e da contratada e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos.</p>	<p>Art. 4º O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas da contratante e da contratada e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos. Parágrafo único. Não se aplica a assinatura de contrato de terceirização entre empresas coligadas, as quais devem realizar os peticionamentos necessários e dispor de todas as provas técnicas necessárias à realização de suas atividades, conforme legislação sanitária vigente.</p>	<p>Art. 4º O contrato deve definir as responsabilidades e atribuições específicas da contratante e da contratada e deve ser assinado pelos respectivos representantes legais e responsáveis técnicos. Parágrafo único. Não se aplica a assinatura de contrato de terceirização entre empresas coligadas, as quais devem realizar os peticionamentos necessários e dispor de todas as provas técnicas necessárias à realização de suas atividades, conforme legislação sanitária vigente.</p>
<p>Art. 14. No contrato de terceirização de etapas da produção ou de controle de qualidade deve constar a forma pela qual a CONTRATANTE vai exercer sua responsabilidade quanto a aprovação de cada lote de produto para a venda ou quanto à emissão de certificado de análise de qualidade.</p>	<p>Art. 18 O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da Garantia da Qualidade da empresa contratante, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.</p>	<p>Art. 6º O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da empresa contratante, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.</p>	<p>Art. 6º O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da empresa contratante, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.</p>
<p>Art. 15. Em todos os casos a empresa CONTRATADA, é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a CONTRATANTE, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.</p>	<p>Art. 19 Em todos os casos a empresa contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a contratante, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.</p>	<p>Art. 7º Em todos os casos a empresa contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a contratante, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.</p>	<p>Art. 7º Em todos os casos, a empresa contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a contratante, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 16. A CONTRATANTE deve assegurar que a CONTRATADA seja informada de qualquer problema associado ao produto, serviços ou ensaios, que possam pôr em risco a qualidade do produto, bem como as instalações da CONTRATADA, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais, ou outros produtos.</p>	<p>Art. 20 A contratante deve assegurar que a contratada seja informada de qualquer problema associado ao produto, serviços ou ensaios, que possam por em risco a qualidade do produto, bem como as instalações da contratada, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais, ou outros produtos.</p>	<p>Art. 8º A contratada deve assegurar que a contratante seja informada de qualquer situação que possa representar potencial risco à qualidade, à segurança ou à eficácia do medicamento.</p>	<p>Art. 8º A contratada deve assegurar que a contratante seja informada de qualquer situação que possa representar potencial risco à qualidade, à segurança ou à eficácia do medicamento.</p>
<p>Art. 17. A responsabilidade do produto a ser liberado para consumo é do detentor do registro independente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade ou armazenamento ter sido efetuada em terceiros, porém a contratada é coresponsável no que lhe compete o objeto do contrato.</p>	<p>Art. 17 A responsabilidade pela liberação do produto é do detentor do registro independente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade ou armazenamento ter sido efetuada por terceiros, ficando a contratada co-responsável no que lhe compete o objeto do contrato.</p>	<p>Art. 5º A responsabilidade pela liberação do produto é do detentor do registro, independentemente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade e/ou armazenamento ter sido efetuada por terceiros, ficando a contratada coresponsável no que lhe compete o objeto do contrato.</p>	<p>Art. 5º A responsabilidade pela liberação do produto é do detentor do registro, independentemente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade e/ou armazenamento ter sido efetuada por terceiros, ficando a contratada coresponsável no que lhe compete o objeto do contrato.</p>
<p>Art. 18. No caso de terceirização de etapas de produção a CONTRATANTE também deverá possuir Autorização de Funcionamento de Empresa para a atividade "fabricar".</p>	<p>Art. 21 No caso de terceirização de etapas da produção a contratante deve possuir Autorização de Funcionamento para a atividade "fabricar".</p>	<p>Art. 22. No caso de terceirização de etapas da produção, a contratante deve possuir Autorização de Funcionamento e Autorização Especial, quando aplicável, para a atividade "fabricar".</p>	<p>DA TERCEIRIZAÇÃO DE ETAPAS DA PRODUÇÃO [...] Art. 17. A contratante e a contratada devem possuir a atividade “fabricar” na Autorização de Funcionamento e, quando aplicável, na Autorização Especial.</p>
<p>Art.19. A CONTRATANTE e a CONTRATADA devem assegurar que todos os materiais e produtos processados cumpram com suas especificações.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 20. É vedada a terceirização de todas as etapas de produção de um mesmo medicamento, salvo nos casos em que a produção de formas farmacêuticas específicas necessite de tecnologias especiais na linha de produção, será permitida a terceirização de todas as etapas de produção, respeitando a proibição de terceirização de etapas da produção de todos os medicamentos registrados da CONTRATANTE.</p> <p>§1º A ANVISA disponibilizará no site da ANVISA quais são as formas farmacêuticas que serão consideradas específicas para a aplicação do caput deste artigo.,</p> <p>§2º A empresa CONTRATANTE não será eximida do compromisso e realização do Controle de Qualidade do produto, excetuando-se aquele inerente ao processo de produção.</p>	-	-	-
<p>Art. 21. A empresa CONTRATADA deve contar com laboratório de controle de qualidade próprio, devidamente equipado para realizar todos os controles necessários ao processo de produção.</p>	<p>Art. 23 A empresa contratada deve dispor de estrutura necessária para a realização dos testes de controle em processo constantes da ordem de produção.</p>	<p>Art. 24. A empresa contratada deve dispor de estrutura necessária para a realização dos testes de controle em processo que constem nas ordens de produção.</p>	<p>Art. 19. O estabelecimento da empresa contratada deve dispor de estrutura necessária para a realização dos testes de controle em processo que constem nas ordens de produção. [...]</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 22. É vedado à empresa CONTRATANTE terceirizar etapas de produção de todos os seus produtos registrados, bem como, terceirizar as etapas de produção de um mesmo produto com mais de uma CONTRATADA.</p> <p>§ 1º As etapas mencionadas no caput deste artigo não compreendem as etapas de embalagem.</p>	-	-	-
<p>Art. 23. Não será permitido terceirizar etapas da Produção ou parte do Controle de Qualidade concomitantemente do mesmo produto.</p>	-	-	-
<p>Art. 24. A terceirização de etapas de produção de produtos farmacêuticos implica na realização, pela CONTRATADA, dos controles em processo e da validação (validação de processo produtivo; validação de limpeza; validação de metodologia analítica) inerentes a cada atividade os quais devem estar devidamente registrados e documentados.</p> <p>Parágrafo único: nos casos das validações mencionadas no caput deste artigo, a empresa CONTRATADA deve contar com o suporte técnico e/ou operacional da empresa CONTRATANTE ou de empresa especializada nessa atividade.</p>	<p>Art. 24 A terceirização de etapas de produção deve ser realizada mantendo-se as condições aprovadas no registro do produto, exceto o local da etapa de produção terceirizada.</p> <p>§1º A terceirização citada no caput implica na realização de, no mínimo, os seguintes estudos que devem estar devidamente registrados, documentados e disponíveis tanto na empresa contratante como na contratada:</p> <p>I - validação de processo produtivo; II - validação de limpeza; III - validação de metodologia analítica;</p>	<p>Art. 25. As etapas de produção terceirizadas devem ser realizadas mantendo-se as condições aprovadas no registro do medicamento.</p> <p>§1º A terceirização citada no caput implica a realização de, no mínimo, os estudos descritos a seguir, que devem estar devidamente documentados e disponíveis tanto pela contratante como pela contratada:</p> <p>I - validação de processo produtivo; II - validação de limpeza, quando aplicável; III - validação de metodologia analítica, quando aplicável;</p>	<p>Art. 20 As etapas de produção terceirizadas devem ser realizadas conforme as condições aprovadas no registro do medicamento.</p> <p>§1º A terceirização citada no caput implica a realização de, no mínimo, os estudos descritos a seguir, que devem estar devidamente documentados e disponíveis tanto pela contratante como pela contratada por, no mínimo, um ano após o vencimento do prazo de validade do medicamento:</p> <p>I - validação de processo produtivo; II - validação de limpeza, quando aplicável; III - validação de metodologia analítica, quando aplicável;</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC N° 25/2007	Consulta Pública N° 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública N° 273/2016
(continuação da linha anterior)	<p>IV - relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável; e</p> <p>V - estudo de estabilidade de acompanhamento do medicamento de pelo menos um lote. O estudo deve ser realizado no primeiro lote fabricado na Contratada, por período igual ao prazo de validade registrado.</p> <p>§2º As validações devem ser realizadas pela empresa contratada de maneira prospectiva ou concorrente, exceto a validação de método analítico, que deve ser obrigatoriamente de forma prospectiva.</p> <p>§3º Para as validações, a empresa contratada deve contar com o suporte técnico e/ou operacional da empresa contratante ou de empresa especializada nessa atividade.</p>	<p>IV - relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;</p> <p>V - estudo de estabilidade de acompanhamento do primeiro lote fabricado na contratada, por período igual ao prazo de validade registrado;</p> <p>VI - estudo de comparabilidade físico-química e biológica para os produtos biológicos a granel; e</p> <p>VII - layout da embalagem secundária do medicamento, referente ao local de fabricação.</p> <p>§2º Quando as validações de limpeza e de metodologia analítica não forem necessárias, as empresas contratante e contratada devem manter disponíveis, nos próprios estabelecimentos, documentação técnica comprobatória fundamentando a decisão.</p>	<p>IV - relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;</p> <p>V - estudo de estabilidade de acompanhamento do primeiro lote fabricado na contratada, por período igual ao prazo de validade registrado;</p> <p>VI - estudo de comparabilidade físico-química e biológica para os produtos biológicos a granel; e</p> <p>VII - layout da embalagem secundária do medicamento, referente ao local de fabricação.</p> <p>§2º Quando a validação de limpeza ou de metodologia analítica não forem necessárias, as empresas contratante e contratada devem manter disponíveis, nos próprios estabelecimentos, documentação técnica comprobatória fundamentando a decisão.</p>
<p>Art. 25. A CONTRATADA deve informar à CONTRATANTE sempre que houver produtos rejeitados (matérias-primas, produtos semielaborados, a granel e/ou produtos acabados). Parágrafo único: A estocagem e o descarte dos produtos rejeitados mencionados no caput deste artigo são de responsabilidade da empresa CONTRATANTE e devem observar os procedimentos por ela estabelecidos e documentados.</p>	-	-	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
Art. 26. Na terceirização de análises de controle de qualidade a CONTRATADA deve realizar a validação de métodos analíticos.	Art. 27 Os métodos analíticos devem ser validados pelo laboratório contratado e cumprir com regulamentação específica de validação de métodos analíticos.	Art. 28. Os laboratórios contratados devem cumprir com a regulamentação específica de validação de métodos analíticos.	Art. 23 Na terceirização de análises de controle de qualidade a contratada deve realizar a validação de métodos analíticos.
Art. 27. É proibida a terceirização do "controle de processo" de forma dissociada da "produção".	Art. 25 É proibida a terceirização do controle em processo de forma dissociada da produção.	Art. 26. É vedada a terceirização de atividades de controle em processo de forma dissociada da produção.	Art. 19. [...] Parágrafo único. É vedada a terceirização de atividades de controle em processo de forma dissociada da produção.
Art. 28. É vedado a terceirização do controle de qualidade de um mesmo produto com mais de uma contratada.	-	-	Art. 24. É vedada a terceirização de análises de controle de qualidade de um mesmo produto com mais de uma contratada.
<p>Art. 29. A terceirização do controle de qualidade de matérias-primas e produtos acabados somente será facultada nos seguintes casos:</p> <p>I quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise laboratorial tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados;</p> <p>II quando a frequência com a qual se efetuam certas análises seja tão baixa que se faça injustificável a aquisição de equipamentos de alto custo.</p> <p>Parágrafo único Para o cumprimento do disposto nos itens I e II, a empresa CONTRATANTE deverá justificar a terceirização das análises de Controle de Qualidade, bem como, a CONTRATADA deverá comprovar ser habilitada para tal.</p>	<p>Art. 31 São passíveis de terceirização temporária do controle de qualidade somente os casos de:</p> <p>I - demanda analítica superior à capacidade instalada do laboratório;</p> <p>II - indisponibilidade temporária de instalação, equipamento ou pessoal responsável pela realização das análises;</p> <p>e</p> <p>III - inclusão de novo teste ou requerimento que a empresa não esteja habilitada para executar;</p>	<p>Art. 27. São passíveis de terceirização temporária de controle de qualidade somente os casos de:</p> <p>I - demanda analítica superior à capacidade instalada do laboratório;</p> <p>II - indisponibilidade temporária de instalação, equipamento ou pessoal responsável pela realização das análises;</p> <p>e</p> <p>III - inclusão de novo teste ou requerimento que a empresa não esteja capacitada para executar.</p> <p>Parágrafo único. A indisponibilidade temporária prevista no inciso II deste artigo não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.</p>	<p>Art. 21. A terceirização de análises de controle de qualidade tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública por um período máximo de 12 (doze) meses.</p> <p>§1º O caput não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.</p> <p>§2º As situações que não se enquadrem no caput devem ser submetidas à área de registro da Anvisa, obedecendo aos requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro. [...]</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 30. A CONTRATADA escolhida para realização de terceirização de Controle de Qualidade deve estar habilitada junto a REBLAS para os ensaios contratados ou quando se tratar de fabricante de medicamentos, a mesma deve estar na condição satisfatória e com inspeção atualizada.</p> <p>Parágrafo único: Para os estabelecimentos localizados nos demais Estados Partes do Mercosul, as empresas contratantes e contratadas devem cumprir com as Boas Práticas vigentes e contar com os respectivos certificados de cumprimento que corresponda.</p>	<p>Art. 30 A contratada escolhida para realização de terceirização de controle de qualidade deve estar habilitada junto a REBLAS para os ensaios contratados ou quando se tratar de fabricante de medicamentos, deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.</p> <p>Parágrafo único. Para os estabelecimentos localizados nos demais Estados Partes do Mercosul, as empresas contratantes e contratadas devem cumprir com as Boas Práticas vigentes e contar com os certificados de cumprimento correspondentes.</p>	<p>Art. 31. A contratada escolhida para realização da atividade terceirizada de controle de qualidade deve estar habilitada junto à REBLAS para os ensaios contratados ou, quando se tratar de fabricante de medicamentos, deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.</p> <p>Parágrafo único. Na inexistência de laboratório habilitado junto à REBLAS ou laboratório de fabricante de medicamentos certificado, será permitida a terceirização em outro laboratório, desde que devidamente qualificado pela contratante.</p>	<p>Art. 25. A contratada para realização da atividade terceirizada de controle de qualidade deve estar habilitada junto à REBLAS para os ensaios contratados ou, possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando se tratar de fabricante de medicamentos.</p>
<p>Art. 31. É vedada a terceirização de controle de qualidade, às empresas que não disponham de laboratório de Controle de Qualidade próprio.</p>	-	-	-
<p>Art. 32. A empresa CONTRATADA para terceirização de armazenamento deverá possuir a Autorização de Funcionamento de Empresa vigente para esta atividade.</p>	<p>Art. 32 A empresa contratada para terceirização de armazenamento deve possuir as Autorizações e licenças necessárias vigentes para esta atividade.</p>	<p>Art. 33. A empresa contratada para terceirização temporária ou permanente de armazenamento deve possuir as Autorizações e licença necessárias para esta atividade.</p>	<p>Art. 27. A empresa contratada para terceirização de armazenamento deve possuir Licença Sanitária, Autorização de Funcionamento e, quando aplicável, Autorização Especial para esta atividade.</p> <p>DA TERCEIRIZAÇÃO DO ARMAZENAMENTO [...] Art. 28. O estabelecimento da empresa contratada deve possuir Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento válido na vigência do contrato.</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 33. Na terceirização de armazenamento, os produtos farmacêuticos aprovados devem estar com o registro vigente junto à autoridade sanitária competente.</p> <p>Parágrafo Único Somente será permitida a terceirização de armazenamento de produtos farmacêuticos liberados para a comercialização pela Garantia da Qualidade, ou setor equivalente, da parte contratante.</p>	<p>Art. 34 Somente devem ser expedidos à contratada medicamentos que tenham sido liberados ao mercado de acordo com as disposições vigentes do procedimento de liberação de produtos do detentor do registro.</p> <p>Parágrafo único. Medicamentos em quarentena podem ser expedidos à contratada somente nos casos onde esta possua acesso direto ao sistema informatizado de gerenciamento de materiais da contratante, o qual deve estar validado.</p>	<p>Art. 35. Somente devem ser expedidos para a contratada, os medicamentos que tenham sido liberados para comercialização pelo detentor do registro.</p> <p>§1º Lotes de medicamentos em quarentena somente podem ser expedidos para a contratada quando houver um sistema informatizado de gerenciamento de materiais que seja integrado entre contratante e contratada.</p> <p>§2º Os sistemas informatizados de gerenciamento de materiais da contratante e da contratada devem estar validados.</p>	<p>Art. 30. Somente devem ser expedidos para a contratada, os medicamentos que tenham sido liberados para comercialização pelo detentor do registro.</p> <p>§1º Lotes de medicamentos em quarentena somente podem ser expedidos para a contratada quando houver um sistema informatizado de gerenciamento de materiais que seja integrado entre contratante e contratada.</p> <p>§2º Os sistemas informatizados de gerenciamento de materiais da contratante e da contratada devem estar validados.</p>
<p>Art. 34. É vedada a terceirização de armazenamento às empresas que não disponham de local de armazenamento próprio.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Art. 31. É vedada a terceirização de armazenamento às empresas que não disponham de local de armazenamento próprio.</p>
<p>Art. 35. A empresa CONTRATANTE deverá peticionar por meio de Notificação à ANVISA quando realizar contrato de terceirização de Etapas de Produção, Controle de Qualidade e/ou Armazenamento de Medicamentos.</p> <p>§ 1º A empresa deverá enviar para a ANVISA a seguinte documentação:</p> <p>a) Formulário de Autorização de Terceirização (Fato Gerador: 7179) constante do site da Anvisa;</p>	<p>Art. 15 A terceirização temporária de qualquer etapa da produção, controle de qualidade ou armazenamento de medicamentos tem caráter excepcional e deve ocorrer por um período máximo de 12 (doze) meses, não podendo ser prorrogada.</p> <p>§1º Antes do início das atividades ou serviços de terceirização de que trata o caput a empresa contratante deve fornecer à Anvisa as seguintes informações, por meio do peticionamento:</p>	<p>Art. 19. A terceirização temporária de qualquer etapa da produção, controle de qualidade ou armazenamento de medicamentos tem caráter excepcional e deve ocorrer por um período máximo de 12 (doze) meses, não podendo ser prorrogada.</p> <p>§1º Antes do início das atividades ou serviços de terceirização de que trata o caput, a empresa contratante deve fornecer à Anvisa as seguintes informações, por meio de peticionamento:</p>	<p>Art. 16. A terceirização de qualquer etapa da produção tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública por um período máximo de 12 (doze) meses.</p> <p>[...]§3º Antes do início das atividades ou serviços de terceirização de que trata o caput, a empresa contratante deve fornecer à Anvisa as seguintes informações, por meio de notificação:</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>(continuação da linha anterior) b) Taxa de vigilância sanitária. § 2º A empresa deverá notificar à ANVISA 30(trinta) dias antes do início das atividades/serviços de terceirização. § 3º A ANVISA manifestará no prazo de 30 (trinta) dias quando as notificações de contrato de terceirização não atenderem integralmente o disposto neste regulamento. Neste caso, a referida notificação perderá a eficácia.</p>	<p>I - declaração de que cumpre com todos os requisitos estabelecidos nesta Resolução; e II - listagem dos produtos farmacêuticos, formas farmacêuticas e laboratórios contratados. §2º A empresa contratante não pode realizar novo contrato de prestação de serviços temporários para o mesmo produto e ensaio analítico ou etapa de produção, com a mesma empresa contratada ou outra empresa.</p>	<p>I - declaração de que cumpre com todos os requisitos estabelecidos nesta Resolução; e II - lista dos medicamentos, formas farmacêuticas, atividades terceirizadas e informações da empresa contratada. §2º A terceirização temporária poderá ser iniciada imediatamente após o peticionamento, desde que atendidos os critérios estabelecidos na legislação sanitária vigente. §3º A empresa contratante não pode realizar nova terceirização temporária de mesmo escopo (mesmos medicamentos e mesmas atividades), seja com a mesma contratada ou com outra empresa, exceto em se tratando de situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou de interesse à saúde pública.</p>	<p>I - declaração de que cumpre com todos os requisitos estabelecidos nesta Resolução; e II - lista dos medicamentos, formas farmacêuticas, atividades terceirizadas e informações da empresa contratada.</p> <p>Art. 21. A terceirização de análises de controle de qualidade tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública por um período máximo de 12 (doze) meses. [...] §3º Antes do início das atividades ou serviços de terceirização de que trata o caput, a empresa contratante deve fornecer à Anvisa as seguintes informações, por meio de notificação: I - declaração de que cumpre com todos os requisitos estabelecidos nesta Resolução; e II - lista dos medicamentos, formas farmacêuticas, análises terceirizadas e informações da empresa contratada.</p> <p>Art. 32. A empresa contratante deverá peticionar por meio de Notificação à Anvisa quando realizar contrato de terceirização de etapas de produção, controle de qualidade ou de armazenamento de medicamentos, nos termos dessa norma. § 1º A empresa deverá enviar à Anvisa a seguinte documentação:</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
(continuação da linha anterior)			a) Formulário de Terceirização constante do site da Anvisa; b) Taxa de vigilância sanitária. §2º A terceirização poderá ser iniciada imediatamente após a notificação, desde que atendidos os critérios estabelecidos na legislação sanitária vigente. § 3º A Anvisa se manifestará a qualquer tempo quando as notificações de contrato de terceirização não atenderem integralmente ao disposto neste regulamento. Neste caso, a referida notificação perderá o seu efeito.
Art. 36. Na notificação deve constar claramente o(s) número(s) de registro(s), forma(s) farmacêutica(s), substância(s) ativa(s) dos medicamentos a serem terceirizados, conforme formulários presentes no site da ANVISA. Parágrafo Único: O número de registro previsto no caput deste artigo não se aplica no caso de produção de lotes piloto, produtos utilizados em pesquisa clínica e placebos, devidamente documentados de acordo com a legislação específica vigente.	-	-	Art. 33. Na notificação de terceirização de etapas de produção e/ou controle de qualidade deve constar claramente o(s) número(s) de registro(s), forma(s) farmacêutica(s), substância(s) ativa(s) dos medicamentos a serem terceirizados, conforme formulários presentes no site da Anvisa.
Art. 37. Todas as etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento a serem terceirizados devem estar claramente definidos no formulário de petição, bem como as responsabilidades de cada empresa (Contratante e Contratada).	-	-	Art. 34. Todas as etapas de produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento a serem terceirizados devem estar claramente definidos no formulário de petição, bem como as responsabilidades de cada empresa (contratante e contratada).

