

Nº 239 - DOU – 18/12/2023 - Seção 1 – p.151

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 270, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2023

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, conforme deliberado em reunião realizada em 8 de dezembro de 2023, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa tem como objetivo adotar as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Produtos de Terapia Avançada do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (da sigla em inglês Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S), como requisitos complementares às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, às Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos e às Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e Pesquisa Clínica.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa (IN) se aplica às empresas que realizam operações envolvidas na fabricação de produtos de terapias avançadas (PTA) e de seu componente ativo, incluindo PTA investigacional.

Art. 3º Esta Instrução Normativa estabelece orientações gerais complementares à fabricação de PTA, desde o controle dos lotes semente e bancos de células até os testes finais do produto acabado, além de orientações adicionais específicas para a fabricação de cada tipo de PTA.

Art. 4º Esta Instrução Normativa deve ser aplicada em conjunto, no que couber, com:

- I- as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos;
- II- as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos,
- III- as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica,
- IV- as Boas Práticas de Tecidos humanos para uso terapêutico; e
- V- as Boas Práticas no Ciclo do Sangue.

Parágrafo único. A conformidade com esta IN tem precedência sobre as demais normativas em Boas Práticas de Fabricação, quando da necessidade de orientações específicas devido à natureza dos PTA ou suas necessidades técnicas específicas.

Art.5º A Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) não é necessária para locais de produção e/ou testagem de materiais de partida para PTA.

Parágrafo único. Os vetores utilizados em terapia gênica, incluindo os vetores utilizados em terapia gênica ex vivo, são considerados componentes ativos de PTA, e não materiais de partida, para fins de aplicação desta Instrução Normativa.

Art.6º A fabricação e o controle de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) devem atender aos princípios da Lei 11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações e dispositivos regulatórios acessórios.

Parágrafo único. Cabe à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) a classificação quanto ao grau de risco e nível de biossegurança de OGM, o estabelecimento de medidas de segurança adequadas e restrições ao uso, de modo a estabelecer e manter o Nível de Biossegurança apropriado, sem que se gere conflito com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

Art. 7º A aplicação adequada das BPF ao processo produtivo do PTA deve ser descrita e justificada no dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário, definindo as etapas do processo de fabricação dos materiais de partida, do componente ativo e do PTA acabado.

Seção III

Definições

Art.8º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - Área: conjunto específico de salas dentro de um edifício associado à fabricação de qualquer produto ou de vários produtos que tenham uma unidade de tratamento de ar comum;

II - Atributo Crítico da Qualidade (ACQ): propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriada para garantir a qualidade desejada do produto;

III- Banco de células de trabalho (BCT): pool homogêneo de células preferencialmente derivado de um BCM, distribuído uniformemente em vários recipientes e armazenado de forma a garantir a estabilidade e o uso pretendido na produção;

IV - Banco de células mestre (BCM): alíquota de um pool homogêneo de células, geralmente preparada a partir de um clone celular selecionado sob condições definidas, dispensada em múltiplos recipientes e armazenada em condições definidas;

V - Banco de Tecido Humano: para fins desta IN, estabelecimento autorizado pela vigilância sanitária para realizar o processamento (manipulação mínima) de tecidos como material de partida ou matéria-prima de origem humana destinados à fabricação do PTA;

VI - Carga biológica ou biocarga: contagem e tipos de microrganismos presentes em materiais de partida, matérias-primas, meios, substâncias biológicas, produtos intermediários ou finais. É considerado contaminação quando o nível e/ou tipo excede as especificações;

VII - Células alimentadoras ou células feeders: células usadas em co-cultura para manter células-tronco pluripotentes;

VIII - Células somáticas: células vivas, exceto células reprodutivas (linhagem germinativa), que constituem o corpo de um ser humano ou animal. Estas células podem ser autólogas (do próprio indivíduo), alogênicas (de outro indivíduo) ou xenogênicas (de animais);

XI - Centros de Processamento Celular: para fins desta IN, estabelecimento autorizado pela vigilância sanitária para realizar o processamento (manipulação mínima) do material de partida ou matéria-prima de origem humana destinados à fabricação do PTA;

X - Certificação de lote: processo ou procedimento para emissão de certificado que atesta que determinado lote atende às especificações e foi fabricado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, detalhando as especificações do produto, os métodos analíticos referenciados e os resultados analíticos obtidos;

XI -Componente ativo: células, tecidos ou ácido nucleico, que desempenham efeito necessário à atividade terapêutica pretendida, utilizado na fabricação do produto de terapia avançada, sendo equivalente ao insumo farmacêutico ativo;

XII - Contenção: ação de confinar um agente biológico ou outra entidade dentro de um espaço definido;

XIII - Contenção primária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico ou outra entidade para o ambiente de trabalho imediato, que envolve o uso de recipientes fechados ou cabines de segurança biológicas, juntamente com procedimentos operacionais seguros;

XIV - Contenção secundária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico ou outra entidade para o ambiente externo ou para outras áreas de trabalho, que envolve o uso de salas com tratamento de ar especialmente projetado, a existência de câmaras de ar e/ou esterilizações para a saída de materiais e procedimentos operacionais seguros;

XV - Estratégias de Controle de Contaminação (ECC): plano de ação documentado que descreve as medidas de controle de contaminação adotadas durante a fabricação de produtos estéreis;

XVI - Fabricação descentralizada/point of care: fabricação de produto de terapia avançada no qual etapas ocorrem em um local de fabricação central e parte final da produção ocorre em outros locais satélites, por exemplos, centros de tratamento ou hospitais;

XVII - Fabricação em campanha: fabricação de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência, em um determinado período, em uma mesma área de produção, seguida da execução completa de medidas de controles definidas antes da fabricação de outro produto;

XVIII - Fermentador: para linhagens celulares de mamíferos, o termo fermentador deve ser entendido como biorreator, que são sistemas desenvolvidos para realizar um bioprocessos, apresentando um ambiente propício ao crescimento celular e à síntese do bioproduto de interesse;

XIX - Gene: sequência de DNA que codifica uma ou mais proteínas;

XX - Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ): processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade do produto ao longo do seu ciclo de vida.

XXI - Instalação multiprodutos: instalação que fabrica, simultaneamente ou em modo de campanha, uma gama de diferentes substâncias e produtos e dentro da qual as sequências de equipamentos podem, ou não, ser dedicados a substâncias ou produtos específicos;

XXII - Materiais que entram em contato direto com o PTA durante a fabricação e armazenamento: recipientes de processamento (por exemplo, fermentadores, frascos e placas de cultura de células, sistemas de bolsa de sangue, equipamento ou dispositivo de uso único usado em plataformas de fabricação automatizadas, grânulos para técnicas de separação, materiais de coluna cromatográfica), crio-recipientes para armazenamento e material de embalagem primária;

XXIII - Material biológico: material cuja substância é produzida ou extraída de uma fonte biológica e que necessita de uma combinação de ensaios físico-químico-biológicos para a sua caracterização, juntamente com o processo de produção e o seu controle;

XXIV - Material de partida: material utilizado na produção do produto de terapia avançada e que faça parte do produto final, incluindo os de origem biológica e não biológica, tais como células ou tecidos retirados de um doador, suportes e matrizes ou biomateriais combinados com células manipuladas;

XXV - Matéria-prima: todos os materiais que entram em contato direto com o produto durante o processo de fabricação, mas não necessariamente fazem parte da formulação final;

XXVI - Matriz ou scaffold: suporte, veículo de entrega ou matriz que pode fornecer estrutura ou facilitar a migração, ligação ou transporte de células ou moléculas bioativas;

XXVII - Nível de biossegurança (NBS): condições de contenção necessárias para manusear com segurança organismos de diferentes níveis de periculosidade, do NB-1 (risco mais baixo, menos suscetíveis de causar doenças humanas) a NB-4 (maior risco, causando doenças graves e com a probabilidade de disseminação e ausência de profilaxia ou tratamento eficazes);

XXVIII - Organismo geneticamente modificado (OGM): organismo, com exceção de seres humanos, no qual o material genético foi alterado de uma forma que não ocorre naturalmente por acasalamento e/ou recombinação natural;

XXIX - Parâmetro Crítico de Processo ou PCP (do inglês, CPP - Critical Process Parameter): parâmetro de processo cuja variabilidade tem impacto em um Atributo Crítico da Qualidade (ACQ) e, portanto, deve ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza a qualidade desejada;

XXX - Perfil de Qualidade Alvo do Produto ou PQAP (do inglês, QTPP - Quality Target Product Profile): resumo prospectivo das características de qualidade de um produto que idealmente serão alcançadas para garantir a qualidade desejada, levando em consideração a segurança e eficácia do produto;

XXXI - Pessoa Delegada: : Responsável Técnico ou outra pessoa formalmente designada reconhecida pelo Sistema da Qualidade Farmacêutica como tendo a formação e a experiência científica e técnica necessárias para assegurar que os lotes de PTA estão em conformidade com o registro ou a autorização de ensaio clínico, sendo a responsável final pela liberação dos produtos;

XXXII - Plasmídeo: é um DNA circular presente em células bacterianas e em alguns outros microrganismos com capacidade para se replicar independentemente de DNA cromossomal;

XXXIII - Produto de engenharia tecidual: produto biológico constituído por células organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, que tenha sido submetido a manipulação extensa; ou desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXXIV - Produto de terapia avançada: categoria especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica;

XXXV - Produto de terapia avançada combinado: produto de terapia avançada que incorpora, como parte integrante do produto, um ou mais produtos para saúde (dispositivos médicos) no qual a sua parte celular, contendo células ou tecidos viáveis ou não, tenham ação farmacológica, imunológica ou metabólica considerada como primária ou principal quando comparada ao produto para saúde;