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
<p>Art. 38. No momento da notificação a última inspeção sanitária da CONTRATANTE e da CONTRATADA deverão ter ocorrido há menos de 02 (dois) anos.</p>	-	-	<p>Art. 35. No momento da notificação, a última inspeção sanitária da contratante e da contratada deverão ter ocorrido há menos de 02 (dois) anos.</p>
<p>Art. 39. A empresa CONTRATADA deve estar satisfatória no banco de dados da ANVISA ou com Certificado de Boas Práticas válido, no momento da notificação e durante toda a vigência do contrato para as linhas produtivas/classes terapêuticas peticionadas. Parágrafo único Caso a empresa contratada perca a condição de satisfatoriedade durante a vigência do contrato, este não será mais válido perante esta Autoridade Sanitária e uma nova notificação deverá ser peticionada após o restabelecimento da sua condição de satisfatoriedade.</p>	<p>[DA TERCEIRIZAÇÃO DE ETAPAS DA PRODUÇÃO] Art. 22 Durante a vigência do contrato, a empresa contratada deve possuir Certificado de Boas Práticas válido para a linha produtiva e forma farmacêutica objeto do contrato.</p>	<p>DA TERCEIRIZAÇÃO TEMPORÁRIA DE ETAPAS DA PRODUÇÃO [...] Art. 23. Durante a vigência do contrato, a empresa contratada deve possuir Autorização de Funcionamento e Autorização Especial, quando aplicável, para a atividade "fabricar" e Certificado de Boas Práticas válido para a linha produtiva e forma farmacêutica objeto do contrato.</p>	<p>DA TERCEIRIZAÇÃO DE ETAPAS DA PRODUÇÃO [...] Art. 18. Durante a vigência do contrato, o estabelecimento da empresa contratada deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido para a linha produtiva e forma farmacêutica objeto do contrato.</p>
<p>Art. 40. Deve ser protocolada uma nova notificação sempre que ocorrerem as seguintes situações: I Alteração de empresa Contratada; II Alterações da empresa Contratante; III Inclusão ou exclusão de produtos e/ou apresentações; IV Alteração dos tipos de ensaios e/ou metodologia analítica; V Alterações de etapas da produção. § 1º Não será necessário realizar renovação das petições vigentes, caso não haja alterações conforme descrito no caput deste artigo.</p>	-	-	<p>Art. 36. Deve ser protocolada uma nova notificação sempre que ocorrerem as seguintes situações: I - Inclusão ou exclusão de produtos e/ou apresentações; II - Alteração dos tipos de ensaios e/ou metodologia analítica; III - Alterações de etapas da produção.</p>

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
Art. 41. No caso de rescisão de Contratos de Terceirização de Etapas de Produção, Controle de Qualidade de Medicamentos ou de armazenamento de Medicamentos, a empresa CONTRATANTE deve imediatamente comunicar a ANVISA.	Art. 38 No caso de rescisão de contratos de terceirização de etapas de produção, controle de qualidade de medicamentos ou de armazenamento de medicamentos, a empresa contratante deve imediatamente comunicar a Anvisa.	Art. 38. No caso de rescisão de contratos de terceirização, as atividades contratadas devem ser imediatamente suspensas e, se necessário, a detentora do registro deve providenciar as adequações necessárias junto à Anvisa.	Art. 38. No caso de rescisão de contratos de terceirização, as atividades contratadas devem ser imediatamente suspensas e, se necessário, a detentora do registro deve providenciar as adequações necessárias junto à Anvisa.
Art.42. Os contratos vigentes na data da publicação desta Resolução continuarão válidos, cabendo novo peticionamento somente na ocorrência de quaisquer das situações previstas no artigo 40.	Art. 35 As petições deferidas até a data da publicação desta Resolução continuarão válidas por mais 12 (doze) meses. Parágrafo único. Até a expiração do prazo mencionado no caput desse artigo, as empresas deverão providenciar a adequação do registro do produto ou da Autorização de Funcionamento, caso seja pertinente.	Art. 36. As petições protocoladas e/ou deferidas até a data da publicação desta Resolução continuam válidas por mais 12 (doze) meses. Parágrafo único. Em se tratando de terceirização permanente, as empresas devem providenciar a adequação do registro do produto ou da Autorização de Funcionamento até o fim do prazo mencionado no caput desse artigo.	Art. 37. As petições de terceirização protocoladas e/ou deferidas até a data da publicação desta Resolução continuam válidas por mais 12 (doze) meses.
Art. 43. As empresas que até o momento da publicação desta norma possuam terceirização de armazenamento (CONTRATANTE e CONTRATADA) terão o prazo de 120 (cento e vinte) dias para adequar-se às exigências de que trata esta Resolução, a contar da data da sua publicação.			
Art. 44. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas na legislação vigente.	Art. 40 A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas na legislação vigente.	Art. 40. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, sujeitando os infratores às penalidades previstas na legislação vigente.	Art. 39. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.
Art. 45. Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.	Art. 42 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.	Art. 42. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.	Art. 41. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
Art. 46. Revogam-se as Portarias nº 106, de 24 de julho de 1996 e a Portaria no. 59, de 26 de abril de 1996.	Art. 41 Ficam revogadas a Resolução RDC n.º 25, de 29 de março de 2007 e o Parágrafo único do art. 8º da Resolução RDC n.º 10, de 21 de março de 2011.	Art. 41. Ficam revogados a Resolução RDC n.º 25, de 29 de março de 2007, e o parágrafo único do art. 8º da Resolução RDC n.º 10, de 21 de março de 2011.	Art. 40. Ficam revogadas a Resolução RDC n.º 25, de 29 de março de 2007 e a Resolução RDC n.º 26, de 15 de maio de 2013.
-	Art. 5º A contratante é responsável por auditar e avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os serviços contratados, aprovar as atividades do contrato e assegurar em contrato que os princípios de Boas Práticas sejam seguidos.	Art. 10. A contratante é responsável por auditar e avaliar a qualificação da contratada, aprovar as atividades do contrato e assegurar em contrato que os princípios de Boas Práticas sejam seguidos.	Art. 10. A contratante é responsável por auditar e avaliar a qualificação da contratada, aprovar as atividades do contrato e assegurar em contrato que os princípios de Boas Práticas sejam seguidos.
-	Art. 13 A prestação de serviços de produção e controle de qualidade de medicamentos por período superior a 12 (doze) meses deve ser submetida à avaliação da área de registro da Anvisa.	Art. 16. A contratação de serviços de produção ou controle de qualidade por período superior a 12 (doze) meses é considerada terceirização permanente e deve ser submetida à área de registro da Anvisa, obedecendo os requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro.	-
-	Art. 14 A prestação de serviços de armazenamento de medicamentos por período superior a 12 (doze) meses, deve ser informada à Anvisa por meio do cadastramento dos dados da empresa contratada na Autorização de Funcionamento da contratante. Parágrafo Único. Os dados mencionados no caput deste artigo devem ser mantidos atualizados pela contratante no seu cadastro eletrônico na Anvisa.	Art. 17. A contratação de serviços de armazenamento por período superior a 12 (doze) meses deve ser notificada à Anvisa por meio de cadastramento dos dados do estabelecimento da empresa contratada na Autorização de Funcionamento da contratante. Parágrafo único. Os dados mencionados no caput deste artigo devem ser informados por meio de peticionamento eletrônico e devem ser mantidos atualizados pela detentora do registro junto a Anvisa.	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
-	<p>Art. 26 São passíveis de terceirização temporária de etapas da produção, somente os casos de sinistros, situações de emergência (incêndio, desastres naturais, guerra, etc.) ou situações de interesse à saúde pública.</p> <p>Parágrafo único. O caput deste artigo não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.</p>	<p>Art. 21. A terceirização temporária de etapas da produção somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública.</p> <p>Parágrafo único. O caput deste artigo não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.</p>	<p>Art. 16. A terceirização de qualquer etapa da produção tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública por um período máximo de 12 (doze) meses.</p> <p>§1º O caput não se aplica aos casos de interdição sanitária de planta fabril.</p> <p>§2º As situações que não se enquadrem no caput devem ser submetidas à área de registro da Anvisa, obedecendo aos requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro. [...]</p>
-	<p>Art. 28 Os dados brutos gerados durante as análises efetuadas pela empresa contratada devem ser disponibilizados sempre que solicitado pela contratante ou pelo órgão de vigilância sanitária competente.</p>	<p>Art. 29. A contratante deve manter disponíveis os dados brutos gerados durante as análises efetuadas pela empresa contratada e apresentá-los ao órgão de vigilância sanitária competente sempre que solicitados.</p>	<p>Art. 26. A contratante deve manter disponíveis por, no mínimo, um ano após o vencimento do prazo de validade do medicamento, os dados brutos gerados durante as análises efetuadas pela empresa contratada, bem como apresentá-los ao órgão de vigilância sanitária competente sempre que solicitados.</p>
-	<p>Art. 29 Deve ser garantido o adequado transporte das amostras até a empresa contratada.</p>	<p>Art. 30. A contratante e contratada devem garantir o adequado transporte de amostras até a empresa contratada.</p>	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
-	<p>Art. 36 No caso de terceirização permanente de controle de qualidade, para as petições de registro de medicamentos protocoladas após a vigência desta Resolução, deverá ser protocolada a seguinte documentação, até que o assunto seja regulamentado em norma específica.</p> <p>I - habilitação REBLAS da contratada ou o Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando a contratada se tratar de fabricante de medicamentos; e II - validação de metodologia analítica no local proposto;</p>	<p>Art. 32. A terceirização permanente de controle de qualidade deve ser submetida à Anvisa de acordo com as normas de registro e pós-registro, e deve conter os documentos descritos a seguir:</p> <p>I - habilitação REBLAS da contratada, Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando a contratada se tratar de fabricante de medicamentos ou comprovante de qualificação do laboratório pelo contratante; e</p> <p>II - validação da metodologia analítica no local proposto, conforme disposições da legislação específica.</p>	-
-	<p>Art. 37 No caso de terceirização permanente de controle de qualidade, para as petições de pós-registro de medicamentos protocoladas após a vigência desta Resolução, deverá ser protocolada a seguinte documentação, até que o assunto seja regulamentado em norma específica.</p> <p>I - habilitação REBLAS da contratada ou Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando a contratada se tratar de fabricante de medicamentos;</p> <p>II - validação de metodologia analítica no local proposto; e</p> <p>III - declaração de que não foram alterados as especificações, testes e metodologias de análise.</p> <p>Parágrafo único. A alteração e a respectiva documentação deverão ser anexadas ao Histórico de Mudanças do Produto (HMP).</p>	<p>§1º No caso em que a validação do método analítico já tenha sido feita, esta deve ser acompanhada do estudo de transferência do método realizado pelo laboratório contratado, conforme legislação vigente.</p> <p>§2º Para as petições de pós-registro, também deve ser protocolada declaração de que não foram alterados as especificações, os testes e as metodologias de análise ou, caso tenha havido alterações, estas devem estar registradas e as documentações técnicas comprobatórias anexadas ao Histórico de Mudanças do Produto (HMP).</p>	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
-	Art. 39 A Anvisa disponibilizará às Vigilâncias Sanitárias Estaduais e do Distrito Federal, as informações referentes às comunicações de contratação temporárias recebidas.	Art. 39. O escopo e a situação dos contratos de terceirização temporários estarão disponíveis publicamente para consulta no portal da Anvisa.	-
-	-	Art. 18. Na vigência da terceirização temporária, a contratante e a contratada devem manter disponíveis as correspondentes evidências técnicas exigidas pela legislação vigente de pós-registro para as alterações efetuadas.	-
-	-	Art. 20. Se identificado descumprimento das normas vigentes a qualquer momento, as petições de terceirização temporária serão passíveis de indeferimento.	-
-	-	Art. 37. A obrigatoriedade do cadastramento descrito no art. 17 tem efeito a partir da disponibilização das ferramentas necessárias para tal no sistema de peticionamento eletrônico pela Anvisa. Parágrafo único. No período entre a publicação desta Resolução e a disponibilização da ferramenta eletrônica de cadastramento dos locais de armazenamento, não é necessária notificação à Anvisa dos locais de armazenamento contratados, o que não isenta as empresas de cumprirem os demais requisitos da legislação sanitária aplicáveis.	-

Quadro 31: Comparação entre RDC vigente e propostas de ato sobre terceirização (continuação)

RDC Nº 25/2007	Consulta Pública Nº 52/2013	Proposta de RDC	Consulta Pública Nº 273/2016
-	-	-	<p>Art. 22. No caso de empresas importadoras, estas devem realizar as análises completas de controle de qualidade dos medicamentos importados em laboratório próprio, sendo tal exigência facultativa somente nos seguintes casos:</p> <p>I - quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise laboratorial tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados;</p> <p>II - quando a frequência com a qual se efetuam certas análises seja tão baixa que se faça injustificável a aquisição de equipamentos de alto custo.</p> <p>§1º Os casos descritos nos incisos I e II deverão ser compreendidos como inclusão ou substituição de local de controle de qualidade obedecendo aos requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro.</p>

Primeiramente, cabe identificar os pontos que foram removidos da RDC Nº 25/2007 e que não retornaram nas versões subsequentes, o que é exibido no Quadro 32. Tais aspectos restringiam a terceirização e a sua retirada, se avaliada isoladamente, isto é, a despeito dos demais aspectos do texto da Consulta Pública, representa flexibilização para o setor na realização de operações sob contrato.

Quadro 32: Vetos da RDC Nº 25/2007 removidos nas propostas subsequentes

VETOS DA RDC Nº25/2007
<ul style="list-style-type: none">• Terceirização de todas as etapas de produção de um medicamento (art. 20).• Terceirização de produção de todos os medicamentos registrados da contratante (art. 20).• Terceirização de etapas de produção de um produto com mais de uma contratada (art. 22)⁸⁷.• Terceirização de etapas da produção ou parte do controle de qualidade concomitantemente do mesmo produto (art. 23).• Terceirização de controle de qualidade às empresas que não disponham de laboratório de controle de qualidade próprio (art. 31).

Alguns aspectos da RDC Nº 25/2007 que não constavam mais das propostas intermediárias retornaram na Consulta Pública Nº 273/2016, a saber: (i) o veto à terceirização do controle de qualidade de um mesmo produto com mais de uma contratada; (ii) o veto à terceirização de armazenamento a empresas que não disponham de local de armazenamento próprio; (iii) a exigência de que, no momento da notificação, a última inspeção da contratante e da contratada tenham ocorrido há menos de dois anos; e (iv) a especificação das situações que pressupõem nova notificação.

O primeiro destes aspectos deve se sustentar no risco de que a empresa, em tendo duas contratadas para execução dos testes analíticos de controle de qualidade, utilize os resultados que lhe forem mais favoráveis quanto à aprovação de lotes. Além disso, para que os dados de ensaios laboratoriais sejam avaliados quanto às tendências de resultados fora de especificação ou para que seja aplicado qualquer tratamento estatístico a tais dados, as análises de controle de qualidade precisam ser realizadas nas mesmas condições, o que não é possível se a empresa alternar a realização de mesmo teste entre duas empresas. Contudo, há que se considerar a possibilidade de não haver uma única empresa no mercado capaz de, ou disponível para, realizar todas as análises de controle de qualidade requeridas para um determinado produto. Portanto, do ponto de vista do risco sanitário, faria mais sentido restringir a terceirização do controle de

⁸⁷ As etapas citadas no *caput* do artigo não compreendem as etapas de embalagem (BRASIL, 2007).

qualidade de um mesmo ensaio de um mesmo produto com mais de uma contratada, mas sem impossibilitar a realização de diferentes ensaios por empresas diferentes.

Quanto ao segundo aspecto, o veto à terceirização de armazenamento a empresas que não disponham de local de armazenamento próprio, não há justificativa quanto ao risco sanitário que embasa tal definição, o que leva à conclusão de que a justificativa do artigo se relaciona a questões econômicas, isto é, a geração de empregos no setor.

No que diz respeito ao terceiro item, a exigência de que a última inspeção da contratante e da contratada tenham ocorrido há menos de dois anos, tal definição conflita com a RDC Nº 39/2013, que dispõe sobre os procedimentos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. Segundo esta resolução, a certificação pode ser concedida pela Anvisa mediante parecer técnico sobre a necessidade ou não de nova inspeção. Além disso, prevê-se a possibilidade de renovação automática do CBPF quando houver ausência de manifestação, até a data de vencimento do certificado, por parte da área responsável da Anvisa quanto à petição de recertificação feita pela empresa (BRASIL, 2013a). Dessa forma, caberia a exigência de CBPF válido, sem mencionar a questão da inspeção.

Quanto ao último aspecto, trata-se uma orientação administrativa necessária e, portanto, se requer a sua manutenção.

A despeito da remoção dos vetos citados anteriormente, as três propostas de ato normativo restringiram as situações em que se permite a terceirização de produção em relação à RDC Nº 25/2007. Enquanto o texto original limitava as situações apenas para controle de qualidade⁸⁸, os demais restringem também os casos de contratação de produção. Primeiramente, a Consulta Pública Nº 52/2013 propôs o termo **terceirização permanente**, que, na verdade, nada mais é do que o fluxo tramitado pela área de registro da agência, e o termo **terceirização temporária**, sendo este, de fato, o objeto da Resolução, um evento de caráter excepcional com duração máxima de doze meses. Segundo este documento, seriam passíveis de terceirização temporária de produção somente sinistros, situações de emergência (incêndio, desastres naturais, guerra, etc.) ou situações de interesse à saúde pública, não se aplicando a casos de interdição sanitária de planta fabril. Os textos posteriores removeram o termo “sinistros” e o último texto

⁸⁸ “A terceirização do controle de qualidade de matérias-primas e produtos acabados somente será facultada nos seguintes casos:

I - quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise laboratorial tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados;

II - quando a frequência com a qual se efetuam certas análises seja tão baixa que se faça injustificável a aquisição de equipamentos de alto custo” (BRASIL, 2007, Art. 29).

adicionou que “As situações que não se enquadrem no caput devem ser submetidas à área de registro da Anvisa, obedecendo aos requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro” (BRASIL, 2016c, Art. 16 §2º).

Ainda sobre contratação de produção, o documento original requeria somente a realização, pela contratada, dos controles em processo e da validação (validação de processo produtivo; validação de limpeza; validação de metodologia analítica), mas os textos posteriores ampliaram e detalharam as exigências quanto às provas técnicas. A Consulta Pública Nº 52/2013 passou a requerer também relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável, e estudo de estabilidade de acompanhamento do medicamento de pelo menos um lote, a ser realizado no primeiro lote fabricado na contratada, por período igual ao prazo de validade registrado. Ademais, esta revisão acrescentou exigência de que os estudos estejam devidamente registrados e disponíveis tanto na empresa contratante como na contratada. O texto subsequente, denominado aqui Proposta de RDC, por sua vez, adicionou a expressão “quando aplicável” aos requisitos de validação de limpeza e de metodologia analítica, flexibilizando sua realização desde que contratante e contratada mantenham disponível a documentação técnica que fundamenta a decisão pela dispensa de tais validações. Além disso, este texto acrescentou a exigência de estudo de comparabilidade físico-química e biológica para os produtos biológicos a granel, e de layout da embalagem secundária do medicamento, referente ao local de fabricação. Finalmente, a Consulta Pública Nº 273/2016 definiu o tempo pelo qual as provas técnicas devem ser mantidas – no mínimo um ano após vencimento do medicamento –, mantendo os aditamentos dos textos anteriores.

Quanto à terceirização temporária de controle de qualidade, os casos passíveis de contratação foram alterados em relação à RDC Nº 25/2007. O texto original consentia a contratação em dois casos: (i) quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados; e (ii) quando a frequência de realização de determinadas análises seja tão baixa que se torne injustificável a aquisição de equipamentos de alto custo. A Consulta Pública Nº 52/2013 passou a prever os casos de: (i) demanda analítica superior à capacidade instalada do laboratório; (ii) indisponibilidade temporária de instalação, equipamento ou pessoal responsável pela realização das análises; e (iii) inclusão de novo teste ou requerimento que a empresa não esteja habilitada para executar, situações estas que foram mantidas no texto subsequente, denominado aqui Proposta de RDC, o

qual adicionou que tal indisponibilidade não se aplicaria à interdição sanitária de planta fabril. Entretanto, a versão final, Consulta Pública Nº 273/2016, alterou completamente tais disposições, tornando as situações passíveis de terceirização de controle de qualidade idênticas às aquelas para contratação de produção, isto é, somente em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública, de caráter excepcional e por um período máximo de doze meses, não se aplicando aos casos de interdição sanitária de planta fabril. Aqui também se estabeleceu que as situações que não se enquadrem no artigo sejam submetidas à área de registro, obedecendo aos requisitos das legislações específicas de registro e pós-registro.

Ainda sobre a contratação de análises laboratoriais, a resolução original preconizava que a contratada deveria estar habilitada junto a Reblas para os ensaios contratados ou, quando se tratasse de fabricante de medicamentos, deveria estar em condição satisfatória e com inspeção atualizada. O conteúdo seguiu da mesma forma na versão subsequente, até que na Proposta de RDC recebeu o seguinte adendo: “Na inexistência de laboratório habilitado junto à Reblas ou laboratório de fabricante de medicamentos certificado, será permitida a terceirização em outro laboratório, desde que devidamente qualificado pela contratante” (BRASIL, 2016b, Art. 31 Parágrafo único). Contudo, a agência retrocedeu na aceitação de laboratório qualificado pela contratante e voltou a requerer, na versão final, a habilitação Reblas ou o CBPF⁸⁹.

Sobre a contratação de análises de controle de qualidade, as três propostas de ato normativo inseriram um artigo que discorre sobre os dados brutos dos ensaios realizados pela contratada, tendo o texto presente na minuta final definido que cabe à contratante manter por, no mínimo, um ano após o vencimento do medicamento, os dados brutos gerados. Isto significa que a contratante precisa requerer da contratada não somente os laudos analíticos contendo os resultados finais dos testes, mas sim os dados brutos obtidos durante a realização das análises contratadas⁹⁰.

Quanto à terceirização de armazenamento, esta se trata, de fato, de matéria totalmente deliberada por este ato normativo, isto é, o fluxo de formalização junto à agência

⁸⁹ Este ponto foi discutido com detalhes no estudo de campo, sendo possível ter havido contribuição na mudança do pensamento da agência que levou à alteração da redação do artigo.

⁹⁰ Esta inserção pode estar relacionada à preocupação internacional das agências regulatórias sanitárias quanto à integridade de dados. Em publicação de 2016, o FDA, por exemplo, relata que, no últimos anos, tem observado cada vez mais violações a BPF envolvendo integridade de dados durante as inspeções, o que tem levado a inúmeras ações regulatórias, incluindo *warning letters*, *import alerts* e *consent decrees* (FDA, 2016b). Integridade de dados refere-se a “completude, consistência e precisão dos dados. Um dado completo, consistente e preciso deve ser atribuível, legível, contemporaneamente gravado, original ou cópia fiel e preciso” (FDA, 2016b, p. 2).

transcorre unicamente regido por esta resolução e não há, na versão final do texto, diferença de tramitação qualquer que seja a duração prevista do contrato. Um aspecto relevante do ponto de vista das BPF na contratação de armazenamento diz respeito ao status do produto que pode ser estocado no armazém contratado. Originalmente, a RDC previa somente a possibilidade de armazenamento de produtos liberados para a comercialização pela Garantia da Qualidade da contratante, mas, incorporando os avanços nos sistemas de informação utilizados pelas empresas e os requisitos de validação de sistemas computadorizados, que reduzem os riscos associados, o texto final passou a prever que os lotes de medicamentos em quarentena sejam expedidos para a contratada quando houver sistema informatizado de gerenciamento de materiais que seja integrado entre contratante e contratada, requerendo que tais sistemas da contratante e da contratada estejam validados.

Uma inclusão importante, presente nas três versões de proposta de resolução, trata da gestão da qualidade das atividades contratadas, em que se estabelece a responsabilidade da contratante em auditar e avaliar a qualificação da contratada, aprovar as atividades do contrato e assegurar em contrato que as BPF sejam seguidas. Outros aditamentos em relação ao texto original dizem respeito à minuta final se aplicar também à terceirização de controle de qualidade de insumos farmacêuticos por fabricantes de medicamentos com vistas à sua aprovação para uso em produção; à necessidade de Autorização Especial, conforme requisitos da legislação vigente, e à inclusão das distribuidoras.

Há também alteração no que se refere às atividades realizadas entre coligadas – empresas pertencentes ao mesmo grupo econômico – que a RDC original não caracterizava como terceirização, mas que as revisões posteriores passaram a considerar como tal, dispensada apenas a assinatura de contrato. Além disso, enquanto a RDC N° 25/2007 se aplicava aos estabelecimentos localizados no Brasil ou no Mercosul, o texto final se aplica apenas às empresas situadas em território nacional.

VII.2.a. Considerações sobre a alteração da legislação sobre terceirização

Uma leitura incauta do texto poderia levar à conclusão de que a Anvisa não mais permite terceirização de operações de produção e de análises de controle de qualidade de forma permanente. Na verdade, a RDC específica sobre terceirização é que passa a abordar somente a contratação excepcional para produção e controle de qualidade e os demais casos, definitivos, seguem o fluxo do registro/pós-registro, conforme legislação

aplicável. Dessa forma, observa-se claramente que a norma tem por objetivo (i) oferecer ao setor uma tratativa mais célere para situações verdadeiramente excepcionais, permitindo que operações sejam iniciadas sem a autorização prévia da agência e, para tanto, detalha na revisão do ato normativo pontos importantes quanto às provas técnicas necessárias para as contratações, o que efetivamente reduz o risco sanitário nesse processo, e (ii) empurrar todas as demais situações relativas à terceirização para a área de registro/pós-registro, concentrando no registro do medicamento todas as informações sobre empresas e locais de fabricação. Cabe o questionamento se uma melhoria nos processos de trabalho de registro não poderiam resolver a questão, sem necessidade de um ato normativo e de um processo burocrático de notificação a este respeito.