XXXVI - Produto de terapia celular avançada: produto biológico constituído por células que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXXVII - Produto de terapia gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar, deletar ou editar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico;

XXXVIII - Responsável Técnico do serviço de hemoterapia, do banco de tecidos ou do centro de processamento celular: para fins desta IN é o responsável pela qualidade e segurança do material de partida fornecido para o fabricante do PTA;

XXXIX - Sementes de vírus mestre: como BCM, mas para vírus;

XL - Serviço de Hemoterapia: para fins desta IN, estabelecimento autorizado pela vigilância sanitária para realizar o processamento (manipulação mínima) do sangue ou hemocomponentes como material de partida ou matéria-prima de origem humana destinados à fabricação do PTA;

XLI - Sistema fechado: sistema de produção em que um componente ativo ou produto não é exposto ao ambiente imediato durante a fabricação;

XLII - Transferência gênica: processo de transferência de um gene para células, envolvendo um sistema de expressão gênica contido em um sistema de entrega denominado como vetor, que pode ser de origem viral ou não viral;

XLIII - Transgênico: organismo que contém um gene exógeno em sua composição genética normal para a expressão de produtos biológicos de interesse terapêutico;

XLIV - Vetor: um veículo ou agente de transmissão que leva informação genética de uma célula ou organismo para outro, como, por exemplo, plasmídeos, lipossomas e vírus;

XLV- Vetor viral: vetor derivado de um vírus e modificado por meio de técnicas de biologia molecular de forma a reter alguns, mas não todos, os genes do vírus parental, conservando sua característica de carrear material genético para células-alvo;

XVI- Vetor viral de replicação competente: vetor viral com capacidade de se multiplicar, devido à presença dos genes responsáveis pela capacidade de replicação do vírus;

XLVII- Vetor viral de replicação incompetente: vetor viral cujos genes responsáveis por sua capacidade de replicação foram deletados;

XLVIII- Vetor viral de replicação limitada/defeituosa/ condicional: vetor viral com capacidade reduzida de replicação, sendo direcionado a um tecido específico ou tipo de célula-alvo, com a integração planejada necessária para garantir sua eficácia clínica;

XLIX- Zoonose: doenças dos animais que podem ser transmitidas ao homem.

§1º Na hipótese do inciso XVI, as exigências do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação se aplicam tanto ao local central, quanto aos locais satélites.

§2º A fabricação descentralizada definida no inciso XVI não se configura terceirização de etapas da produção.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

À FABRICAÇÃO DE PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA

Art. 9º Ações alternativas às descritas nesta IN podem ser adotadas de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender as necessidades específicas de determinado produto, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do produto seja assegurada.

Art. 10 Para fins desta IN, quando o termo "Fabricante" é usado, a menos que especificado de outra forma, este também se aplica ao "Patrocinador" para PTA investigacional, de acordo com o dossiê de anuência do ensaio clínico.

Seção I

Regras Gerais

Art. 11 Para materiais biológicos que não possam ser esterilizados, o processamento deve ser conduzido assepticamente para minimizar a introdução de contaminantes.

Parágrafo único. Devem ser adotadas, sempre que possível, medidas que reduzam significativamente o risco de contaminação acidental e contaminação cruzada durante a fabricação de PTA, tais como medidas de controle e monitoramento ambiental, sistemas de limpeza e esterilização in situ, utilização de sistemas fechados e estéreis ou equipamentos estéreis descartáveis de uso único.

Art. 12 O controle adequado das matérias-primas e materiais de partida, a caracterização do componente ativo e os testes de liberação de PTA acabados constituem requisitos obrigatórios do Controle de Qualidade (CQ).

Parágrafo único. Os controles devem levar em consideração a variabilidade intrínseca do material biológico necessário para a fabricação do PTA, sendo os controles em processo de suma importância na fabricação de componentes ativos e PTA final.

Art. 13 Os processos de fabricação precisam ser bem projetados e controlados para não adicionar mais variabilidade ao produto.

Art. 14 O projeto dos processos, dos equipamentos, das instalações, das utilidades, das condições de preparação e adição de tampões e reagentes, da amostragem e do treinamento dos operadores são considerações importantes para minimizar eventos de contaminação.

Art. 15 As especificações do produto estabelecidas em monografias farmacopeicas, dossiê de desenvolvimento clínico e registro sanitário é que determinarão até qual estágio de fabricação as substâncias e os materiais devem ser estéreis ou podem apresentar determinado nível definido de carga biológica.

Seção II

Sistema da Qualidade Farmacêutica

Art. 16. Os Produtos de Terapias Avançadas não podem ser comercializados ou fornecidos para uso terapêutico antes de uma Pessoa Delegada ter assegurado que cada lote de produção foi produzido e controlado de acordo com os requisitos já especificados na documentação aprovada do dossiê de desenvolvimento clínico ou do registro, ou em quaisquer outros regulamentos relevantes para a produção, controle e liberação do produto.

Parágrafo único. Os artigos 136 a 137 desta IN são aplicáveis à liberação excepcional de produtos fora das especificações e os artigos 138 a 144 são aplicáveis à liberação de produtos com prazo de validade curto.

Seção III

Gerenciamento de Risco de Qualidade (GRQ)

Art. 17. As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todos os estágios do ciclo de vida do produto de terapia avançada, desde a fabricação do produto investigacional, a transferência de tecnologia e a fabricação comercial, até a descontinuação do produto.

Art. 18. Os princípios de GRQ se aplicam aos PTA devido sua fabricação envolver processos e materiais biológicos que podem apresentar variabilidade inerente, de modo que o alcance e a natureza dos subprodutos podem ser variáveis.

Art. 19. Os princípios de GRQ devem ser utilizados para desenvolver a estratégia de controle em todas as fases de fabricação, de modo a minimizar a variabilidade e a reduzir a chance de contaminação e contaminação cruzada.

Seção IV

Pessoal

Art. 20. Todo pessoal que desenvolva atividades nas áreas onde os PTA são fabricados e testados, incluindo os que se dedicam à limpeza, a manutenção ou ao controle de qualidade, deve receber treinamento inicial e regular, específico para os produtos fabricados e relativo ao seu trabalho, incluindo quaisquer medidas específicas de segurança do produto, de pessoal e do meio ambiente.

Art. 21. Quaisquer alterações no estado de saúde dos funcionários, que possam afetar negativamente a qualidade do produto, devem impedir o trabalho na área de produção e ser registrado de forma apropriada nos documentos da qualidade.

§1º O monitoramento da saúde dos funcionários deve ser proporcional ao risco, com orientação médica específica aos envolvidos com substâncias ou organismos perigosos e potencialmente perigosos.

§2º O pessoal envolvido na produção, manutenção, nos testes e nas auditorias deve estar submetido às regras previstas nos respectivos programas de saúde ocupacional do fabricante, conforme normas de saúde do trabalhador.

Art. 22. Apenas pessoal devidamente paramentado com vestimenta e equipamentos de proteção individual (EPI) esterilizados e adequados às operações a serem realizadas, devem ter acesso às áreas de fabricação, de modo que vestimenta e EPIs não sejam uma fonte de contaminação.

Art. 23. Nos ambientes onde for necessário minimizar a ocorrência de contaminação cruzada, deve-se impor restrições à circulação de todo o pessoal, incluindo o pessoal do controle de qualidade, da equipe de manutenção e da limpeza, com base nos princípios GRQ.

Art. 24. Os funcionários não devem circular de áreas onde há exposição a microrganismos vivos, a organismos geneticamente modificados, a toxinas ou a animais para áreas onde são manipulados produtos inativados, produtos com organismos diferentes ou produtos de outra natureza.

Parágrafo único. Se a passagem de que trata o caput do artigo anterior for inevitável, as estratégias de controle de contaminação (ECC), baseadas nos princípios de GRQ, devem ser aplicadas.

Seção V

Instalações

Art.25. A contaminação cruzada deve ser evitada para todos os produtos, por meio do projeto e operação apropriados nas instalações de fabricação.

§1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

§2º Os princípios de GRQ devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

Art. 26. Pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para as operações de fabricação e embalagem, dependendo do nível de risco apresentado por alguns PTA e materiais envolvidos na produção, de forma a controlar esses riscos.

Art. 27. A fabricação de PTA que apresente riscos que não possam ser controlados adequadamente por medidas operacionais e/ou técnicas deve ser realizada em áreas segregadas.

Art. 28. A produção simultânea de dois (2) ou mais tipos de PTA ou lotes diferentes do mesmo produto, na mesma área, é permitida desde que o controle operacional e/ou técnico sejam adequados, quando justificado pelos princípios de GRQ aplicados em toda a sequência das etapas de fabricação.

§1º O uso de mais de um isolador fechado ou outros sistemas fechados na mesma sala e ao mesmo tempo é aceitável, desde que sejam tomadas medidas de mitigação de riscos apropriadas para evitar contaminação cruzada ou misturas de materiais.

§2º No caso em que múltiplos isoladores são utilizados para processar diferentes vetores virais dentro de uma mesma sala, é necessário garantir que haja exaustão de ar de 100% da sala e das instalações, sem recirculação, e em situações em que haja produção simultânea de vetores virais, deve-se providenciar um sistema de manuseio de resíduos fechado, separado e unidirecional.

§3º A possibilidade de utilizar mais de uma cabine de segurança biológica (CSB) na mesma sala só é aceitável se medidas técnicas e organizacionais eficazes forem implementadas para separar as atividades.

§4º A utilização simultânea de mais de uma CSB acarreta riscos adicionais e, portanto, deve-se demonstrar que as medidas implementadas são eficazes para evitar riscos à qualidade do produto e eventuais trocas e misturas, justificada com base nos princípios de GRQ.

§5º É permitido o uso de múltiplos sistemas fechados na mesma área desde que demonstrado um estado de vedação adequado.

Art. 29. As medidas e os procedimentos necessários para contenção de contaminação, para o meio ambiente e para operador, não devem entrar em conflito com aqueles para a qualidade do produto.

Art. 30. Precauções específicas devem ser tomadas no caso de atividades de fabricação envolvendo determinados vetores virais, tais como, vírus oncolíticos, vetores de replicação competente, as quais devem ser segregadas com base em estratégias de controle de contaminação (ECC) documentadas e nos princípios de GRQ.

§1º O fabricante deve justificar o nível de segregação exigido com base em estratégias de controle de contaminação (ECC) e pelos princípios do GRQ.

§2º Os resultados do processo de gestão de riscos devem determinar a necessidade e a extensão na qual as instalações e os equipamentos devem ser dedicados a um determinado produto.

§3º A incubação e/ou armazenamento simultâneo de vetores de replicação competentes, de produtos com vetores de replicação competentes ou de materiais ou produtos infectados, em conjunto com outros materiais ou produtos, não é aceitável.

Art. 31. As unidades de tratamento de ar devem ser projetadas, construídas e mantidas para minimizar o risco de contaminação cruzada entre diferentes áreas de fabricação e podem precisar ser dedicadas para uma determinada área.

§1º O uso de sistemas de ar de passagem única deve ser considerado com base nos princípios de GRQ.

§2º Se materiais tiverem que ser medidos ou pesados durante o processo de produção, pequenos estoques podem ser mantidos na área de produção por um período especificado, durante a fabricação do lote ou campanha, e com base em critérios definidos nos documentos da qualidade.

Art. 32. As áreas de pressão positiva devem ser usadas para processar produtos estéreis, mas a pressão negativa em áreas de manipulação de microrganismos críticos é aceitável por motivos de contenção.

Parágrafo único. Quando áreas de pressão negativa ou CSB são utilizados para processamento asséptico de materiais que representam algum risco, como patógenos, elas devem ser circundadas por uma zona limpa de pressão positiva de grau apropriado.

Art. 33. As cascatas de pressão devem ser claramente definidas e monitoradas continuamente com configurações de alarme adequadas, conforme definido no regulamento que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis.

Parágrafo Único. Nessas áreas, as medidas postas em prática para evitar a liberação de material no ambiente circundante não devem comprometer o nível de garantia de esterilidade do produto e vice-versa.

Art. 34. Os filtros de ventilação que estão diretamente ligados à esterilidade do produto, como aqueles que mantém a integridade de um sistema fechado, devem ser hidrofóbicos, monitorados durante o uso e validados para sua vida útil programada, baseando-se na realização de testes de integridade, em intervalos apropriados, com base nos princípios GRQ aplicáveis.

§1º Se o monitoramento de pressão ou teste de integridade não for tecnicamente viável para o sistema de filtro, as informações fornecidas pelo fornecedor dos filtros podem ser consideradas para aprovação.

§2º Os casos descritos no parágrafo anterior devem ser levados em consideração na ECC como um fator de risco adicional, especialmente para PTA de prazo de validade curto, onde os testes de qualidade microbiológica não estão disponíveis no momento da liberação do lote antes da administração do produto.

Art. 35. Os sistemas de drenagem devem ser projetados de forma a permitir efetiva neutralização e descontaminação dos efluentes, objetivando a minimização do risco de contaminação cruzada e contaminação ambiental.

Art. 36. O grau de controle ambiental para evitar contaminação por partículas e contaminação microbiana das instalações de produção deve ser adaptado ao tipo de produto e à etapa de produção, levando em consideração o nível potencial de contaminação dos materiais de partida e os riscos para o produto.

Art. 37. O programa de monitoramento ambiental microbiológico deve ser complementado pela inclusão de métodos para detectar a presença de microrganismos específicos como, por exemplo, organismo hospedeiro, leveduras, fungos filamentosos, anaeróbios, entre outros, conforme indicado pelos princípios de GRQ.

Art. 38. Na etapa de produção em sistemas abertos, com exposição do produto ao ambiente imediato da sala sem um subsequente processo de inativação microbiana (por exemplo, durante adições de suplemento, meio de cultivo, tampões), o ambiente deve apresentar condições adequadas de acordo com o regulamento que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis e demais regulamentos aplicáveis.

Parágrafo único. A manipulação asséptica a que se refere o caput do artigo deve ser realizada em ambiente de Grau A circundado por Grau B.

Art. 39. O programa de monitoramento ambiental deve incluir testes e monitoramento de partículas não viáveis, partículas viáveis e diferenciais de pressão do ar.

§1º Os locais de monitoramento devem ser determinados levando em consideração os princípios de GRQ.

§2º O número de amostras, volume e frequência de monitoramento, limites de alerta e limites de ação devem ser apropriados levando em consideração os princípios de GRQ.

§3º Os métodos de amostragem não devem representar risco de contaminação para as operações de fabricação.

§4º Quando for necessário o controle durante o processo, a temperatura e a umidade relativa devem ser monitoradas e todos os resultados do monitoramento ambiental devem ser avaliados.

Art. 40. Em circunstâncias excepcionais, quando o produto se destinar ao tratamento de uma condição com risco à vida, em que não existam opções terapêuticas alternativas e um ambiente de fabricação apropriado não for disponível, um ambiente menos rigoroso do que o especificado neste regulamento pode ser aceitável para produção em sistemas abertos, desde que tal condição seja previamente aprovada pela Anvisa, por meio da demonstração que há benefício ao paciente que supere o risco significativo criado pela fabricação em ambientes menos rigorosos.

Art. 41. Para produção em sistemas fechados, uma área de classificação inferior do que o Grau A em Grau B circundante pode ser aceitável com base no resultado de uma avaliação de GRQ.

§1º O nível adequado de classificação e monitoramento do ar deve ser determinado levando em consideração os riscos específicos, considerando a natureza do produto, o processo de fabricação e o equipamento utilizado.

§2º A GRQ deve ser utilizada para determinar se uma tecnologia suporta o monitoramento reduzido, em particular onde o monitoramento pode ser uma fonte de contaminação.

§3º Pode ser aceitável a fabricação de produtos em Grau C circundante quando o processamento for realizado utilizando-se kits estéreis de uso único e descartáveis, ou quando do uso de plataformas de fabricação automatizadas fechadas, ou quando da incubação em frascos, bolsas ou fermentadores fechados, desde que sejam adotadas as medidas para prevenir risco de contaminação microbiana e cruzada.

§4º Pode ser aceitável a fabricação de produtos em Grau D circundante, caso seja possível determinar que o sistema fechado permaneça íntegro durante todo o seu uso.

§5º Atenção especial deve ser dada caso os materiais sejam posteriormente transferidos para uma área limpa de grau superior.

§6º Os requisitos do regulamento que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis relativos ao sistema fechado devem ser considerados.

§7º Em circunstâncias excepcionais, é permitida a realização de etapa de fabricação em instalações que não estejam sob controle direto do fabricante ou do detentor do registro, desde que seja aprovada pela Anvisa com a demonstração de que o processo esteja validado e com as responsabilidades de cada parte definidas.

Seção VI

Dos Equipamentos

Art. 42. Os equipamentos utilizados na produção do PTA não devem representar um risco à qualidade do produto.

§1º As partes do equipamento que entram em contato com o produto não devem reagir, absorver ou ceder componentes ao produto, a ponto de afetar a sua qualidade ou segurança.

§2º Se forem utilizados sistemas de uso único, o fabricante deve verificar o impacto no produto das partículas extraíveis, lixiviáveis e insolúveis derivadas desse sistema, conforme regulamento que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis, sobre sistemas de uso único.

Art. 43. Quando necessário para minimizar o risco de contaminação cruzada, devem ser aplicadas restrições à movimentação dos equipamentos.

§1º O equipamento não deve ser movido de áreas de alto risco de contaminação para outras áreas, ou entre áreas de alto risco, a menos que devidamente justificado, e neste último caso, devem ser aplicadas medidas adequadas para mitigar, monitorar e controlar o risco de contaminação cruzada.

§2º O status de qualificação do equipamento movido também deve ser considerado.

§3º Se mesmo após as revisões técnicas ou da engenharia a realocação do equipamento for inevitável, o risco deve ser avaliado de acordo com os princípios de GRQ, mitigado e monitorado para garantir uma estratégia eficaz de controle de contaminação cruzada.

Art. 44. O equipamento utilizado durante o manuseio de organismos vivos e células, incluindo aqueles para amostragem, deve ser projetado para evitar qualquer contaminação durante o processamento.

Art. 45. A contenção primária deve ser projetada e testada periodicamente para garantir a prevenção dos vazamentos de agentes biológicos para o ambiente de trabalho imediato.

Art. 46. Os sistemas eletrônicos utilizados para apoiar o processo de fabricação do produto devem ser qualificados de acordo com os regulamentos que dispõem sobre as Boas Práticas de Fabricação de Sistemas Computadorizados utilizados na fabricação de medicamentos.

Art. 47. Quaisquer testes analíticos realizados em materiais ou amostras não empregados diretamente na produção, porém com informações que são utilizadas no processo de fabricação do produto de terapia avançada, por exemplo, o sequenciamento genético do paciente, devem ser validados

Parágrafo único. O equipamento analítico utilizado deve ser qualificado antes do uso.