VII.3. Estudo de campo – Setor Regulado

No dia 25 de novembro de 2016, o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo promoveu uma reunião em sua sede com o objetivo de promover uma discussão setorial sobre o texto da Consulta Pública Nº 273/2016. Para tal encontro, foram convidados representantes das empresas associadas à organização, que lotaram o auditório do sindicato. Segundo informação recebida do próprio Sindusfarma, participaram da reunião cerca de 100 representantes de empresas, dentre as quais se fizeram presentes: Merck, Takeda, Cristália, EMS, Pfizer, Bayer, Sanofi, Novartis, Gilead, Aché, Butantan, Boehringer-Ingelheim, Sandoz, Libbs, Lilly, Baxter, Novartis, Abbott, Apsen, Roche, GSK, Allergan, Novonordisk, Amgen, Cimed, Theraskin, GE e Bio-Manguinhos. A extensa lista de participantes, bem como a representação de multinacionais de grande porte e das principais indústrias nacionais é um indicativo da relevância do assunto para o setor e é um reflexo da preocupação das empresas em lograr alterações no texto e de interferir no desfecho da matéria.

Participei deste encontro como representante de Bio-Manguinhos e os apontamentos aqui presentes se baseiam no documento que foi produzido na reunião, um texto modificado da consulta pública original, arquivo consolidado e enviado por correio eletrônico pelo sindicato para os participantes (SINDUSFARMA, 2016), e nas notas pessoais feitas durante mais de três horas de discussão⁹¹. Convém comentar que, embora o presente estudo de campo não ostente o mesmo nível de rigor do primeiro em termos metodológicos, sua validade se sustenta no documento supracitado e sua

⁹¹ As notas de rodapé desta seção apresentam comentários próprios, não compartilhados pelo grupo.

pertinência se justifica pela oportunidade de captura da perspectiva do setor regulado, dimensão esta não apreendida nas etapas anteriores da pesquisa.

Os principais pontos de discordância do setor em relação ao texto proposto pela Anvisa dizem respeito ao tempo de duração da terceirização e à restrição dos casos para os quais se permite a contratação de serviços de produção e controle de qualidade. Quanto ao período, propõe-se a ampliação dos dozes meses previstos no texto para vinte quatro meses. O argumento do setor para tal alteração se refere ao tempo necessário para geração das provas técnicas requeridas, o que ultrapassaria o ano de contrato. Já no que tange aos casos de possível contratação de produção, segundo o artigo 16, “a terceirização de qualquer etapa da produção tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra) ou situações de interesse à saúde pública” (BRASIL, 2016c), o que impede que qualquer outro caso seja tratado pelo fluxo previsto por esta regulamentação. Dessa forma, contratações de produção decorrentes de outras motivações precisam ser tramitadas por meio do processo regulatório de alteração pós-registro. A preocupação relativa a este fluxo reside no longo tempo de atendimento da área de pós-registro da Anvisa, que pode retardar ou inviabilizar a implementação de estratégias de operação relacionadas à contratação de serviços. Para este artigo, os representantes apontaram a necessidade de maior flexibilidade quanto às situações contempladas, sugerindo incluir no texto os seguintes casos: (i) demanda superior à capacidade produtiva; (ii) quando a demanda não justificar a produção interna (por exemplo, quando há fabricação de um único lote por ano); (iii) nos casos de indisponibilidade de instalação, equipamento ou pessoal da área produtiva; e (iv) nos casos de reforma, ampliação ou remodelação de área produtiva por exigência sanitária. Propõe-se também a inserção de um parágrafo prevendo que, nos casos de indisponibilidade temporária de fabricação não previstos nesta norma, a empresa tenha a prerrogativa de discutir com a Anvisa sobre sua aplicabilidade. A justificativa construída pelo setor para tais adições textuais se baseia no argumento de que podem ocorrer situações não planejadas, como a quebra de um equipamento ou a indisponibilidade da área de fabricação, que paralise completamente a produção ocasionando a descontinuação temporária de produtos. Nestas situações, a terceirização viabilizaria a continuidade do fornecimento ao mercado⁹². Para a contratação de serviços de controle de qualidade, aplicam-se

⁹² Com base nas entrevistas realizadas na ANVISA sobre este tema, não me parece que a agência esteja disposta a contemplar tais condições haja vista os posicionamentos externalizados de que não caberia

condições semelhantes à produção, conforme o artigo 21, a saber: “terceirização de análises de controle de qualidade tem caráter excepcional e somente é permitida em situações de emergência (incêndio, desastres naturais ou guerra)” (BRASIL, 2016c). Também para este artigo, os participantes indicaram a necessidade de flexibilização quanto aos casos permitidos, sugerindo inclusão das seguintes situações: (i) demanda analítica temporária, superior à capacidade instalada do laboratório; (ii) indisponibilidade temporária de instalação, material, equipamento ou pessoal responsável pela realização das análises; (iii) inclusão de novo teste ou requerimento que a empresa não esteja capacitada para executar, temporariamente, e (iv) quando a periculosidade ou o grau de complexidade da análise laboratorial tornar necessária a utilização de equipamentos ou recursos humanos altamente especializados. A justificativa elaborada pelo setor para tais inserções textuais se baseia no argumento de que a terceirização de controle de qualidade deveria contemplar casos emergenciais, que demandam pronta e rápida ação a fim de manter os produtos disponíveis no mercado⁹³. Outro ponto discutido foi a expressão “situações de interesse à saúde pública”, a qual não é qualificada, dando margem à subjetividade na sua interpretação. Destacou-se a necessidade de a agência esclarecer quais situações são compreendidas nessa definição. O grupo inferiu caber nestas situações o aumento repentino da demanda de um medicamento causada por interrupção das operações de um concorrente (por qualquer razão) ou por questões epidemiológicas (como surtos e epidemias ou novas doenças). Houve ainda a indicação da necessidade de alteração da definição de produção utilizada no texto – “todas as operações envolvidas no processo produtivo de medicamentos, incluindo recebimento de materiais, processamento, embalagem, armazenamento e expedição do produto terminado” (BRASIL, 2016c) – para utilização do mesmo

flexibilizar a legislação para solucionar questões que poderiam ser resolvidas por melhor planejamento da empresa. O caso (iv) parece mais razoável em virtude das próprias evoluções técnicas e regulamentares que podem levar à necessidade de adequação de áreas, o que poderia deixar o mercado desabastecido, situação esta que justificaria um interesse de saúde pública. Esta opinião foi exposta na reunião, mas o grupo optou pelo texto consonante ao interesse da maioria. Cabe ainda mencionar que o gerenciamento de riscos da empresa – à qualidade e ao negócio – deveria abarcar a maior parte dessas situações e prever ações de controle dos riscos identificados, especialmente para aqueles que signifiquem risco de desabastecimento.

⁹³ Analogamente ao discutido anteriormente para os contratos de produção, os casos (i) e (ii) dificilmente encontrarão aceitação por parte da agência visto que se requer flexibilização da regulamentação para resolver questões que poderiam ser tratadas por meio do próprio planejamento da empresa. Os casos (iii) parece mais razoável por conta de sua justificativa técnica relacionada às evoluções analíticas e regulamentares que podem introduzir novas necessidades que a empresa pode não ter pronta condição de atender. Esta situação, no limite, poderia levar a desabastecimento do mercado, situação esta que justificaria interesse de saúde pública. Quanto ao caso (iv), há argumento técnico suficiente para terceirização, contudo, não há motivo para que este seja tratado por outra via que não o pós-registro. Dessa forma, este caso não cabe no âmbito dessa norma.

conceito empregado na RDC N° 17/2010 (BPF de medicamentos): “todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado” (BRASIL, 2010) para fins de harmonização e para se evitar qualquer mal-entendido em relação à aplicação dos artigos sobre contratação de produção aos contratos de armazenamento⁹⁴.

Os representantes das empresas manifestaram discordância quanto à pertinência da aplicação da resolução às empresas coligadas que realizam atividades terceirizadas entre si. Isto se deve, em primeiro lugar, ao fato de que não cabe contratação de serviços entre empresas coligadas por se tratar de um mesmo grupo econômico. Além disso, os riscos à qualidade associados à terceirização não estariam presentes já que as empresas coligadas, em geral, possuem o mesmo sistema da qualidade.

Os participantes expuseram as dificuldades relacionadas à proibição da subcontratação, estabelecida no artigo 13, que decorrem do fato de que algumas contratações diretas não são possíveis por conta de acordos comerciais entre empresas parceiras ou seus representantes, que obrigam que o contrato de prestação de serviço laboratorial seja estabelecido com uma determinada empresa, embora os ensaios propriamente ditos sejam executados por outra. Dessa forma, a impossibilidade da subcontratação reduz o número de potenciais prestadores de serviços ou mesmo impede a terceirização. Esta questão é especialmente complicada para certas análises de controle de qualidade que dependem de equipamentos com elevado custo de aquisição e manutenção, e de recursos humanos altamente especializados. Em objeção a este pleito do setor, foi mencionado na reunião que a resolução de BPF de medicamentos nacional já veta a subcontratação (BRASIL, 2010). Portanto, a permissão da subcontratação na futura norma implicaria em uma alteração da RDC N° 17/2010.

O grupo enfatizou que cabe esclarecimento da Anvisa quanto ao artigo 20 que estabelece que “etapas de produção terceirizadas devem ser realizadas conforme as condições aprovadas no registro do medicamento” (BRASIL, 2016c) haja vista que dificilmente a CMO terá exatamente os mesmos equipamentos em termos de especificação e dimensionamento que o fabricante e, portanto, as condições do registro

⁹⁴ Cabe destacar que a utilização de diferentes conceitos nas RDC dificulta o entendimento e, portanto, o atendimento dos requisitos pelo setor. A área responsável pela presente norma é a mesma que detém a responsabilidade sobre a resolução de BPF e, portanto, o desalinhamento conceitual fica salientado.

do produto provavelmente serão adaptadas. Requerer exatas condições do registro inviabiliza praticamente qualquer terceirização⁹⁵.

Houve ainda discussão sobre terceirização de controle de qualidade quanto ao conteúdo dos artigos 24 e 25. O primeiro veta a contratação de ensaios laboratoriais de um mesmo produto com mais de uma contratada. Entretanto, há que se considerar a eventual inexistência de laboratório que tenha capacidade técnica para realizar todas as análises necessárias para um dado produto e também uma possível indisponibilidade do laboratório para atender à demanda⁹⁶. Assim sendo, o grupo sugeriu que seja vetada somente a realização de um mesmo teste de um mesmo produto com mais de uma contratada. O segundo artigo requer a habilitação junto a Reblas do prestador de serviços para os ensaios contratados ou o Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido quando se tratar de fabricante de medicamentos. Porém, pode não haver laboratório habilitado Reblas com capacidade técnica para executar testes específicos ou este pode não ter disponibilidade para atender à demanda – o mesmo se aplica para fabricante com CBPF – e, nesses casos, o grupo indica que a norma contemple a possibilidade de a empresa qualificar um laboratório para a realização das análises.

Após o encontro realizado em 25 de novembro de 2016, estava prevista uma reunião com a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária da Anvisa para discussão dos apontamentos e esclarecimento dos questionamentos dos associados do Sindusfarma a realizar-se em dezembro, ainda a tempo de o sindicato finalizar seus comentários para submeter oficialmente à agência por meio do processo da consulta pública. Contudo, para fins de corte desta tese e término de sua redação, a discussão foi acompanhada até o ponto contemplado nessa seção. Depois disso, ainda, obtive a informação de que, em 05 de janeiro de 2017, por despacho do Diretor-Presidente, a Anvisa reabriu por trinta dias o prazo para que sejam apresentadas críticas e sugestões à Consulta Pública Nº 273/2016 (ANVISA, 2017b).

Em suma, é possível afirmar que, a despeito de terem se passado quase dez anos da publicação da norma vigente sobre terceirização e mais de três anos da publicação da primeira consulta pública de novo ato normativo sobre a matéria, permeados por um ativo e profícuo processo de diálogo setorial, Anvisa e setor regulado ainda não

⁹⁵ |Uma prática usual no mercado em casos de diferença de equipamentos consiste na execução de *gap analysis* das condições presentes nos dois *sites* e, subsequentemente, a avaliação de riscos das diferenças encontradas e a definição de ações para controle desses riscos.

⁹⁶ Somam-se condições de preço e de logística de envio de amostras, que podem ser otimizadas ao se contratar laboratórios diferentes.

chegaram a um consenso. Se por um lado algumas reivindicações setoriais refletem interesses econômicos e a busca por flexibilidade operacional sem considerar apropriadamente o risco sanitário envolvido, por outro lado, a agência estabelece requisitos que podem dificultar atividades do setor sem necessariamente haver justificativa respaldada no risco.

VIII. CONCLUSÃO

O objetivo da tese de doutorado foi compreender como o processo de desverticalização, especificamente o *outsourcing* da produção, está afetando o sistema da qualidade na indústria farmacêutica a partir da modificação da regulação sanitária. Para tanto, primeiramente, realizou-se uma exploração preliminar, realizada por meio da pesquisa integrada e de entrevistas exploratórias. Esta etapa da pesquisa amparou o refinamento da questão da tese, das premissas e a delimitação da pesquisa, bem como a seleção dos procedimentos técnicos para o estudo.

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada de modo sistemático em bases de periódicos, partindo da definição de heurísticas, que foram formuladas a partir da questão de tese, incorporando materiais oriundos dos eventos internacionais, além de textos que emergiram durante o curso de doutorado, no cotidiano profissional e a partir da experiência prévia, e corroborou a originalidade da pesquisa, substanciando o estudo de toda a tese de doutorado. A revisão da literatura reforçou o entendimento de que a desverticalização acrescenta riscos, especialmente na perspectiva da qualidade, o que impõe novos desafios à gestão na indústria farmacêutica quanto à extensão do sistema da qualidade além de suas fronteiras visando alcançar o controle e a avaliação das atividades terceirizadas. Neste sentido, apontam-se oportunidades para desenvolvimento de trabalhos futuros que discutam como as organizações estão configurando seus sistemas da qualidade no contexto do *outsourcing* e incluam estudos de caso de contratantes e contratadas.

Cabe destacar que os estudos empíricos disponíveis na literatura comparam o desempenho de contratantes nos EUA com suas CMO, reportando decréscimo no *compliance* regulatório na operação contratada em relação àquela realizada internamente, mas é razoável conjecturar que outras configurações de contratações poderiam significar aumento na qualidade. Isto porque existem no mercado grandes provedores de serviços de manufatura globais (*big CMO*), localizados em países desenvolvidos, que prezam por sua reputação, dispõem de pessoal altamente especializado e estão submetidos à supervisão de rigorosas autoridades regulatórias. Desta forma, empresas menores ou de origem em países em desenvolvimento ou de menor tradição na indústria farmacêutica ou de menor rigor regulatório poderiam se beneficiar dos contratos de modo a elevar os padrões de qualidade. Estudos futuros poderiam comparar operações terceirizadas nestas outras possíveis configurações. Para

tanto, utilizar-se-iam dados quantitativos de desempenho da qualidade em modelos empíricos contrapondo estes diferentes arranjos. Contudo, há que se destacar que a realização de estudos quantitativos depende da disponibilidade de dados tabulados sobre, por exemplo, o desempenho de inspeções. No caso do Brasil, a agência regulatória não disponibiliza tais dados para o setor, pois não organiza ou compila em bases de dados as informações que levanta, tramita e gera de modo a possibilitar o seu uso para análise ou tomada de decisão. Neste ponto, enxerga-se uma oportunidade de aprimoramento na gestão da informação e do conhecimento na ARN, de modo que componha e compartilhe com as partes interessadas um repositório de dados, singular e detalhado, sobre a indústria farmacêutica e sobre os produtos comercializados no país.

Por meio da pesquisa documental, produziu-se um extenso e detalhado panorama sobre o entendimento da agência regulatória brasileira, de autoridades sanitárias e de organismos internacionais de referência a respeito da qualidade no contexto do *outsourcing*, o que contemplou a identificação e a análise, por vezes comparativa, dos requisitos, das recomendações e dos processos preconizados nos documentos publicados por estas organizações. A análise comparativa dos requerimentos nacionais frente aos internacionais apontou uma elevada convergência de requisitos, na essência, mas mostrou determinados desalinhamentos dos requisitos brasileiros, o que assinala a necessidade de atualização para incorporar as orientações do ICH Q10 e os avanços no quadro conceitual e nas práticas da indústria. A pesquisa documental fundamentou o estudo de campo, orientando a construção do protocolo de pesquisa e direcionando-o para aspectos críticos, fatores institucionais, motivações e explicações não explicitados nos documentos avaliados.