Seção VII

Documentação

Subseção I

Especificações

Art. 48. Para garantia de nível apropriado de controle e supervisão, incluindo qualidade microbiológica, as especificações para materiais de partida e matérias-primas de PTA podem necessitar de documentação adicional sobre fonte, origem, cadeia de distribuição, método de fabricação e controles aplicados.

Art. 49. Alguns produtos podem exigir uma definição específica de quais materiais constituem um lote de fabricação.

Subseção II

Rastreabilidade

Art. 50. A rastreabilidade completa é necessária quando células ou tecidos humanos são utilizados, sendo aplicável a todas as matérias-primas, materiais de partida e quaisquer substâncias que entram em contato com estas células ou tecidos, desde o momento da coleta até a confirmação do recebimento dos PTA para uso, devendo-se manter a privacidade dos indivíduos, doadores e pacientes, e a confidencialidade das informações relacionadas à saúde.

Art. 51. Para os materiais de partida de origem biológica, devem ser mantidas informações sobre o estabelecimento fornecedor, a origem das células, tecidos, vírus ou, conforme o caso, a identificação da linhagem celular, banco de células mestre e lote semente.

Art. 52. Deve ser criado um sistema que possibilite o rastreamento bidirecional das células e tecidos empregados na fabricação dos PTA desde a doação, passando pela fabricação, até a entrega do produto acabado ao paciente.

Parágrafo único. O sistema a que se refere o caput pode ser manual ou informatizado e deve ser utilizado durante todo o ciclo de vida da fabricação, tanto de lotes de ensaios clínicos quanto de lotes comerciais.

Art. 53. Os registros de rastreabilidade devem ser mantidos como documentos auditáveis e inequivocamente vinculados ao registro do lote correspondente.

Art. 54. O sistema de armazenamento de dados rastreáveis deve garantir um fácil acesso no caso de uma reação adversa no paciente.

Art. 55. Os registros de rastreabilidade para qualquer PTA devem ser retidos por 30 anos após a data de validade do produto, a menos que especificado de outra forma pelo detentor do registro sanitário ou patrocinador, e autorizado pela ANVISA.

Parágrafo único. Os registros que tratam o caput deste artigo também se aplicam às informações que permitem a identificação do animal doador de células xenogênicas, quando estas são utilizadas como materiais de partida para PTA, a menos que seja especificado de outra forma no dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário de acordo com a legislação nacional vigente.

Art. 56. Cuidado especial deve ser aplicado para manter a rastreabilidade dos produtos alogênicos em casos que envolvam compatibilidade de doadores.

Art. 57. Aplicam-se os requisitos nacionais de Boas Práticas no Ciclo do Sangue e as diretrizes de Hemovigilância no que diz respeito à rastreabilidade e a notificação de eventos adversos quando sangue ou hemocomponentes são usados como materiais de partida e matéria-prima no processo de fabricação de PTA.

Art. 58. Quando tecidos ou células humanas, incluindo as células progenitoras hematopoiéticas, são utilizados como materiais de partida ou matéria-prima no processo de fabricação de PTA, devem-se cumprir os princípios de rastreabilidade estabelecidos nos regulamentos sobre as Boas Práticas em Células e Boas Práticas em Tecidos Humanos para uso terapêutico e pesquisa clínica, bem como as diretrizes de Biovigilância.

Seção VIII

Produção

Art. 59. Os PTA devem estar em conformidade com as regulamentações nacionais aplicáveis sobre a minimização do risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme transmissível (EET).

Art. 60. A segurança dos vetores virais de produto de terapia gênica (PTG) deve ser garantida por meio de sistemas que assegurem a qualidade dos materiais de partida e das matérias primas utilizadas durante o processo de produção, incluindo banco de células e estoques de sementes virais.

Art. 61. As condições e técnicas para manipulação, coleta e transferência de amostras envolvendo vetores virais de replicação competente ou materiais de doadores infectados devem prevenir a sua liberação ao ambiente.

Art. 62. Em todas as fases do processamento, os materiais e produtos devem ser protegidos contra contaminação microbiana e qualquer outro tipo de contaminação.

§1º Devem ser implementadas estratégias apropriadas de controle e monitoramento de contaminação, conforme descrito na Seção V do Capítulo II desta IN.

§2º Deve ser dada atenção especial ao risco de contaminação cruzada entre preparações de células de diferentes doadores e de doadores com diferentes marcadores positivos para as infecções transmissíveis.

Art. 63. O uso de antimicrobianos pode ser necessário para reduzir a carga biológica associada à obtenção de tecidos e células vivos, no entanto, seu uso não substitui a necessidade de fabricação asséptica.

§1º Quando antimicrobianos são utilizados, seu uso deve ser registrado e devem ser removidos o mais rápido possível, a menos que haja previsão da sua presença no produto acabado, conforme especificado no dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário.

§2º Deve-se garantir que os antimicrobianos não interfiram com nenhum teste de contaminação microbiana ou teste de esterilidade do produto.

Art. 64. Ao estabelecer um programa para operações de embalagem primária e secundária, atenção especial deve ser dada para minimizar o risco de contaminação cruzada, misturas ou substituições.

Art. 65. Os requisitos de esterilidade ou de baixa carga biológica devem ser cumpridos e estratégias de segregação devem ser aplicadas.

Art. 66. Se sistemas fechados forem usados para a produção de PTA, verificações devem ser realizadas para garantir que todas as peças do equipamento estejam conectadas de maneira correta para garantir a integridade do sistema.

§1º Atenção especial deve ser dada à aplicação dessas verificações a sistemas automatizados.

§2º A integridade do equipamento de uso único deve ser verificada com a frequência adequada antes do uso e potencialmente após o uso, considerando os testes realizados por fornecedores e com base nos princípios de GRQ.

§3º A integridade do equipamento deve ser verificada antes e depois da limpeza e esterilização.

Art. 67. Um sistema não é mais considerado fechado quando os materiais são adicionados ou retirados sem técnicas assépticas.

Art. 68. Uma estratégia de controle deve estar implementada para matrizes, suportes e equipamentos associados ao equipamento de cromatografia, quando este é usado na fabricação em campanha e em instalações multiprodutos.

§1º A reutilização da mesma matriz cromatográfica em diferentes estágios de processamento não é recomendada devido ao risco de contaminação por transferência.

§2º Qualquer reutilização desta matriz ou de outros materiais deve ser apoiada por dados de validação apropriados.

§3º Os critérios de aceitação, condições operacionais, métodos de regeneração, vida útil e métodos de higienização ou esterilização das colunas de cromatografia devem estar definidos.

Subseção I

Identificação

Art. 69. As etiquetas aplicadas aos recipientes, equipamentos ou instalações devem ter informações claras, bem definidas e no formato acordado pelo fabricante.

Parágrafo único. Cuidados devem ser tomados na preparação, impressão, armazenamento e aplicação de etiquetas e rótulos, incluindo qualquer texto determinado para paciente específico ou produto autólogo.

Art. 70. Produtos que contenham células ou tecidos humanos devem conter nos rótulos todas as informações relevantes necessárias ao fornecimento de rastreabilidade total.

Art. 71. No caso de produtos autólogos, o identificador único do doador/paciente e a declaração "somente para uso autólogo" devem ser indicados na embalagem externa ou, quando não houver embalagem externa, na embalagem primária.

Art. 72. Abordagens ou medidas alternativas de identificação serão permitidas, desde que o risco de administração errônea do produto seja adequadamente mitigado.

Parágrafo único. Para o PTA investigacional alvo de cegamento, o requisito de descrever "uso autólogo" pode ser substituído por um código de barras ou um mecanismo equivalente alternativo que garanta este cegamento e a segurança do paciente.

Subseção II

Conservação

Art. 73. Requisitos específicos em criopreservação como, por exemplo, taxa de variação de temperatura durante o congelamento ou descongelamento devem ser adequadamente avaliados.

§1º O tipo de câmara de armazenamento, o posicionamento e o processo de recuperação devem minimizar o risco de contaminação cruzada, manter a qualidade dos produtos e facilitar sua recuperação precisa.

§2º Devem existir procedimentos documentados para o manuseio e armazenamento seguros de produtos que apresentem marcadores laboratoriais de agentes patogênicos positivos ou reagentes.

Art. 74. A adequação do material de embalagem selecionado deve ser considerada.

§1º Devem ser verificadas a adesividade, a durabilidade e a legibilidade do texto impresso nos rótulos usados em embalagens armazenadas em temperaturas ultrabaixas (-60 °C ou menos).

§2º Uma abordagem holística deve ser implementada para minimizar o risco de comprometimento da integridade do fechamento do recipiente que pode ocorrer durante o armazenamento em temperaturas ultrabaixas.

§3º Dados baseados em evidências devem ser gerados para apoiar a seleção dos componentes apropriados da embalagem primária e a qualificação do processo de fechamento do recipiente.

Subseção III

Prevenção de Contaminação Cruzada na Produção

Art. 75. Deve ser utilizado um processo de GRQ, baseado em evidências, para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados, considerando os seguintes fatores:

I - os vetores utilizados e a possibilidade de ocorrência de vírus de replicação competente, incluindo diferentes níveis de riscos derivados do uso de vetores de replicação limitada, replicação deficiente, replicação condicional e replicação incompetente.

II- o projeto e o uso de instalações e equipamentos;

III - o fluxo de pessoal e material;

IV -os controles microbiológicos e de outros agentes adventícios;

V - as características dos materiais de partida, dos componentes ativos e das matérias-primas;

VI - as características do processo;

VII - as condições de sala limpa;

VIII - os processos de limpeza; e

IX - a capacidade analítica relativa aos limites relevantes estabelecidos a partir da avaliação dos produtos.