O estudo de campo foi realizado junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e serviu para aprofundar o entendimento a respeito da perspectiva da autoridade regulatória brasileira sobre o assunto da tese. Do ponto de vista da legislação sobre terceirização, é possível concluir que Anvisa e setor regulado ainda não se aproximam da concordância quanto ao nível adequado de controle e de regulamentação do processo, e que os requisitos nacionais ainda se descolam de algumas práticas internacionais. Contudo, ressalta-se que o processo de consulta pública das propostas de norma de terceirização tem levado o setor regulado e o regulador a avançar no diálogo setorial sobre a matéria, fornecendo insumos para a agência deliberar estando apropriada das dificuldades e restrições que o regulamento pode significar para as atividades na indústria.

Em decorrência de um evento inesperado, o que é inerente ao estudo de objeto dinâmico, observou-se a necessidade de se retornar à pesquisa documental, complementando a tese com os avanços na discussão da matéria, ocorridos após a realização do estudo de campo na Anvisa, o que significou a produção de outra análise comparativa de regulamentos. Neste momento, houve a oportunidade de realização de um estudo de campo junto ao setor regulado que, embora passo não inicialmente previsto na definição metodológica da pesquisa, foi introduzido vis-à-vis a possibilidade concreta de assimilação de demandas, objeções e preocupações da indústria farmacêutica brasileira sobre os encaminhamentos dados pela Anvisa, dimensão esta não capturada nos passos anteriores da pesquisa.

Em suma, as etapas de pesquisa executadas, sintetizadas acima, culminaram no atingimento dos cinco objetivos específicos previstos na pesquisa de doutorado, tendo adicionado, ainda, certo nível de prospecção da perspectiva do setor regulado quanto aos requisitos nacionais para terceirização. Dessa forma, o presente trabalho avança na compreensão da questão de tese, sobre como a desverticalização globalizada da indústria farmacêutica afeta a atuação das autoridades regulatórias provocando a alteração do sistema da qualidade das organizações, e acrescenta ao repositório de conhecimento sobre sistema da qualidade farmacêutico no contexto do *outsourcing*.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT. ABNT NBR ISO/IEC 31010:2012 Gestão de riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos, 2012.

ADLER, M. J.; VAN DOREN, C. How to Read a Book. Touchstone, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Boas Práticas Regulatórias: Guia para o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2125963/Guia+para+o+Programa+de+Melhoria+do+Processo+de+Regulamenta%C3%A7%C3%A3o+da+Anvisa/c6d46467-74d4-4b39-89bd-c04493401c73>>. Acesso em: 13 jan. 2017, 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia sobre Revisão Periódica de Produtos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 dez. 2016, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Seleção de Procedimentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de Maior Relevância para com as Atividades de Inspeção. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2faa438045072f99b3a7bbdaaa094699/Compilado+Portal.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 13 set. 2015, 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. A Agência. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 1 ago. 2015a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Contrato de Gestão. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/trasparancia/assunto+de+interesse/planejamento+e+gestao/contrato+de+gestao>>. Acesso em: 2 ago. 2015b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório de Gestão do Exercício de 2014. 2015c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d424098048ce679389bdf738c6564cd/Relat%C3%B3rio+de+Gest%C3%A3o+2014.pdf?MOD=AJPERES>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Agenda Regulatória. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/agenda-regulatoria>>. Acesso em: 19 dez. 2016a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/laboratorios/redenacional>>. Acesso em: 19 dez. 2016b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estoque Regulatório da Anvisa - Macrotema Medicamentos. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cYWC>>. Acesso em: 6 maio 2016c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas Públicas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#>>. Acesso em: 17 nov. 2016d.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Processo de consulta pública. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/regulacao+sanitaria/Assuntos+de+interesse/Consultas+Publicas/Assuntos+de+interesse/Processo+de+Consulta+Publica>>. Acesso em: 4 maio 2016e.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Organograma Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8008d5004ba87c34b825bcf9e0cb557f/organograma2016_VF.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 20 abr. 2016f.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa é novo membro do ICH. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3080115>. Acesso em: 18 jan. 2017a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Despachos do Diretor-Presidente. Diário Oficial da União, 6 jan. 2017. 1, p. 25., 2017b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Quem é quem - Anvisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/quem-e-quem>>. Acesso em: 12 jan. 2017c.

ALGHABBAN, A. What to look for in selecting a CRO/CMO and how to ensure the right choice: a quality assurance perspective. Disponível em: <<http://www.pharmoutsourcing.com/Specialty/Manufacturing/Featured-Articles/172751-What-to-Look-for-in-Selecting-a-CRO-CMO-and-How-to-Ensure-the-Right-Choice-A-Quality-Assurance-Perspective/>>. Acesso em: 16 set. 2015.

BATELLE TPP. The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry, 2013. Disponível em: <<http://phrma.org/sites/default/files/pdf/The-Economic-Impact-of-the-US-Biopharmaceutical-Industry.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2015.

BELART, M. S. V. C. *et al.* Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor. In: XXXIV ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, INFRAESTRUTURA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL: A AGENDA BRASIL+10, a 10 de outubro de 2014, Curitiba, PR, Brasil. Anais... Curitiba, PR, Brasil: a 10 de outubro de 2014. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/enegep2014_TN_STO_195_101_26064.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2015.

BIO-MANGUINHOS. Equipamentos passam por testes de aceitação. BIODIGITAL, n. 250, 1 abr. 2017.

BOOTH, W. C.; COLOMB, G. G.; WILLIAMS, J. M. The Craft of Research. 3. ed. Chicago: The University of Chicago Press, 2008.

BRASIL. Decreto-Lei no 200, de 25 de fevereiro de 1967. Dispõe sobre a organização da Administração Federal, estabelece diretrizes para a Reforma Administrativa e dá outras providências, 1967. Acesso em: 22 jun. 2016.

BRASIL. Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, 1990. Acesso em: 22 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 16, de 06 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, a partir de 1 de agosto de 1995, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas aprovado na 28ª Assembleia Mundial da Saúde, em maio de 1975 (WHA 28-65), conforme o Anexo I desta Portaria. Institui como norma de inspeção para os órgãos de vigilância sanitária do SUS das unidades federadas o roteiro de inspeção em indústria farmacêutica, a partir de 20 de MARÇO de 1995, conforme o Anexo II desta Portaria. , 1995. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/act/VisualizaRelEspelho.cfm?id=3395645&cab=Cod%20Int%20=%203395645&origem=leg_norma_espelho>. Acesso em: 5 janeiro 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos

produtos farmacêuticos, 1998. Disponível em: <<http://crfms.org.br/legislacao?q=&categoria=portarias-do-ministerio-da-saude>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

BRASIL. Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, 1999, Sec. 1:1-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 25, de 29 de março de 2007. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, 2007, Sec. 1:113-115.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências, 2009, Sec. 1:39-40.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, 2010, Sec. 1:94-110.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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, 2013a, Sec. 1:50-52.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 52, de 03 de dezembro de 2013. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, Processo: 25351.707844/2012-68 Expediente: 1012437123, 2013b, Sec. 1:34.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, 2014, Sec. 1:43-52.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 21 de julho de 2015. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 61, de 03 de fevereiro de 2016. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Proposta de Resolução RDC que dispõe sobre terceirização de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, Processo: 25351.707844/2012-68 Expediente: 1012437123. Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - pauta da Reunião Ordinária Pública ROP 005/2016 da Diretoria Colegiada – DICOL da Anvisa, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública n° 273, de 10 de novembro de 2016. Processo no: 25351.707844/2012-68. Proposta de norma que trate da terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, 2016c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3086248/CONSULTA+P%C3%9ABLIC+A+N+273+DIMON.pdf/5510c588-e531-4363-aff8-15f9a2d89f75>>.

BRUCCOLERI, M.; GRACEFFA, E.; MAZZOLA, E. The impact of outsourcing and offshoring on product recalling in the pharmaceutical industry. In: POMS 26TH ANNUAL CONFERENCE, 2015, Washington, D.C. - USA. Anais... Washington, D.C. - USA: 2015. Disponível em: <<http://www.pomsmeetings.org/ConfPapers/060/060-1173.pdf>>.

CAVALLA, D. The extended pharmaceutical enterprise. *Drug Discovery Today*, v. 8, n. 6, p. 267–274, 2003.

CMC BIOLOGICS. CMC Biologics. Disponível em: <<http://www.cmcbio.com>>. Acesso em: 18 maio 2016.

COMMONWEALTH OF INDEPENDENT STATES. About Commonwealth of Independent States. Disponível em: <<http://www.cisstat.com/eng/cis.htm>>. Acesso em: 17 ago. 2015, 2015.

CONTRACTPHARMA. 2015 Annual Outsourcing Survey. Disponível em: <http://www.contractpharma.com/contents/view_outsourcing-survey/2015-05-13/2015-annual-outsourcing-survey/>. Acesso em: 16 set. 2015, 2015a.

CONTRACTPHARMA. Glossary: Contract Manufacturing Organization (CMO). Disponível em: <http://www.contractpharma.com/contents/view_glossary/2012-02-27/contract-manufacturing-organization-cmo-/>. Acesso em: 15 set. 2015, 2012a.

CONTRACTPHARMA. Glossary: Contract Research Organization (CRO). Disponível em: <http://www.contractpharma.com/contents/view_glossary/2012-02-27/contract-research-organization-cro-/>. Acesso em: 15 set. 2015, 2012b.

COSTA, E. A. Fundamentos da vigilância sanitária. Vigilância Sanitária: temas para debate. Salvador: EDUFBA, 2009.

DA SILVA, F. R. Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas CMOs (Contract Manufacturing Organization). Doutorado em Engenharia de Produção – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

DIAS, C. M. Tem o quality by design um papel como mecanismo de coordenação da cadeia farmacêutica contemporânea? (título provisório). Doutorado em Engenharia de Produção – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Pauta da Reunião Ordinária Pública 005/2016 da Diretoria Colegiada Dicol Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f3312f004c0d9b3cbc9cbd172a8906a8/Pauta+-Portal3+-ROP+005+2016+-+08.03.2016_correcao_data.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 29 abr. 2016. 2016a.

DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 5a Reunião da Dicol Anvisa, 08/03/2016 vídeo 1 de 2. Brasília. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=YQlvrMkqCJs>>. Acesso em: 11 maio 2016, 2016b.

DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ata da Reunião Ordinária Pública 005/2016 da Diretoria Colegiada Dicol Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f3312f004c0d9b3cbc9cbd172a8906a8/Pauta+-Portal3+-ROP+005+2016+-+08.03.2016_correcao_data.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 29 abr. 2016, 2016c.

DRABU, S.; GUPTA, A.; BHADAURIA, A. Emerging trends in contract research industry in India. *Contemporary Clinical Trials*, v. 31, n. 5, p. 419–422, 2010.

EBAN, K. Dirty medicine. 2014 PDA Annual Meeting. San Antonio, Texas, EUA, 2014.

ELVINS, I. Selecting a contract manufacturer for success. 2013 PDA Annual Meeting. Orlando, Flórida, EUA, 2013.

EUROPEAN COMISSION. REGULATION (EEC) No 2309/93. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1993. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_bg.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2016.

EUROPEAN COMISSION. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 1: Pharmaceutical Quality System. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf>. Acesso em: 25 maio 2016, 2012a.

EUROPEAN COMISSION. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 7: Outsourced activities. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap7_2012-06_en.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2015, 2012b.

EUROPEAN ECONOMIC COMMUNITY. 65/65/EEC. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965. 1965. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. Did you know? The facts and figures. Disponível em: <<http://www.efpia.eu/index.php?mact=FactsFigures,cntnt01,default,0&cntnt01limit=6&cntnt01orderby=category%20ASC&cntnt01page=1&cntnt01returnid=23&cntnt01returnid=23>>. Acesso em: 12 ago. 2015, 2015a.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. The Pharmaceutical Industry in Figures 2015. Disponível em: <http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2015_Key_data.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2015, 2015b.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Concept Paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500213610.pdf>. Acesso em: 13 out. 2016, 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. GMP/GDP Inspectors Working Group. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000161.jsp>. Acesso em: 5 jan. 2017.

FLICK, U. Introdução à Pesquisa Qualitativa. 3. ed. Artmed Editora, 2008.

FOSTER, S. P. *et al.* Virtual pharmaceutical companies: collaborating flexibly in pharmaceutical development. *Drug Discovery Today*, PMID: 24291787, v. 19, n. 3, p. 348–355, 2014.

GIBBS, G. Análise de Dados Qualitativos. Artmed Editora, 2009. (Coleção Pesquisa Qualitativa).

GIL, A. C. Como Elaborar Projetos de Pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GLEADLE, P. *et al.* Restructuring and innovation in pharmaceuticals and biotechs: The impact of financialisation. *Critical Perspectives on Accounting, Special Issue on Critical Perspectives on Financialization*, v. 25, n. 1, p. 67–77, 2014.

GRAY, J. V.; MASSIMINO, B. The effect of language differences and national culture on operational process compliance. *Production and Operations Management*, WOS:000337744200011, v. 23, n. 6, p. 1042–1056, 2014.

GRAY, J. V.; ROTH, A. V.; LEIBLEIN, M. J. Quality risk in offshore manufacturing: Evidence from the pharmaceutical industry. *Journal of Operations Management, Special Issue: Product Safety and Security on the Global Supply Chain*, v. 29, n. 7–8, p. 737–752, 2011.

GRAY, J. V.; ROTH, A. V.; TOMLIN, B. Quality risk in contract manufacturing: Evidence from the US drug industry. *Management Science*, v. Revision 1 submitted no. MS-no. 00017-no. 2008, 2015.

GREASLEY, A. *Operations Management*. 1. ed. SAGE Publications, 2008.

GUMMERUS, A. *et al.* Outsourcing of regulatory affairs tasks in pharmaceutical companies - Why and what? *Journal of Pharmaceutical Innovation*, v. 11, n. 1, p. 46–52, 2016.

HAMBURG, M. A. Testimony - Import safety: Status of FDA's screening efforts at the border. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm250710.htm>>. Acesso em: 16 set. 2015, 2012.

HAYES, R. *et al.* *Produção, Estratégia e Tecnologia: Em busca da vantagem competitiva*. Bookman Companhia Ed, 2008.

HORTON, W. CMOs and quality agreements. 2014 PDA Annual Meeting. San Antonio, Texas, EUA, 2014.

IMMEL, B. A Brief History of the GMPs. *The BioPharm Guide to GMP History*, v. Suplemento, n. Novembro, 2002.

INTERFARMA. Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/>>. Acesso em: 13 jan. 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf>. Acesso em: 11 maio 2016, 2000.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Quality Risk Management Q9. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf>. Acesso em: 6 set. 2015, 2005.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Pharmaceutical Quality System Q10. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf>. Acesso em: 6 set. 2015, 2008.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN

USE. Pharmaceutical Development Q8 (R2). Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015, 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Welcome to the ICH official website. Disponível em: <<http://www.ich.org/home.html>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Membership: ICH. Disponível em: <<http://www.ich.org/about/membership.html>>. Acesso em: 18 jan. 2017.

KATZ, P. Elements of a comprehensive quality agreement - How to keep your business out of trouble**. In: 2012 PDA/FDA JOINT REGULATORY CONFERENCE, 11 set. 2012, Baltimore, Maryland, EUA. Anais... Baltimore, Maryland, EUA, 11 set. 2012. Disponível em: <<https://www.pda.org/docs/default-source/conference-presentation-archives/2012/2012-pda-fda-joint-regulatory-conference/paula-katz.pdf?sfvrsn=3>>. Acesso em: 16 set. 2015.

LESEURE, M. Key Concepts in Operations Management. 1. ed. SAGE Publications, 2010.

LONZA. Our sites. Disponível em: <<http://www.lonza.com/custom-manufacturing/capabilities-overview/our-sites.aspx>>. Acesso em: 18 maio 2016.

LOPES, C. N. C. Transferência e tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar. Doutorado em Engenharia de Produção – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

MAITI, R.; M, R. Clinical trials in India. Pharmacological Research, v. 56, n. 1, p. 1–10, 2007.

MANUFACTURING CHEMIST. CMC Biologics - Setting a path for growth. Manufacturing Chemist, n. November, 2015.

MERCOSUL. GMC/RES. Nº 50/2002. Contratação de serviços de terceirização para produtos farmacêuticos no âmbito do Mercosul, 2002.

MUNK, M. Key elements in successful outsourcing. 2012 PDA Annual Meeting. Phoenix, Arizona, EUA, 2012.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. About PDA. Disponível em: <<https://www.pda.org/footer/about-pda>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. Agenda | 2012 PDA Annual Meeting. In: 2012 PDA ANNUAL MEETING, Anais... Phoenix, Arizona, EUA, 2012a.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. Agenda | 2012 PDA FDA Joint Regulatory Conference. In: 2012 PDA/FDA JOINT REGULATORY CONFERENCE, Anais... Baltimore, Maryland, EUA, 2012b.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. Agenda | 2013 PDA Annual Meeting. In: 2013 PDA ANNUAL MEETING, Anais... Orlando, Flórida, EUA, 2013.