Art. 76. O resultado de GRQ deve ser a base para determinar o fluxo de trabalho do processo produtivo e até que ponto as instalações e equipamentos devem ser dedicados ou os sistemas de uso único devem ser utilizados para um produto específico.

§1º As determinações podem incluir a dedicação de peças específicas que entrem em contato com o produto ou a dedicação de toda a instalação fabril.

§2º Pode ser aceitável confinar as atividades de produção em área autônoma e segregada dentro de uma instalação multiprodutos, quando justificado.

§3º Os resultados devem ser analisados em conjunto com uma estratégia de controle de contaminação (ECC).

Art. 77. Os métodos usados para esterilização, desinfecção, remoção ou inativação viral devem ser validados.

Parágrafo único. Nos casos em que um processo de remoção ou inativação viral seja realizado durante a fabricação, devem ser tomadas medidas para evitar o risco de recontaminação.

Art. 78. Um plano de emergência para lidar com a liberação acidental de organismos viáveis deve ser implementado, abordando métodos e procedimentos de contenção, proteção de operadores, limpeza, descontaminação e retorno seguro ao uso.

Art. 79. Derramamentos acidentais, especialmente de organismos vivos, devem ser tratados com rapidez e segurança, e as medidas de descontaminação devem estar disponíveis para cada organismo ou grupos de organismos relacionados de acordo com o processo de GRQ.

Parágrafo único. As medidas de descontaminação devem ser validadas quanto à eficácia.

Art. 80. Se houver contaminação evidente por derramamentos ou aerossóis ou se um organismo potencialmente perigoso estiver envolvido, materiais de produção e controle, incluindo documentos em papel devem ser adequadamente desinfetados ou as informações devem ser transferidas para outros meios.

Parágrafo único. Uma avaliação do impacto sobre os produtos na área afetada também deve ser realizada.

Art. 81. Os riscos de contaminação cruzada devem ser avaliados considerando as características do produto bem como a possibilidade de esterilização e o processo de fabricação.

Parágrafo único. Para PTA que não podem ser esterilizados, qualquer processamento aberto deve ser conduzido assepticamente para minimizar a introdução de contaminantes.

Art. 82. Em todas as etapas de fabricação que podem levar à formação indesejada de aerossóis, medidas de mitigação adequadas devem ser implementadas para evitar contaminação cruzada, com precauções especiais ao trabalhar com materiais infecciosos.

Art. 83. Devem ser implementadas medidas adequadas para prevenir a contaminação cruzada frente aos riscos identificados, incluindo dentre outras medidas organizacionais:

I- instalações segregadas,

II - dedicação da instalação fabril ou uma área de produção autônoma em campanha (separação no tempo), seguida de processo de limpeza validada,

III - uso de "sistemas fechados" para processamento e para transferência de material ou produto entre equipamentos de processamento individual,

IV - uso de antecâmaras e cascata de pressão para confinar o contaminante potencial transportado pelo ar dentro de uma área especificada,

V - utilização de sistemas de uso único.

§1º Inclui-se como medida organizacional mencionadas no caput deste artigo:

I- dedicar certas partes do equipamento a um determinado tipo de produto com um perfil de risco específico,

II - manter vestimentas de proteção específicas nas áreas de processamento de produtos com alto risco de contaminação,

III- implementar medidas adequadas para o manuseio de resíduos, água de enxágue contaminada e roupas sujas,

IV - impor restrições à circulação de pessoal não autorizado.

§2º Inclui-se na adequação dos procedimentos de limpeza:

I - adaptar o procedimento de limpeza às características específicas do produto e do processo de fabricação;

II - determinar os procedimentos de limpeza e descontaminação, incluindo as suas frequências, baseado em avaliação de risco;

III - determinar, minimamente, os procedimentos de limpeza e descontaminação adequados entre cada lote; e

IV - validar todos os procedimentos de limpeza e descontaminação.

Subseção IV

Validação

Art. 84. Durante a validação do processo de fabricação devem ser implementadas estratégias para obter o máximo de conhecimento do processo produtivo, considerando a disponibilidade de quantidades limitadas de tecidos ou células.

Art. 85. Os estudos de validação devem ser conduzidos de acordo com os procedimentos definidos pelo fabricante e os resultados e conclusões devem ser registrados.

Art. 86. Para PTA investigacionais ou registrados, todos os processos assépticos e de esterilização, bem como a inativação ou remoção de vírus, devem ser validados e a eficácia dos métodos de desinfecção comprovada.

Art. 87. Os PTA investigacionais fabricados para ensaios clínicos exploratórios e aqueles em fase inicial (fase 1 e fase 1/2) devem ser validados proporcionalmente ao conhecimento e ao risco associado à respectiva fase de desenvolvimento.

Art. 88. Para todas as fases de estudos clínicos, os princípios delineados nas Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais devem ser aplicados.

Art. 89. As simulações do processo asséptico devem ser realizadas como parte da validação inicial e repetidas posteriormente a cada seis meses, de acordo com o regulamento que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis.

§1º No caso de produção eventual em que o intervalo entre a produção de dois (2) lotes for maior que seis (6) meses e menor que um ano, é aceitável que o teste de simulação do processo asséptico seja feito antes da fabricação do próximo lote, desde que os resultados do teste de simulação estejam disponíveis antes do início da produção.

Art. 90. Quaisquer desvios das abordagens anteriormente descritas para simulação de processos assépticos devem ser totalmente justificados pelos princípios de GRQ, considerando todos os aspectos da natureza do produto, qualidade do produto e segurança do paciente.

Art. 91. O uso de material substituto durante a validação do processo pode ser aceitável quando há escassez dos materiais de partida.

Parágrafo único. A representatividade do material de partida substituto deve ser avaliada, incluindo idade do doador, estado de saúde do doador, fonte anatômica, tipo de célula utilizada ou uso de células com número de passagem superior ao previsto nas especificações do produto.

Art. 92. Sempre que possível, deve-se complementar o uso de materiais substitutos com amostras dos materiais de partida reais, principalmente em aspectos chaves da fabricação.

Subseção V

Controles de diferentes tipos de materiais, incluindo componentes ativos

Art. 93. A rastreabilidade da cadeia de abastecimento de componentes ativos de PTA deve ser estabelecida.

Art. 94. Os riscos associados, desde os materiais de partida, componente ativo até o PTA final, devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente.

Art. 95. Devem ser aplicadas medidas adequadas para reduzir os riscos para a qualidade do componente ativo de PTA.

Art. 96. Os registros da cadeia de abastecimento e da rastreabilidade de cada componente ativo devem estar disponíveis e ser mantidos pelo fabricante do PTA.

Art. 97. Antes de configurar o processo de fabricação e sempre que uma mudança nas matérias-primas e nos excipientes for implementada, um processo de GRQ deve avaliar o risco de contaminação dos materiais relevantes, bem como seu impacto em todo o processo de fabricação e no produto resultante.

Parágrafo único. Medidas apropriadas devem ser postas em prática para reduzir os riscos à qualidade das matérias primas.

Art. 98. Todos os materiais que entram em contato direto com o PTA durante a fabricação e armazenamento devem ser de qualidade comprovada.

Parágrafo único. O risco de contaminação microbiológica deve ser também avaliado para sistemas de uso único.

Art. 99. Somente materiais que tenham sido liberados pelo controle de qualidade e que estejam dentro do prazo de validade ou de reteste devem ser utilizados.

§1º Quando os resultados dos testes necessários não estiverem disponíveis, pode ser permitido processar materiais antes que os resultados dos testes estejam disponíveis.

§2º O risco de se usar um material potencialmente inadequado e seu impacto potencial em outros lotes deve ser claramente descrito e avaliado de acordo com os princípios de GRQ.

§3º A liberação de um produto acabado está condicionada aos resultados satisfatórios desses testes.

Art. 100. Deve ser realizada uma qualificação regular dos fornecedores de todos os materiais para confirmar que estão em conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

§1º Se uma auditoria local precisar ser realizada nas instalações de um fabricante ou distribuidor, esta deve ser definida com base nos princípios de GRQ.

§2º As auditorias devem ser realizadas, obrigatoriamente, nos fornecedores de todos os materiais definidos como críticos para o processo de fabricação de acordo com seu Perfil de Risco do Produto (PRP).

Art. 101. A aplicação dos princípios de GRQ à cadeia de abastecimento total é uma parte crítica do processo para compreender os riscos à qualidade dos materiais.

§1º O detentor do registro sanitário deve definir o que constitui os componentes ativos do PTA, os materiais de partida, as matérias-primas e demais materiais, como sistemas de uso único, materiais de embalagem primária e quaisquer outros materiais em contato direto com o produto durante a fabricação, por meio do Perfil de Risco do Produto (PRP).

§2º O Perfil de Risco do Produto deve ser usado para justificar os níveis de controle que se aplicam a materiais individuais.

§3º Para estabelecer o Perfil de Risco do Produto deve-se previamente determinar o Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP)) e definir os Atributos Críticos da Qualidade (ACQ) e os Parâmetros Críticos do Processo (PCP) para o PTA.

Art. 102. Para cada material utilizado, os riscos relacionados à qualidade, à segurança e à função devem estar identificados, desde sua origem até sua incorporação no produto acabado, devendo-se considerar, dentre outros:

I - potencial de encefalopatia espongiforme transmissível;

II - potencial de contaminação viral;

III - potencial para contaminação microbiológica ou por endotoxina;

IV - potencial, em geral, para qualquer impureza originária das matérias-primas ou gerada como parte do processo;

V- garantia de esterilidade para materiais declarados estéreis;

VI - potencial para quaisquer impurezas introduzidas de outros processos, na ausência de equipamentos e/ou instalações dedicadas;

VII - controle ambiental e condições de armazenamento/transporte, incluindo gestão da cadeia de frio; quando couber, e

VIII - estabilidade.