PARENTERAL DRUG ASSOCIATION. Agenda | 2014 PDA Annual Meeting. In: 2014 PDA ANNUAL MEETING, Anais... San Antonio, Texas, EUA, 2014.

PATEL, K. T.; CHOTAI, N. P. Pharmaceutical GMP: past, present, and future - a review. *Die Pharmazie*, PMID: 18468382, v. 63, n. 4, p. 251–255, abr. 2008.

PIC/S. PIC/S. Disponível em: <<http://www.picscheme.org/>>. Acesso em: 17 jun. 2016.

PINDYCK, R. S.; RUBINFELD, D. L. *Microeconomia*. 7. ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2010.

PRAHALAD, C. K.; HAMEL, G. The core competence of the corporation. *Harvard Business Review*, v. may-june, p. 2–14, 1990.

QUAN, H. *et al.* New paradigm for drug developments: From emerging market statistical perspective. *Contemporary Clinical Trials*, v. 36, n. 2, p. 697–703, 2013.

RÄGO, L.; SANTOSO, B. *Drug Regulation: History, Present and Future. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*. 2. ed. IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008.

REIS, R. DOS. Proposta de revisão da RDC No 25/2007, que trata de terceirização de etapas de produção, de análise de controle de qualidade e de armazenamentos. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=YQlvrMkqCJs>>. Acesso em: 11 maio 2016.

RICKWOOD, S.; ROSEN, D. IMS Health White Paper: 2020's Top 20 - Why the top 20 global pharmaceutical companies matter so much, where they are headed and what it means for the pharmaceutical industry, 2015. Disponível em: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Thought%20Leadership/IMSH_pharma_2020_wp.pdf?utm_content=bufferbf2c0&utm_medium=social&utm_source=facebook.com&utm_campaign=buffer>. Acesso em: 13 set. 2015.

SANTOS, V. DOS; CANDELORO, R. J. Trabalhos Acadêmicos: Uma orientação para a pesquisa e normas técnicas. Porto Alegre: Editora AGE Ltda, 2006.

SCARLETT, J. A. Outsourcing process-development and manufacturing of rDNA-derived products. Trends in Biotechnology, v. 14, n. 7, p. 239–244, 1996.

SELECTUSA. The pharmaceutical and biotech industries in the United States. Disponível em: <<http://selectusa.commerce.gov/industry-snapshots/pharmaceutical-and-biotech-industries-united-states>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

SHUKLA, A. A.; GOTTSCHALK, U. Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing. Trends in Biotechnology, Special Issue: Celebrating 30 years of biotechnology. v. 31, n. 3, p. 147–154, 2013.

SILVA, E. L.; MENEZES, E. M. Metodologia da Pesquisa e Elaboração de Dissertação. 4. ed. Florianópolis: UFSC, 2005.

SILVA, E. R.; PROENÇA JR, D. Revisão Sistemática da Literatura em Engenharia de Produção. Rio de Janeiro, 2011.

SILVA, G. H. T. Regulação Sanitária no Brasil: Singularidades, avanços e desafios. Desafios da regulação no Brasil. Brasília: ENAP, 2009. p. 215–262.

SINDUSFARMA. Proposta de texto do Sindusfarma para a Consulta Pública No 273/2010. 2016.

SLACK, N.; CHAMBERS, S.; JOHNSTON, R. Operations Management. 6. ed. [S.l.]: Financial Times Prentice Hall, 2010.

SMITH, W.; LEICHTER, G.; ALMHEM, P. Modular manufacturing: A paradigm shift for pharma plants, 2004. Disponível em: <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2004/41/>>. Acesso em: 14 set. 2015.

SOUZA, G. S. Trabalho em Vigilância Sanitária: o controle sanitário da produção de medicamentos no Brasil. 2007. Doutorado em Saúde Pública – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007.

STEVEN, A. B.; DONG, Y.; CORSI, T. Global sourcing and quality recalls: An empirical study of outsourcing-supplier concentration-product recalls linkages. *Journal of Operations Management*, v. 32, n. 5, p. 241–253, 2014.

SUBRAMANIAM, S.; DUGAR, S. Outsourcing drug discovery to India and China: from surviving to thriving. *Drug Discovery Today*, v. 17, n. 19–20, p. 1055–1058, 2012.

TILLOTTS PHARMA AG. Welcome to Tillotts Service, 2011. Disponível em: <<http://www.tillotts.com/tillotts-services>>. Acesso em: 15 set. 2015.

UNITED STATES OF AMERICA. 21 CFR Part 211. Electronic Code of Federal Regulations. Title 21 - Food and Drugs, Chapter I - Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Part 211 - Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals. 2016a. Disponível em: <<http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9acb854621b2d5e40d68d36301e53f35&mc=true&node=pt21.4.211&rgn=div5>>. Acesso em: 25 maio 2016.

UNITED STATES OF AMERICA. 21 CFR Part 200. Electronic Code of Federal Regulations. Title 21 - Food and Drugs, Chapter I - Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Part 200 - General. 2016b. Disponível em: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=f3925e44409f422639fc465e230badcd&mc=true&node=se21.4.200_110&rgn=div8>. Acesso em: 25 maio 2016.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Risk-Based Method for Prioritizing CGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites - A Pilot Risk Ranking Model. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4080b1_04_risk-based.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015, 2004.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070337.pdf>>. Acesso em: 11 maio 2016, 2006.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM322886.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2017, 2012.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft Guidance for Industry: Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM353925.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015, 2013.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Significant Dates in U.S. Food and Drug Law History. WebContent. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm>>. Acesso em: 19 dez. 2016, 2014.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm353925.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2016, 2016a.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance With CGMP. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm495891.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2017, 2016b.

VALVERDE, J. L.; WEISSENBERG, P. The Challenges of the New EU Pharmaceutical Legislation. IOS Press, 2005.

VOGLER, M. Inspeção em Boas Práticas de Fabricação. A Regulação de Medicamentos no Brasil. Artmed, 2013. p.529-548.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Annex 2 WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series, No. 986 - Forty-eighth Report. 2014. p. 402. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21467en/s21467en.pdf>>. Acesso em: 11 maio 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Annex 2 WHO Guidelines on Quality Risk Management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series, No. 981 - Forty-seventh Report. 2013.

Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20174en/s20174en.pdf>>.

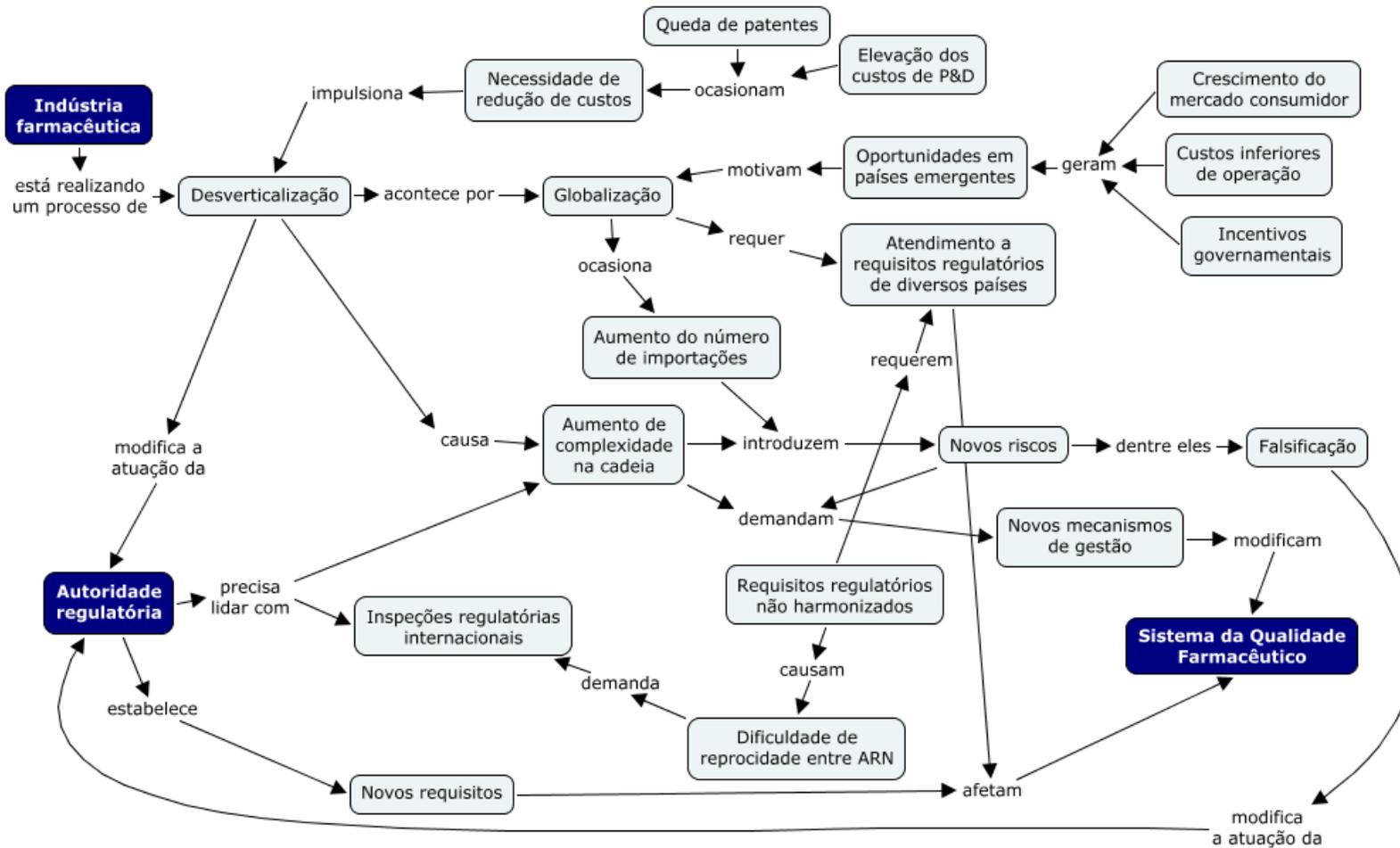
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. WHO Policy Perspectives on Medicines, n. November, 2003. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4921e/s4921e.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO | GMP question and answers. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/>. Acesso em: 17 set. 2015.

XIA, C.; GAUTAM, A. Biopharma CRO industry in China: landscape and opportunities. Drug Discovery Today, v. 20, n. 7, p. 794–798, 2015.

Apêndice 1: Modelo mental do objeto de tese

Fonte: elaboração própria



Apêndice 2: Conferências PDA: eventos/atividades sobre contratação de produção⁹⁷

Fonte: elaboração própria a partir das informações contidas em PDA (2012a, 2012b, 2013, 2014) e notas pessoais

PROGRAMAÇÃO	DESCRIÇÃO	TÍTULO DA PALESTRA	PALESTRANTE
2012 PDA Annual Meeting			
17 de Abril Sessão - <i>Large Scale Production of Biopharmaceuticals</i> K - <i>Manufacturing Innovation Part II</i>	Lições aprendidas em projetos biofarmacêuticos desenvolvidos em uma CMO, com foco nos fatores-chaves de sucesso.	<i>Key Elements in Successful Outsourcing</i>	Morten Munk <i>Vice President, CMC Biologics</i>
2012 PDA FDA Joint Regulatory Conference			
10 de Setembro Sessão - <i>Quality and Compliance</i> A1 - <i>Quality Systems</i>	Desafios atuais da gestão de fornecedores (CMO, ingredientes).	<i>Industry Perspective</i>	Bob Rhoades <i>Vice President, Consulting, Quintile</i>
		<i>Regulatory Perspective</i>	Ian Thrussell <i>Head of Inspections, WHO & Expert Inspector, MHRA</i>
11 de Setembro Plenária P3 – CMO	Visão geral dos contratos de produção (<i>contract manufacturing</i>) sob várias perspectivas: contratante, contratada e uma terceira parte independente, e discussão dos desafios para cliente e CMO quanto ao estabelecimento de Acordos de Qualidade e Sistemas de Qualidade robustos.	<i>Know the Regulations</i>	EJ Brandreth <i>Vice President, Quality and Regulatory, Althea</i>
		<i>Managing the Relationship with Your Contract Provider</i>	Christopher Masterson <i>Senior Director of Quality, Cubist Pharmaceuticals</i>
		<i>Perspective on the Global Supply Chain and its Suppliers, Customers and Distributors</i>	Allan Coukell <i>Director of Medical Programs, Pew Charitable Trusts/Pew Health Group</i>

⁹⁷ Os títulos das palestras foram mantidos em inglês, conforme consta da agenda dos eventos, para manter a rastreabilidade, assim como as letras e os nomes da programação.

Apêndice 2: Conferências PDA: eventos/atividades sobre contratação de produção (continuação)

PROGRAMAÇÃO	DESCRIÇÃO	TÍTULO DA PALESTRA	PALESTRANTE
2012 PDA FDA Joint Regulatory Conference			
11 de Setembro Sessão - <i>Quality and Compliance</i> A3 - <i>Quality Agreements</i>	Discussão sobre expectativas e ideais de acordos de qualidade internos e externos e da gestão e execução destes acordos, incluindo como gerenciar múltiplos acordos de qualidade.	<i>Best Practices in Implementing Quality Agreements</i>	Kenneth Drost <i>Executive Director, Head of North America Quality, Amgen</i>
		<i>Elements of a Comprehensive Quality Agreement – “Keeping Your Business Out of Trouble”</i>	Paula Katz <i>Senior Policy Advisor, CDER, FDA</i>
2013 PDA Annual Meeting			
16 de Abril Estudo de Caso <i>Vaccine Manufacturing Outsourcing</i>	Lições aprendidas pela Pfizer em um contrato de vacina em uma CMO para produção de lotes para estudos clínicos de Fase III, abordando o processo de seleção da CMO, as negociações dos acordos de serviço e de qualidade, e o processo de transferência de tecnologia dos processos de produção e métodos analíticos.		Firelli Alonso-Caplen, PhD <i>Senior Director, BioTherapeutics & Vaccines Outsourcing, BioTherapeutics Pharmaceutical Sciences, Pfizer</i>
16 de Abril Sessão - <i>Quality Systems</i> I - <i>Outsourcing Related</i>	Apresentação de requisitos para aprovação de CMO, contemplando seleção, auditorias iniciais e processo de aprovação, monitoramento contínuo, acordos, estratégias de comunicação, tratamento de conflitos e discrepâncias, e a documentação a ser fornecida.	<i>Outsourcing Contract Facilities Manufacturing</i>	Ian Elvins <i>Vice President, Quality, Lonza</i>

Apêndice 2: Conferências PDA: eventos/atividades sobre contratação de produção (continuação)

2014 PDA Annual Meeting			
7 de Abril Sessão - <i>Sterile Product Manufacturing</i> B – <i>Globalized Supply Chain</i>	Discussão sobre proteção de produtos farmacêuticos contra falsificação e sobre o guia do FDA para os acordos de qualidade com CMO (em <i>draft</i>).	<i>CMOs and Quality Agreements: Contract Manufacturing and Testing</i>	Warren Horton <i>Vice President, Quality, DSM</i>
		<i>Counterfeiting and Serialization</i>	Melissa Banning <i>Senior Manager, Global Supply Chain Operations, Amgen</i>
7 de Abril Sessão - <i>Quality Systems</i> C – <i>Inspection Trends</i>	Apresentação das tendências de inspeção do FDA, tanto nacional como no exterior, e uma visão geral sobre as ações regulatórias tomadas e os tipos de deficiências detectadas. Inclui apresentação sobre a investigação civil e criminal do caso Ranbaxy.	<i>Data Integrity: Warning Letters</i>	Karen Takahashi <i>Senior Policy Advisor, CDER, FDA</i>
		<i>Dirty Medicine</i>	Katherine Eban <i>Contributor, Fortune Magazine</i>
		<i>Ranbaxy: Lessons Learned</i>	Douglas Campbell <i>Senior Consultant, Interpro QRA</i>