§1º Com relação ao uso e a função de cada material, devem ser considerados:

I - a forma farmacêutica e o uso do produto que contenha o material;

II - a função do material na formulação do produto e, no caso de produto de terapia gênica, o impacto desse material na expressão gênica;

III - o grau em que a função do produto final depende do material avaliado e o quão provável este pode ser controlado adiante no processo de fabricação posteriormente no processo de fabricação;

IV - o tempo de preparo do material em relação ao tempo de administração do produto final;

V - a quantidade de material, principalmente as implicações referentes a um tamanho de lote pequeno de produto final;

VI - quaisquer defeitos ou adulterações fraudulentas na qualidade, em nível global ou local, relacionados ao material;

VII - o impacto conhecido ou potencial no ACQ e PCP do PTA; e

VIII - outros fatores conforme identificados ou conhecidos como relevantes para garantir a segurança do paciente.

§2º O perfil de risco deverá ser avaliado e documentado com base na avaliação descrita nos parágrafos anteriores e o resultado utilizado para determinar o PRP.

Art. 103. O fabricante deve estabelecer e documentar os elementos necessários para controlar e manter o Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP).

Art. 104. Uma vez que o PRP e as BPF apropriados tenham sido definidos, a revisão de risco contínua deve ser realizada por meio de mecanismos como:

I - o controle dos defeitos ligados aos lotes dos respectivos materiais recebidos;

II - o tipo e a gravidade de tais defeitos;

III - o monitoramento e a análise de tendências da qualidade do material;

IV- a observação de tendências em atributos de qualidade dos produtos;

V- as mudanças organizacionais, processuais, técnicas ou de processos observadas no fabricante do material.

Art. 105. O Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) deve orientar o fabricante sobre quais controles são importantes e quais podem ser descartados.

Art. 106. O fabricante deve ter uma estratégia de controle estabelecida que justifique o nível de testagem realizada para os materiais de partida recebidos.

Art. 107. Atenção especial deve ser dada para evitar contaminação e minimizar a variabilidade dos materiais.

Parágrafo único. As especificações relacionadas ao produto definem em qual estágio as substâncias e materiais podem ter um nível definido de biocarga ou necessitam ser estéreis.

Art.108. Para produtos onde a esterilização final não é possível e a capacidade de remoção de subprodutos microbianos é limitada, deve-se dar importância ao processo de fabricação asséptica e aos controles necessários para a qualidade dos materiais.

Art. 109. Quando o dossiê de desenvolvimento clínico ou registro sanitário permite um determinado tipo de contaminação e nível de biocarga, a estratégia de controle deve abordar os meios pelos quais estes parâmetros são mantidos dentro dos limites especificados.

Art. 110. A seleção, a qualificação, a aprovação e a manutenção de fornecedores de materiais de partida, matérias-primas e outros materiais que entram em contato direto com os produtos durante a fabricação e armazenamento, juntamente com sua aquisição e aceitação, devem ser documentados como parte do sistema da qualidade farmacêutica.

§1º O nível de supervisão deve ser proporcional aos riscos apresentados pelos materiais individuais, levando em consideração sua origem, processo de fabricação, complexidade da cadeia de suprimentos e o uso final do material no produto.

§2º As evidências que embasaram a aprovação de material de cada fornecedor e os procedimentos adotados devem ser mantidas.

§3º O pessoal envolvido nessas atividades deve ter um conhecimento atualizado dos fornecedores, da cadeia de abastecimento e dos riscos associados envolvidos.

§4º Sempre que possível, esses materiais devem ser adquiridos diretamente do fabricante ou de um fornecedor aprovado pelo fabricante.

Art. 111. Para materiais de partida de origem humana, o acordo entre o fabricante do PTA ou detentor do registro e o fornecedor, incluindo estabelecimentos de sangue, tecidos e células, deve conter disposições claras sobre transferência de informações entre as partes.

§1º Esta transferência de informações inclui resultados de testes realizados pelo fornecedor, dados de rastreabilidade e informação sobre a saúde de doadores disponíveis antes e após o fornecimento do material e que pode ter um impacto na qualidade ou segurança do PTA fabricado.

§2º O fabricante do PTA também deve fornecer informações relevantes referentes aos materiais biológicos dos doadores aos estabelecimentos fornecedores.

Art. 112. As regulamentações nacionais aplicáveis à doação e à coleta de sangue e componentes, células, incluindo, células progenitoras hematopoiéticas e tecidos humanos destinados a fabricação do PTA, precisam ser cumpridas.

Art. 113. Os requisitos de qualidade estabelecidos pelo fabricante no registro sanitário ou no dossiê de desenvolvimento clínico para materiais classificados como críticos durante o processo de GRQ, de acordo com o perfil PRP, devem ser discutidos e acordados com os fornecedores durante o ciclo de vida do produto.

Parágrafo único. Os aspectos apropriados da produção, dos testes e controles, incluindo manuseio, rotulagem, embalagem e requisitos de distribuição, reclamações, recolhimento e procedimentos de rejeição devem ser documentados em um acordo formal de qualidade.

Subseção VI

Sangue, Tecidos e Células Humanas utilizados como Materiais de Partida

Art. 114. Sangue, tecidos e células humanas utilizados como materiais de partida para PTA devem estar em conformidade com os regulamentos que dispõem sobre as Boas Práticas do Ciclo do Sangue, Boas Práticas de Tecidos e Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica.

§1º Os estabelecimentos responsáveis pelas atividades descritas no caput desse artigo devem estar regularizados junto ao órgão de vigilância sanitária competente nacional, e quando couber, internacional.

§2º Deve ser garantida a manutenção das condições assépticas dos processos relacionados às atividades descritas no caput deste artigo, desde a obtenção do material de partida até a fabricação e administração do PTA no paciente.

§3º Quando sangue, tecidos e células humanas são importados, estes devem atender a padrões nacionais equivalentes de qualidade, segurança, rastreabilidade e notificação de eventos adversos.

§4º Aos serviços de hemoterapia, Banco de Tecidos e Centros de Processamento Celular fornecedores de material de partida é permitida somente a manipulação mínima deste material.

§5º Sangue, tecidos e células devem ser liberados pelo responsável técnico do estabelecimento fornecedor, antes do envio para o fabricante do PTA.

§6º Os resultados dos testes de todos os tecidos/células fornecidos devem estar disponíveis ao fabricante do PTA para que este realize adequada segregação e armazenamento do material.

§7º Nos casos em que a fabricação do PTA deva ser iniciada antes da obtenção dos resultados de todos os testes de liberação do sangue, tecidos e células, esses materiais de partida podem ser enviados pelo serviço de hemoterapia, banco de tecidos ou pelo centro de processamento celular ao fabricante do PTA, desde que o fabricante do PTA demonstre que haja controles para evitar a contaminação cruzada com outros materiais de partida já liberados.

§8º O transporte de sangue, tecidos e células para o local de fabricação deve ser definido por meio de acordo firmado entre as partes responsáveis.

§9º Os locais de fabricação devem ter evidências documentais de conformidade com as condições de acondicionamento e transporte especificadas para sangue, tecidos e células.

§10 Os requisitos de rastreabilidade devem ser mantidos desde a origem ou doação até o paciente, e vice versa, incluindo materiais em contato com esses tecidos e células.

§11 A definição de tarefas e responsabilidades entre as partes deve constar em acordo técnico.

Subseção VII

Sistema de lote de sementes e banco de células

Art. 115. Um sistema de lotes de sementes virais/banco de células mestre e de trabalho são recomendados se a produção de PTA alogênico envolver cultura celular ou propagação em embriões e animais, com a finalidade de prevenir a transferência indesejável de propriedades, decorrentes de subculturas repetidas ou múltiplas gerações.

Art. 116. O número de gerações (duplicações e passagens) entre o lote semente ou banco de células, o componente ativo e o produto acabado deve ser consistente com as especificações do dossiê de desenvolvimento clínico ou registro sanitário aprovado.

Art. 117. Como parte da gestão do ciclo de vida do produto, o estabelecimento de lotes semente e bancos de células deve ser realizado em circunstâncias comprovadamente apropriadas de BPF, devendo incluir um ambiente devidamente controlado para proteger o lote semente, o banco de células e o pessoal que os manuseia.

§1º Durante o estabelecimento do lote semente e do banco de células, nenhum outro material vivo ou infeccioso deve ser manuseado simultaneamente na mesma área ou pelas mesmas pessoas.

§2º Para todos os estágios anteriores ao estabelecimento do lote semente mestre ou geração do banco de células, os princípios de BPF podem ser aplicados.

§3º A documentação deve estar disponível para fins de manutenção da rastreabilidade, incluindo informações relacionadas aos componentes empregados durante o desenvolvimento que tenham potencial impacto na qualidade e segurança do produto.

Art.118. Após o estabelecimento dos bancos de células mestre e de trabalho e dos lotes semente mestre e de trabalho, procedimentos de quarentena e liberação devem ser seguidos, incluindo a caracterização e os testes adequados para contaminantes.

Parágrafo único. A contínua adequação para uso deve ser demonstrada também pela consistência das características e da qualidade dos sucessivos lotes do produto final.

Art.119. Evidências da estabilidade e recuperação dos lotes semente e bancos de células devem ser documentadas e os registros mantidos de forma a permitir a realização de avaliação crítica dos resultados e suas tendências.

Art. 120. Os lotes de sementes e bancos de células devem ser armazenados e utilizados de forma a minimizar os riscos de contaminação ou alteração.

Art. 121. As medidas de controle, baseadas em GRQ, para o armazenamento de diferentes sementes virais e/ou células na mesma área ou equipamento devem evitar trocas ou misturas levando em consideração a natureza infecciosa dos materiais para evitar contaminação cruzada.

Art. 122. Considerando PTA à base de células, o número de alíquotas celulares obtido após a expansão celular pode não abranger todo o ciclo de vida do produto, assim, mudanças no armazenamento das células devem ser abordadas, no dossiê de registro ou de ensaio clínico, e serem baseadas por um protocolo de validação e comparabilidade, uma vez que a variabilidade entre doadores pode mudar o produto.

Art. 123. Os recipientes de armazenamento de bancos de células e lotes de semente viral devem ser selados, claramente rotulados e mantidos em temperatura apropriada e controlada.

§1º Um inventário de estoque desses bancos e lotes semente deve ser mantido.

§2º A temperatura de armazenamento deve ser monitorada continuamente, com a frequência baseada nos princípios de GRQ.

§3º Quando utilizado, o nível de nitrogênio líquido deverá ser monitorado continuamente.

§4º O desvio dos limites estabelecidos e as ações corretivas e preventivas tomadas devem ser registradas.

Art. 124. É recomendável a divisão dos estoques e o seu armazenamento em locais diferentes, a fim de minimizar os riscos de perda total, e os controles em tais locais devem fornecer as garantias já descritas nesta seção.

Parágrafo único. Uma vez que os recipientes sejam removidos do sistema de gerenciamento de lote semente ou do banco de células, esses recipientes não devem ser devolvidos ao estoque.

Seção IX

Controle de Qualidade

Subseção I

Geral

Art. 125. Os testes de controle em processo devem ser realizados em estágios apropriados da produção para controlar as condições que são determinantes para a qualidade do produto acabado.

Art. 126. A pessoa responsável pelo controle de qualidade deve assumir a responsabilidade pelo controle do componente ativo, matérias-primas, materiais de partida, materiais de embalagem primária e qualquer outro material que entre em contato direto com o produto durante a fabricação, bem como produtos para saúde (dispositivos médicos) utilizados em PTA, além de controlar a qualidade em todos os estágios de fabricação.

Parágrafo único. No caso de produtos autólogos ou produtos alogênicos para os quais a compatibilidade do doador - receptor seja requerida, deve-se verificar a correspondência entre a origem do material de partida e o receptor (paciente).

Art. 127. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos dos quais são retiradas.

§1º Outras amostras também podem ser retiradas para monitorar a parte que representa o pior caso de um processo.

§2º O plano de amostragem utilizado deve ser devidamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.

§3º Certos tipos de células podem estar disponíveis em quantidades limitadas e, quando permitido, estratégias de adaptação de testes e de retenção de amostras devem ser desenvolvidas e documentadas.

Art. 128. Os recipientes para amostra devem conter uma etiqueta que indique o conteúdo, o número do lote, a data de amostragem e a identificação dos recipientes dos quais as amostras foram retiradas.

§1º Esses recipientes devem ser gerenciados de maneira a minimizar o risco de trocas e proteger as amostras de condições adversas de armazenamento.

§2º Quando os recipientes forem muito pequenos, o uso de códigos de barras, ou outros meios que permitam o acesso a essas informações, devem ser considerados.

Art. 129. Em conformidade ao regulamento de Boas Práticas de Fabricação aplicável deve ser coletada uma amostra de referência de um lote de material de partida, matérias-primas, material de embalagem e produto acabado.

Art. 130. Como princípio geral, uma amostra de referência deve ser de tamanho suficiente para permitir a realização dos controles analíticos completos do lote previstos no dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário, pelo menos duas vezes.

§1º No caso de um processo contínuo, onde o componente ativo de PTA será imediatamente transformado em produto final, apenas uma amostra de referência do PTA final precisa ser retirada.

Art. 131. Amostras dos materiais de partida devem ser mantidas por dois (2) anos após a liberação do lote.

§1º A não manutenção de amostras de referência das células e tecidos utilizados como materiais de partida pode ser justificada, no caso de PTA autólogos e PTA alogênicos em cenário de doador compatível, devido à escassez desses materiais.

§2º Em casos em que a escassez dos materiais de partida é uma preocupação, a estratégia de amostragem pode ser adaptada, com base na avaliação de risco, e medidas de mitigação apropriadas devem ser implementadas.

§3º Para os casos em que o material de partida é um sistema de banco de células estabelecido, não há necessidade de manter frascos de banco de células especificamente para fins de amostras de referência.

Art. 132. Deve ser mantida uma amostra de retenção para cada lote do produto final já embalado por pelo menos um (01) ano após a data de validade do produto.

§1º No caso de produtos autólogos ou alogênicos, em um cenário de doador compatível, uma amostra de retenção pode não ser viável visto que a unidade produzida constitui o que deve ser administrado no paciente.

§2º Quando não for possível manter uma amostra de retenção, fotografias ou cópias do rótulo são aceitáveis para inclusão nos registros do lote.

Art. 133. Períodos de retenção de amostras mais curtos podem ser justificados com base na estabilidade e vida útil do produto.

§1º O período de retenção das amostras de materiais de partida, componente ativo e produto intermediário deve ser adaptado à estabilidade e ao prazo de validade do produto final e, portanto, períodos mais curtos podem ser justificados.

§2º Em casos de vida útil curta, o fabricante deve considerar se a retenção da amostra em condições que prolongam a vida útil é representativa para a finalidade pretendida.

§3º O material celular criopreservado pode ser inadequado para a realização de ensaios de caracterização, mas pode ser utilizado na realização de ensaios de esterilidade ou ensaios de segurança viral.

§4º Quando a criopreservação de uma amostra é considerada inadequada para a finalidade pretendida, o fabricante deve considerar abordagens alternativas que sejam cientificamente justificadas.

Subseção II

Programa de Estabilidade de acompanhamento

Art. 134. A metodologia adotada no programa de estabilidade de acompanhamento pode diferir da abordagem inicial de estabilidade apresentada no dossiê de registro, desde que seja devidamente justificada e documentada.

§1º Os estudos de estabilidade do produto reconstituído ou descongelado são realizados durante o desenvolvimento do produto e não precisam ser monitorados continuamente.

§2º O uso de materiais substitutos derivados de voluntários saudáveis ou abordagens alternativas cientificamente robustas pode ser aceitável, nos casos de produto autólogo ou alogênico de doador compatível, nos quais o lote inteiro precisa ser administrado ao paciente.

Subseção III

Liberação

Art. 135. Os PTA só devem ser liberados para uso ou fornecimento após a avaliação de lote pela Pessoa Delegada.

§1º As especificações de liberação do lote não se limitam aos resultados analíticos, devendo a Pessoa Delegada avaliar a qualidade de cada lote considerando também registros do processamento, resultados de monitoramento ambiental, monitoramento de parâmetros de processo e todos os desvios de procedimentos e protocolos padrão.

§2º Até que um lote seja certificado, ele deve permanecer no local de fabricação ou ser enviado em quarentena para outro local que tenha sido previamente qualificado pelo detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico.

§3º O lote em quarentena deve ser controlado de forma adequada dentro do sistema de qualidade do fabricante, do detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico.

§4º Um produto acabado que não atende às especificações de liberação não deve ser administrado a um paciente, a menos que justificado.

Subseção IV

Liberação Excepcional de Produtos fora das Especificações

Art. 136. A administração de um produto fora de especificação pode ser realizada em circunstâncias excepcionais, desde que o PTA seja destinado a uma condição de risco à vida e sem tratamento terapêutico alternativo disponível.

§1º Nos casos referidos no caput do artigo, em que o produto não cumpre as especificações de liberação, a responsabilidade e a decisão pelo tratamento do paciente são exclusivamente do médico assistente (diretamente responsável pelo tratamento) e estão além do âmbito desta normativa.

§2º O detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico no Brasil deve considerar as seguintes disposições ao disponibilizar um produto fora das especificações:

I - A documentação fornecida ao médico assistente deve descrever claramente que o lote fabricado não atendeu às especificações de liberação e quais os parâmetros não foram atendidos;

II - O médico assistente deve solicitar o uso do produto por escrito ao detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico por meio de justificativa racional baseada em avaliação clínica de riscos e benefícios;

III - Ao responder a uma solicitação do médico assistente, o detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico deve fornecer sua avaliação dos riscos do uso de produto fora da especificação;

IV - O médico assistente deve assegurar assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pelo paciente ou seu responsável legal, com as devidas informações que o produto não cumpre com as especificações de liberação, em contexto de avaliação clínica de benefícios e riscos;

V- O detentor do registro sanitário ou patrocinador do ensaio clínico no Brasil deve comunicar o fornecimento do produto à Anvisa, de acordo com suas responsabilidades e obrigações previamente definidas.

Art. 137. Os resultados fora da especificação devem ser completamente investigados e ações corretivas e preventivas relevantes devem ser tomadas para prevenir a sua recorrência.

Parágrafo único. É vedada a comercialização de produtos de terapias avançadas liberados fora das especificações.

Subseção V

Liberação de Produtos com prazo de validade curto

Art. 138. A realização de certificação de lote de produtos com prazo de validade curto antes da conclusão de todo o controle de qualidade é admitida quando os cronogramas de testes não permitirem que o produto seja entregue em tempo oportuno ao paciente, desde que autorizado pela Anvisa no dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário.

Art. 139. Para PTA com prazo de validade curto em que os testes analíticos estabelecidos podem não permitir a certificação do lote antes da administração do produto, devem ser considerados métodos alternativos para obtenção de dados equivalentes, como métodos microbiológicos rápidos.