Apêndice 3: Protocolo de Pesquisa Integrada Preliminar

PESQUISA SOBRE DESVERTICALIZAÇÃO NO SETOR FARMACÊUTICO									
Este instrumento se destina ao desenvolvimento de Pesquisa de Doutorado no Programa de Engenharia de Produção da COPPE / Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde estudamos o setor farmacêutico em sua atual complexidade, em especial seu processo contemporâneo de desverticalização.									
Este processo ocorre quando uma organização transfere para outras empresas processos de desenvolvimento, produção, logística e outros, por meio de parcerias ou processos de terceirização/subcontratação.									
As questões centrais do estudo são:									
<ul style="list-style-type: none"> • O setor farmacêutico está se desverticalizando? • Como este movimento acontece? • Quais as motivações de uma dada organização para se desverticalizar? 									
Agradecemos a disponibilidade no preenchimento do documento e, em caso de interesse em outras informações, informamos os contatos: - Claudia Dias (claudia.dias@gpi.ufrj.br) - Felipe Rodrigues (felipe.rodrigues@gpi.ufrj.br) - Marília Belart (marilia.vaz@gpi.ufrj.br)									
IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO									
Sua identificação é opcional e pode ser utilizada em contato posterior para aprofundamento da pesquisa. Caso prefira não ser contatado, por favor, prossiga com o preenchimento das próximas seções.									
Nome:									
Organização/Instituição:									
E-mail/Telefone:									
CARACTERIZAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO									
Q1 Função									
<input type="checkbox"/> Diretor	<input type="checkbox"/> Gerente/Coordenador/Supervisor	<input type="checkbox"/> Analista/Técnico/Operador							
<input type="checkbox"/> Estudante de graduação	<input type="checkbox"/> Estudante de pós-graduação	<input type="checkbox"/> Outro, qual?							
Q2 Tempo de experiência no setor farmacêutico									
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos	<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos	<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos					
Q3 Tempo na organização									
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos	<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos	<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos					
Q4 Número de empregados da organização									
<input type="checkbox"/> 0 - 49	<input type="checkbox"/> 50 - 99	<input type="checkbox"/> 100 - 499	<input type="checkbox"/> 500 - 999	<input type="checkbox"/> 1.000 - 9.999	<input type="checkbox"/> Mais de 10.000	<input type="checkbox"/> Não sei			
Q5 Tipo de organização									
<input type="checkbox"/> Pública	<input type="checkbox"/> Privada			<input type="checkbox"/> Mista					
Q6 Principais negócios da organização [Numerar alternativas aplicáveis, em ordem de importância para a organização]									
<input type="checkbox"/> Produção	<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade (CQ)		<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos					
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade (GQ)		<input type="checkbox"/> Fomento/financiamento					
<input type="checkbox"/> Consultoria	<input type="checkbox"/> Ensino	<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios (AR)		<input type="checkbox"/> Validação					
<input type="checkbox"/> Outro, qual?									
Q7 Receita bruta anual da organização									
<input type="checkbox"/> Até 1 milhão de reais	<input type="checkbox"/> Entre 1 e 50 milhões de reais		<input type="checkbox"/> Entre 51 e 500 milhões de reais						
<input type="checkbox"/> Entre 501 milhões e 1 bilhão de reais	<input type="checkbox"/> Entre 1 e 10 bilhões de reais		<input type="checkbox"/> Mais de 10 bilhões de reais						
<input type="checkbox"/> Não sei									
DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO					Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Q8 O setor farmacêutico está desverticalizando (terceirizando/contratando/formando parcerias) operações de P&D									
Q9 O setor farmacêutico está desverticalizando estudos pré-clínicos e clínicos									
Q10 O setor farmacêutico está desverticalizando operações de produção									
Q11 O setor farmacêutico está desverticalizando operações de assuntos de qualidade (CQ, GQ, AR, Validação)									

Apêndice 3: Protocolo de Pesquisa Integrada Preliminar (continuação)

Q12 Operações (atividades) que a sua organização contrata/terceiriza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]						
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade				
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade				
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo				
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem				
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não contrata/terceiriza	<input type="checkbox"/> Não sei				
<input type="checkbox"/> Outra, qual?						
Q13 Operações (atividades) que a sua organização atua com parcerias [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]						
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade				
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade				
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo				
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem				
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não atua com parcerias	<input type="checkbox"/> Não sei				
<input type="checkbox"/> Outra, qual?						
Q14 Operações (atividades) que a sua organização realiza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]						
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade				
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade				
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo				
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem				
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> Não sei					
<input type="checkbox"/> Outra, qual?						
Q15 Operações (atividades) que a sua organização é contratada/terceirista para realizar [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]						
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade				
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade				
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo				
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem				
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não é contratada/terceirista	<input type="checkbox"/> Não sei				
<input type="checkbox"/> Outra, qual?						
MOTIVAÇÃO PARA DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO						
		Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Q16 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>custo</u>						
Q17 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>velocidade</u>						
Q18 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>flexibilidade operacional</u>						
Q19 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>qualidade</u>						
Q20 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>pontualidade de entrega</u>						
Q21 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>incorporação de inovações</u>						
Q22 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>relação à sua estratégia de longo prazo</u>						

Apêndice 4: Carta de apresentação à Anvisa



À Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Rio de Janeiro, 29 de junho de 2016.

Prezados Senhores,

Venho por meio desta apresentar-lhes a doutoranda **Marília Stella Vaz Costa Belart** do Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A aluna desenvolve a Tese intitulada ***Outsourcing e Regulação Sanitária: Como a desverticalização afeta os requisitos regulatórios e o sistema da qualidade farmacêutico***, sob orientação do **Professor D. Sc. Heitor Mansur Caulliraux**, cujo objetivo é **compreender como o processo de desverticalização, especificamente o *outsourcing* da produção, afeta o sistema da qualidade na indústria farmacêutica a partir da modificação da regulação sanitária**. Esta pesquisa, no seu desenho metodológico, prevê a realização de um estudo de campo nesta agência, no qual se pretende entrevistar servidores do corpo técnico e gerencial. Considerando a grande contribuição para o trabalho que esse contato presencial com a agência proporcionará, solicito seu apoio no sentido de consentir a realização de pesquisa. Informo também que os participantes assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, emitido em duas vias (uma para o entrevistado e outra para a aluna), e que o material obtido será utilizado estritamente para formulação da Tese e para a redação de artigos científicos. Em caso de qualquer dúvida sobre o estudo, colocamo-nos à disposição pelo número (21)3938-7061 ou no endereço **Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Bloco G, sala 209 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro – RJ, Programa de Engenharia de Produção, Coppe/UFRJ**.

Cordialmente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Samuel Jurkiewicz", written over a horizontal line.

Coordenador do PEP/COPPE/UFRJ

Prof. Samuel Jurkiewicz
Coordenador
Programa de Engenharia de Produção
COPPE UFRJ, Mat. 1778825

	<p>PROTOCOLO DE PESQUISA DE CAMPO PARA TESE DE DOUTORADO</p>
---	---

Título provisório da Tese: *OUTSOURCING E REGULAÇÃO SANITÁRIA: COMO A DESVERTICALIZAÇÃO AFETA OS REQUISITOS REGULATÓRIOS E O SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICO*

Autora: *Marília Stella Vaz Costa Belart*

Resumo: A indústria farmacêutica tem experimentado um movimento de desverticalização, o que envolve especialmente a terceirização (*outsourcing*) que, a despeito de suas vantagens potenciais, acarreta uma tendência de aumento do risco à qualidade. Neste cenário, as empresas precisam lidar com novas demandas para o sistema da qualidade a fim de mitigar este risco, de assegurar o cumprimento regulatório e de garantir o desempenho desejado. Este processo de desverticalização afeta também as autoridades regulatórias, que precisam adequar sua atuação e seus requerimentos, o que, conseqüentemente, impacta as organizações. O objetivo deste trabalho é avançar na compreensão do sistema da qualidade farmacêutico no contexto do *outsourcing* partindo da análise do posicionamento da autoridade sanitária brasileira e discutindo seus impactos na indústria, principalmente no âmbito da qualidade, mas também na estratégia de operações.

Identificação do Entrevistado	
Nome:	
Área:	
Cargo:	
Função:	
Tempo na Anvisa:	
Tempo na área:	
Tempo na função:	
Formação:	
Tempo de experiência:	

 <p>COPPE UFRJ Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia</p>	<p>PROTOCOLO DE PESQUISA DE CAMPO PARA TESE DE DOUTORADO</p>
---	---

<p>PRIMEIRO BLOCO: A Autoridade Sanitária e a Dinâmica Setorial</p>
<p>I.1. Como a Anvisa monitora as modificações na cadeia produtiva farmacêutica que podem causar impactos nos aspectos de vigilância sanitária?</p> <p>I.2. Como se dá a transposição dessas observações em regulamentos?</p> <p>I.3. Como a agência avalia o impacto desses novos regulamentos sobre o setor antes da implementação da regulação?</p> <p>I.4. Em geral, há um considerável tempo entre a publicação de uma consulta pública e a deliberação do texto final. Qual a razão para este tempo? Quais as consequências para o processo de regulamentação?</p>
<p>SEGUNDO BLOCO: A Terceirização na Visão da Autoridade</p>
<p>II.1. Como o <i>outsourcing</i> afeta a qualidade do produto?</p> <p>II.2. Como o <i>outsourcing</i> afeta o sistema da qualidade farmacêutico?</p> <p>II.3. Como o crescimento do <i>outsourcing</i> vêm afetando os regulamentos nacionais?</p> <p>II.4. Como a Anvisa tem se organizado para desempenhar seu papel nesse cenário?</p> <p>II.5. Como a agência distribui a responsabilidade ao longo da cadeia produtiva?</p>
<p>TERCEIRO BLOCO: Compreendendo os Requisitos Nacionais sobre Terceirização</p>
<p>III.1. O que motivou a revisão da RDC Nº 25/2007?</p> <p>III.2. Quais as expectativas da agência quanto à extensão do sistema da qualidade da empresa contratante à contratada?</p> <p>III.3. A Anvisa pretende incorporar as orientações do ICH Q10 quanto ao gerenciamento de atividades contratadas? Se sim, de que forma?</p> <p>III.4. Quais as razões para proibição da subcontratação de atividades nos regulamentos?</p> <p>III.5. A nova RDC sobre terceirização se aplica somente às atividades terceirizadas realizadas no território nacional ou também àquelas realizadas no exterior?</p> <p>III.6. Qual a razão das atividades realizadas por coligadas serem consideradas terceirização?</p> <p>III.7. Em linhas gerais, como será o processo interno na Anvisa de avaliação da terceirização, após publicação da nova RDC?</p> <p>III.8. Quem solicita a inspeção da CMO: a própria ou o detentor do registro? A CMO precisa receber inspeção para cada produto que entrar em linha?</p> <p>III.9. A BPF brasileira (publicada em 2010, baseada no WHO TRS de 2003), não trata de alguns tópicos sobre terceirização incluídos nas BPF internacionais. Qual a razão desse tempo para atualização do regulamento? Há previsão de revisão? Por que não se adota a estrutura europeia de documentos por capítulos, a fim de facilitar a atualização?</p> <p>III.10. O FDA está preparando um documento sobre <i>Quality Agreements</i>, existe previsão de publicação de um documento nacional específico sobre a matéria?</p>

QUARTO BLOCO: O <i>Outsourcing</i> e as Ações de Vigilância Sanitárias
IV.1. Quais são as não-conformidades mais comuns detectadas em inspeções em CMO?
IV.2. Quais são as não-conformidades mais críticas detectadas em inspeções em CMO?
IV.3. Quando uma não-conformidade é detectada em inspeção na CMO, o detentor do registro é comunicado?
IV.4. Quando uma não-conformidade é detectada em inspeção na CMO, o detentor do registro é responsabilizado?
IV.5. Como acontece a responsabilização em casos de denúncias, infrações, recolhimentos?
IV.6. Durante as inspeções no detentor do registro, quais são as principais preocupações e expectativas da Anvisa em relação à terceirização?
QUINTO BLOCO: Analisando Dados Quantitativos (ano a ano, últimos 10 anos)
V.1. Número de CMO com AFE vigente, incluindo quais processos a empresa realiza.
V.2. Número de inspeções nacionais em CMO.
V.3. Número de inspeções internacionais em CMO.
V.4. Número de produtos registrados com etapa realizada por CMO no Brasil.
V.5. Número de produtos registrados com etapa realizada por CMO no exterior.

 <p>COPPE Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia UFRJ</p>	<p>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</p>
--	--

Eu, _____, estou sendo convidado a participar de pesquisa de Tese de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, intitulada *Outsourcing e Regulação Sanitária: Como a desverticalização afeta os requisitos regulatórios e o sistema da qualidade farmacêutico*, sob responsabilidade da aluna Marília Stella Vaz Costa Belart e orientação do Professor D.Sc. Heitor Mansur Caulliraux, cujo objetivo é compreender como o processo de desverticalização, especificamente o *outsourcing* da produção, afeta o sistema da qualidade na indústria farmacêutica a partir da modificação da regulação sanitária. A minha participação no estudo se dará por meio de entrevistas, cujo conteúdo central consta do Protocolo de Pesquisa de Campo para Tese de Doutorado, do qual estou ciente, e que poderá ser complementado por questionamentos surgidos durante os diálogos ou pelo fornecimento de informações que venham a ser solicitadas, se eu na ocasião assim concordar. Estou ciente de que as conversas serão gravadas e transcritas pela pesquisadora, e o material me será enviado por e-mail e por mim aprovado, corrigido ou complementado, se eu julgar necessário, e será utilizado estritamente para formulação da Tese. Quaisquer eventuais informações por mim fornecidas serão usadas com citação da fonte. Autorizo a aluna a citar meus dados, informados no Protocolo, com o propósito de caracterização do entrevistado na Tese. Estou ciente de que o conteúdo da Tese poderá ser utilizado para a redação de artigos científicos, nos quais meu nome será suprimido para manutenção de minha privacidade.

Em caso de qualquer dúvida sobre o estudo, fui informado de que devo mandar um e-mail para marilia.belart@gpi.ufrj.br ou entrar em contato pelo número (21)3938-7061 ou no endereço Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Bloco G, sala 209 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro – RJ, Programa de Engenharia de Produção, Coppe/UFRJ.

Brasília, 30 de junho de 2016.

Participante da pesquisa: _____

Marília Stella Vaz Costa Belart
(Doutoranda)

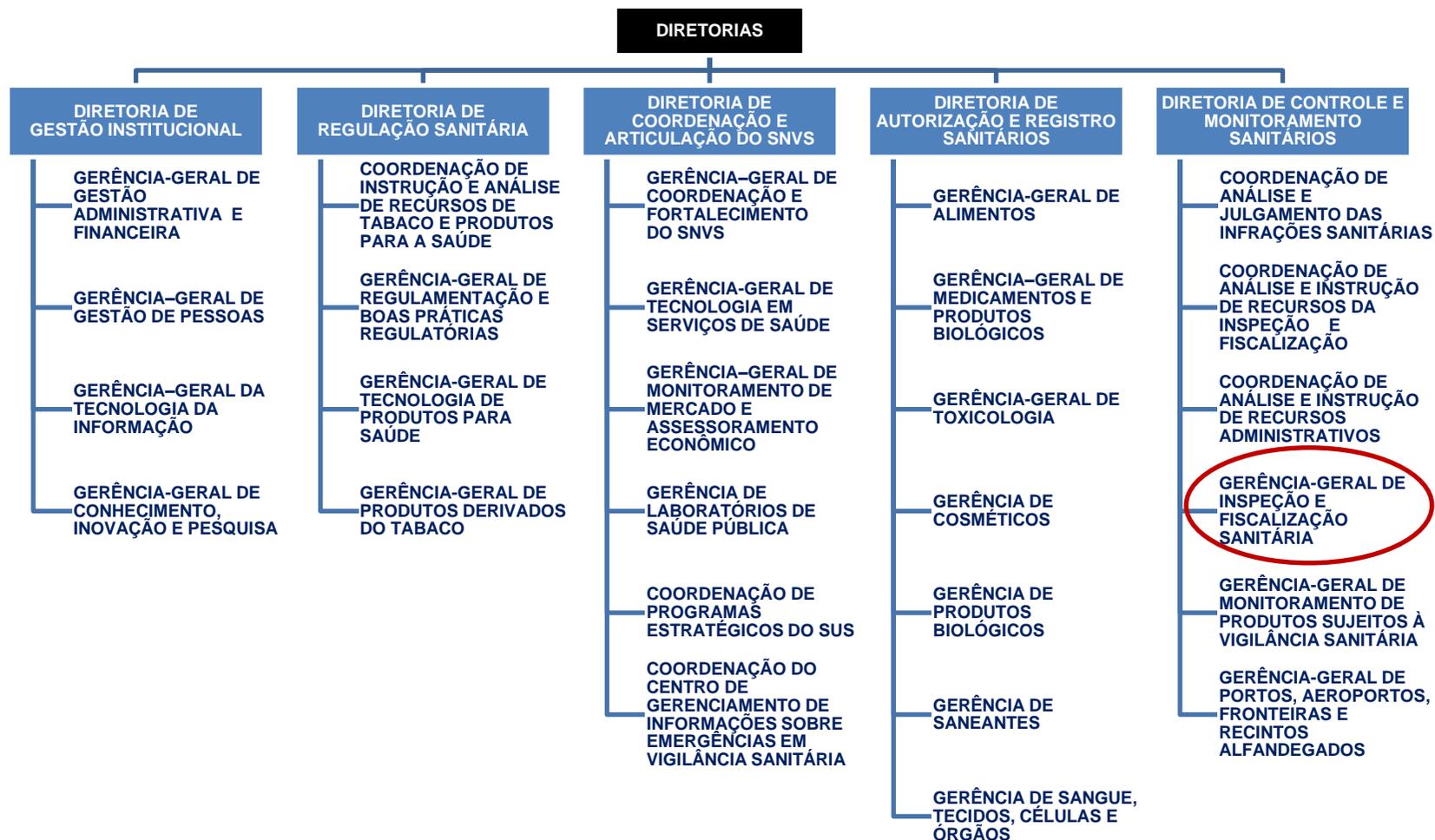
Prof. D. Sc. Heitor Mansur Caulliraux
(Orientador)

**PRODUTOS E SERVIÇOS SUBMETIDOS À REGULAMENTAÇÃO,
AO CONTROLE E À FISCALIZAÇÃO POR PARTE DA ANVISA**

- Medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;
- Alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários;
- Cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes;
- Saneantes destinados à higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos;
- Conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico;
- Equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos, hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem;
- Imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados;
- Órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições;
- Radioisótopos para uso diagnóstico in vivo, radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia;
- Cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco;
- Quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou ainda submetidos a fontes de radiação;
- Serviços voltados para a atenção ambulatorial, seja de rotina ou de emergência, os realizados em regime de internação, os serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, bem como aqueles que impliquem a incorporação de novas tecnologias;
- Serviços de interesse da saúde, como: creches, asilos para idosos, presídios, cemitérios, salões de beleza, cantinas e refeitórios escolares, academia de ginástica, clubes e
- Instalações físicas, equipamentos, tecnologias, ambientes e procedimentos envolvidos em todas as fases dos processos de produção dos bens e produtos submetidos ao controle e à fiscalização sanitários, incluindo a destinação dos respectivos resíduos.

Anexo 2: Organograma da Anvisa

Fonte: elaboração própria a partir de ANVISA (2016f)



Anexo 3: Instrumento de avaliação da complexidade – fabricantes de medicamentos

Fonte: ANVISA (2014)

Características				A	B	A x B
Nº	Baixa Complexidade	Média Complexidade	Alta Complexidade	Pontuação (1, 2 ou 3)*	Peso Atribuído	Complexidade
1	Número de colaboradores ≤ 50	Número de colaboradores entre 51 e 149	Número de colaboradores ≥ 150		2	
2	Baixa diversidade de processos produtivos (≤ 3)	Média diversidade de processos produtivos (4 ou 5)	Alta diversidade de processos produtivos (≥ 6)		4	
3	Equipamentos de produção dedicados	N/A	Equipamentos de produção multiproduto		5	
4	Circulação Nacional	N/A	Circulação Nacional e/ou Internacional		1	
5	Portfólio de produtos ≤ 20	Portfólio de produtos entre 21 e 49	Portfólio de produtos ≥ 50		2	
6	Não atua como prestador de serviços de fabricação (terceirista)	N/A	Atua como prestador de serviços de fabricação (terceirista)		3	
7	Fabricação de produtos oficiais, da medicina tradicional ou gases medicinais.	Fabricação de medicamentos fitoterápicos não enquadrados como da medicina tradicional, conforme Resolução RDC nº 10/2012 ou suas atualizações	Fabricação de produtos biológicos, radiofármacos e estéreis.		5	
8	Operações produtivas em equipamentos fechados/ cabinados e a transferência de matérias-primas/ intermediários por meio de tubulações	Operações produtivas restritas à fabricação de produtos líquidos ou semissólidos, quando realizadas em sistema aberto	Operações produtivas que possibilitem a dispersão de pós ao ambiente, quer pelo desenho dos equipamentos utilizados ou pela natureza das operações de transferência de matérias-primas/ intermediários		3	
9	Liberação imediata	N/A	Liberação modificada.		2	
10	Produtos de baixa potência	N/A	Produtos de alta potência, hormônios sexuais, anabolizantes, sensibilizantes ou citotóxicos		4	
11	Sem utilização de terceiros para etapas produtiva ou análises de liberação do produto acabado.	N/A	Com utilização de terceiros para etapas produtivas ou análises de liberação do produto acabado.		2	
12	Produtos/ insumos não termolábeis	N/A	Produtos/ insumos termolábeis (cadeia fria)		2	
13	Produtos unitários	N/A	Produtos compostos.		1	
TOTAL						

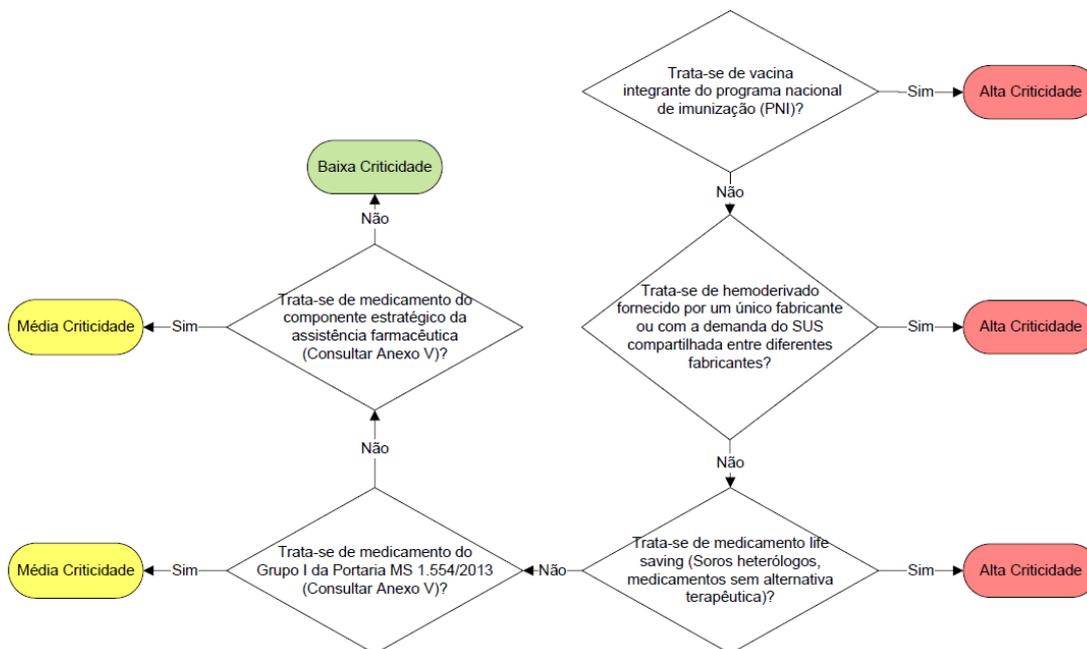
Anexo 4: Instrumento de avaliação da complexidade – fabricantes de insumos

Fonte: ANVISA (2014)

Características				A	B	A x B
Nº	Baixa Complexidade	Média Complexidade	Alta Complexidade	Pontuação (1, 2 ou 3)*	Peso Atribuído	Complexidade.
1	Número de colaboradores ≤ 50	Número de colaboradores entre 51 e 99	Número de colaboradores ≥ 100		2	
2	A fabricação é realizada na mesma planta desde o material de partida.	N/A	A fabricação não é realizada na mesma planta desde o material de partida.		4	
3	Equipamentos de produção dedicados	N/A	Equipamentos de produção multiproduto		5	
4	Circulação Nacional	N/A	Circulação Nacional e/ou Internacional		1	
5	Portfólio de insumos farmacêuticos ≤ 10	Portfólio de insumos entre 11 e 19	Portfólio de insumos farmacêuticos ≥ 20		2	
6	Fabricação de insumos farmacêuticos não ativos.	N/A	Fabricação de insumos farmacêuticos ativos		5	
7	Não atua como prestador de serviços de fabricação (terceirista)	N/A	Atua como prestador de serviços de fabricação (terceirista)		3	
8	Fabricação de insumos de origem mineral.	Fabricação de insumos de origem vegetal	Fabricação de insumos sob as formas de obtenção: fermentação clássica, síntese e semissíntese.		5	
9	Operações produtivas em equipamentos fechados/ cabinados e a transferência de matérias-primas/ intermediários por meio de tubulações	Operações produtivas em meio líquido ou semissólido, quando realizadas em sistema aberto.	Operações produtivas que possibilitem a dispersão de pós ao ambiente, quer pelo desenho dos equipamentos utilizados ou pela natureza das operações de transferência de matérias-primas/ intermediários		3	
10	Insumo de baixa potência	N/A	Insumo de alta potência, hormônios sexuais, anabolizantes, sensibilizantes ou citotóxicos		3	
11	Sem utilização de terceiros para etapas produtiva ou testes de liberação.	N/A	Com utilização de terceiros para etapas produtivas ou testes de liberação		2	
12	Insumos não termolábeis, não higroscópicos e/ou não fotossensíveis.	Insumos higroscópicos ou fotossensíveis	Insumos termolábeis.		3	
13	A molécula não apresenta: polimorfismo ou isomeria óptica.	N/A	A molécula apresenta: polimorfismo ou isomeria óptica.		4	
14	Insumo que possui apenas uma especificação.	N/A	Insumo possui diferentes especificações.		4	
15	Não reutilização de solvente	N/A	Reutilização de solvente		3	
TOTAL						

Anexo 5: Fluxograma de determinação da criticidade – fabricantes de medicamentos⁹⁸

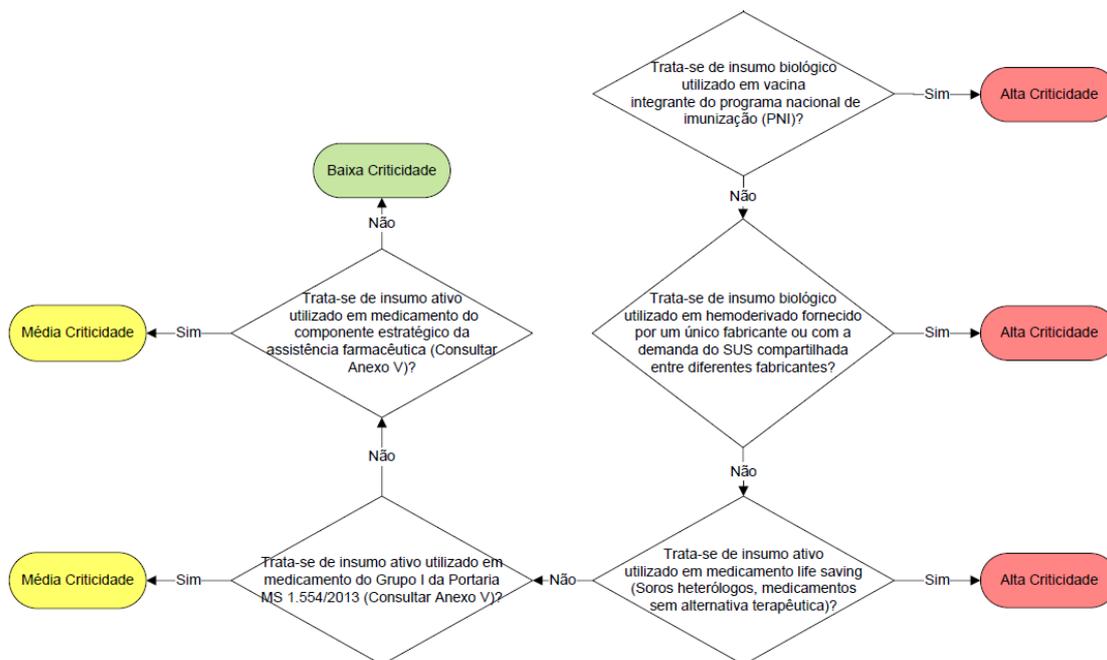
Fonte: ANVISA (2014)



⁹⁸ Refere-se ao Anexo V do procedimento POP-O-SNVS-015.

Anexo 6: Fluxograma de determinação da criticidade – fabricantes de insumos⁹⁹

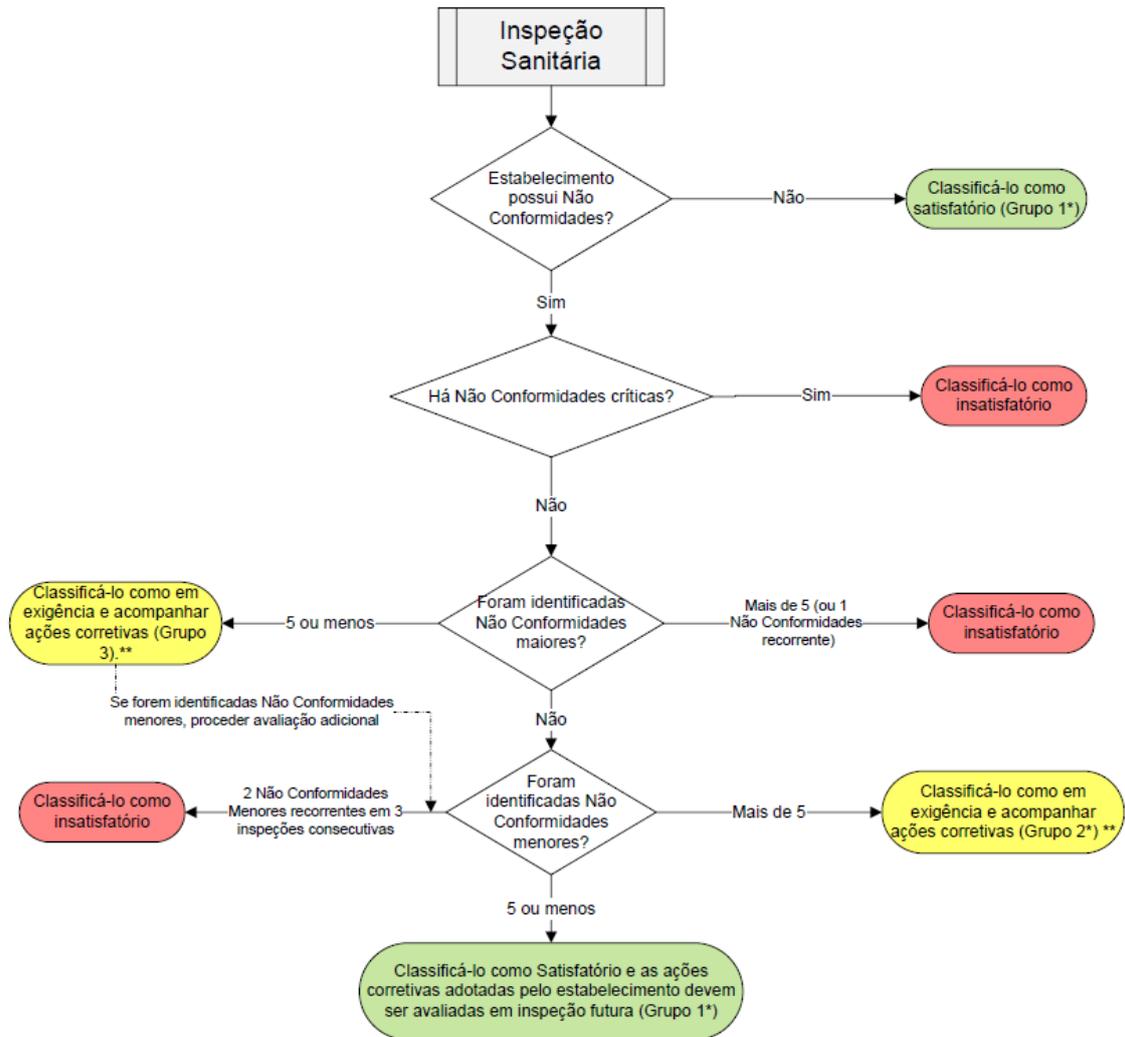
Fonte: ANVISA (2014)



⁹⁹ Idem 98.

Anexo 7: Fluxograma de determinação do risco regulatório

Fonte: ANVISA (2014)



Anexo 8 Detalhamento do organograma da Anvisa: a estrutura da GGFIS

Fonte: elaboração própria a partir de ANVISA (2017c)