Art. 140. Devem ser implementadas estratégias de controle adequadas com base na compreensão aprimorada do desempenho do produto e do processo, e levando em consideração os controles e atributos dos materiais de partida, matérias-primas e intermediários.

Art. 141. O procedimento para certificação do lote deve fornecer descrição exata e detalhada de toda a liberação, incluindo as responsabilidades dos diferentes funcionários envolvidos na avaliação da produção e dos dados analíticos.

Art. 142. O procedimento para certificação de lote e liberação de PTA de prazo de validade curto pode ser realizado em duas ou mais etapas:

I - Avaliação, pelas pessoas designadas, dos registros do processamento do lote, dos resultados do monitoramento ambiental e de todos os desvios dos procedimentos e protocolos padrão, assim como dos resultados analíticos disponíveis para revisão, em preparação para a certificação inicial pela Pessoa Delegada.

II - Avaliação dos testes analíticos finais e demais informações disponíveis para certificação final do lote pela Pessoa Delegada.

Art. 143. O aumento da confiança na validação do processo deve ser considerado como um dado de apoio para a liberação do lote na ausência de um painel de resultados analíticos completos, mesmo no caso de PTA investigacional.

Art. 144. Deve ser realizada avaliação contínua da efetividade do sistema de qualidade farmacêutica, o que inclui a manutenção de registros que permitam a avaliação de tendências.

Subseção VI

Processo de liberação de lotes em casos de fabricação descentralizada/ point-of-care

Art. 145. Em circunstâncias excepcionais, quando devidamente autorizado pela Anvisa e de acordo com o dossiê de desenvolvimento clínico ou de registro sanitário, a fabricação do PTA pode ocorrer em locais próximos ao paciente, de forma descentralizada.

§1º Os locais de fabricação central e satélites do componente ativo e produto final requerem certificados de boas práticas de fabricação.

§2º Não se considera fabricação descentralizada a manipulação de material de partida, bem como reconstituições, ajustes de dose ou diluições do produto final para administração em pacientes.

Art. 146. O processo de certificação e liberação do lote deve garantir que cada lote liberado em qualquer um dos locais de fabricação, centrais ou satélites, foi fabricado com qualidade controlada de acordo com os requisitos aprovados pela autoridade sanitária.

Parágrafo único. As etapas do processo de certificação e de liberação do lote devem ser claramente documentadas em procedimento operacional padrão.

Art. 147. Deve ser designado local central responsável pela supervisão dos demais locais de fabricação.

Art. 148. Durante o ciclo de vida do produto, o local de fabricação central responsável deve:

I - Designar uma Pessoa Delegada para certificação e liberação de lotes;

II- Garantir que os envolvidos na certificação do lote e no processo de liberação sejam adequadamente qualificados e treinados para suas tarefas;

III - Realizar auditorias para avaliar a conformidade com o processo de certificação e liberação do lote, conforme descrito em procedimento padrão;

IV - Garantir que haja acordo técnico, por escrito, entre o local de fabricação central responsável e os locais satélites de fabricação descentralizados, estabelecendo as responsabilidades de cada parte;

V - Garantir que haja acordos por escrito para reportar tempestivamente desvios de qualidade e não conformidades ao local de fabricação central;

VI- Garantir que haja acordos por escrito para assegurar a investigação de desvios e a identificação de suas causas raízes, além da implementação de medidas corretivas e preventivas, caso apropriado; e

VII - Assegurar que haja acordos escritos para garantir que desvios sejam aprovados, após avaliação do impacto na qualidade, segurança e eficácia, com o envolvimento da Pessoa Delegada, conforme apropriado.

Art. 149. A Pessoa Delegada é a responsável final pela certificação do lote, devendo estabelecer mecanismos para confiar nos dados e nas informações que são transmitidos a ela por pessoal qualificado e treinado, nos locais descentralizados.

Parágrafo único. Em situações excepcionais, nos locais descentralizados, a Pessoa Delegada pode transferir a liberação do lote a pessoal treinado e qualificado, desde que sejam atendidas as seguintes condições:

I - Haja um algoritmo detalhado que determine os casos em que o produto possa ser liberado no local descentralizado, sem a aprovação prévia da Pessoa Delegada, incluindo desvios que não requerem a intervenção dessa Pessoa, se possível, essa etapa pode ser realizada por um sistema computadorizado validado.

II - A Pessoa Delegada revise todas as liberações que ocorrerem nos locais de fabricação descentralizados, dentro de um prazo devidamente justificado, para confirmar a adequação das liberações realizadas, incluindo:

- a) se os sítios de fabricação local podem continuar a realizar liberações;
- b) se algum produto necessita ser recolhido ou um alerta de produto precisar ser emitido
- c) se algum procedimento de liberação ou acordo técnico precisa ser modificado e se o produto foi liberado sem a autorização da Pessoa Delegada, quando esta é requerida.

Seção X

Atividades Terceirizadas

Art. 150. A coleta de materiais de partida e a realização de testes especializados, tais como teste de cariótipo, sequenciamento de DNA, dentre outros, podem ser terceirizados para empresas não certificadas em BPF, desde que os critérios descritos nos parágrafos deste artigo sejam atendidos.

§1º Deve existir uma fundamentação técnico-científica para a necessidade de tal terceirização e uma justificativa no sistema de qualidade;

§2º O contratante deve assumir a responsabilidade de garantir que o contratado demonstre um nível apropriado de atendimento às Boas Práticas de Fabricação, proporcional à criticidade do produto, e as atividades devem ser realizadas conforme os princípios de GRQ;

§3º Devem ser realizadas qualificações ou validações adequadas para demonstrar que as atividades e os testes conduzidos são apropriados para a finalidade pretendida, garantindo a qualidade do produto fabricado.

Seção XI

Reclamações e Recolhimento do Produto

Art. 151. Se informações adicionais sobre a saúde do doador, humano ou animal, forem disponibilizadas após a obtenção do material de partida, podendo afetar a qualidade do produto e a saúde do doador, deve ser realizada procedimentos de retrovigilância, envolvendo análise dos riscos e da necessidade de adoção de medidas corretivas ou preventivas.

Art. 152. Outras ações de redução de risco, além do recolhimento do produto, podem ser consideradas para gerenciar os riscos apresentados por desvios de qualidade, como o fornecimento de informações adequadas aos profissionais de saúde que podem ser importantes para produtos de lote único, ou produtos em que a interrupção do tratamento do paciente apresenta um risco mais elevado do que o uso continuado do produto recolhido.

§1º Nesses casos, o fabricante/detentor do registro sanitário deve fornecer informações ao médico assistente e à Anvisa.

§2º As notificações de desvios de qualidade (queixas técnicas) devem seguir regulamento que dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de medicamentos, de comunicação da implementação da ação de recolhimento de medicamentos às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores.

§3º As notificações de eventos adversos e outras notificações de farmacovigilância também devem ser enviadas, conforme regulamento que dispõe sobre Farmacovigilância.

Art. 153. Para testar a robustez do procedimento de recolhimento ou de notificação ao profissional de saúde deve-se considerar a possibilidade de realizar ações simuladas tanto para os procedimentos de recolhimento quanto para os de fornecimento de informações aos profissionais da saúde.

§1º Essas ações simuladas devem se estender tanto para situações dentro do horário de trabalho quanto para situações fora deste horário.

§2º A frequência do recolhimento simulado ou fornecimento simulado de informações apropriadas aos profissionais de saúde deve ser justificada pelo fabricante, considerando fatores como o estágio de desenvolvimento do produto e a complexidade do fornecimento.

§3º Para produtos registrados na Anvisa, uma frequência anual é recomendada, a menos que justificado de outra forma.

CAPÍTULO III

ORIENTAÇÕES ESPECÍFICAS POR TIPO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

Seção I

Produtos de Origem Animal

Art. 154. Esta seção se aplica aos materiais de origem animal, incluindo materiais de estabelecimentos como abatedouros.

§1º Os controles baseados nos princípios de GRQ precisam ser aplicados nas cadeias de suprimentos, considerando outras normas nacionais e internacionais aplicáveis, além dos requisitos apropriados das monografias farmacopeicas, incluindo a necessidade de testes específicos em estágios bem definidos.

§2º Deve estar disponível documentação para demonstrar a rastreabilidade da cadeia de suprimentos, com funções e responsabilidades dos atores envolvidos, incluindo um mapa de processo suficientemente detalhado e atualizado.

Art. 155. Programas de monitoramento devem ser implementados para doenças animais de interesse à saúde humana.

§1º Relatórios de fontes confiáveis sobre a prevalência nacional de doenças, avaliação dos fatores de risco e a mitigação devem ser considerados, devendo incluir dados da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE, Office International des Epizooties).

§2º Informações sobre os programas de monitoramento e controle de saúde em nível nacional e local devem complementar os relatórios.

§3º Programas de monitoramento e controle de saúde em nível local devem incluir as fontes de onde os animais são retirados (por exemplo, fazendas ou confinamentos) e as medidas de controle durante o transporte para os abatedouros.

Art. 156. As medidas de controle para materiais de partida e matérias-primas em estabelecimentos como abatedouros devem incluir elementos apropriados do Sistema de Gerenciamento da Qualidade, a fim de assegurar um nível satisfatório de treinamento dos operadores e rastreabilidade, controle e consistência de materiais.

§1º Essas medidas podem ser baseadas em outras fontes, além das recomendações de BPF deste Guia e demais normais, mas devem fornecer níveis equivalentes de controle.

§2º Devem ser levados em consideração os relatórios dos órgãos nacionais que verificam o cumprimento dos requisitos da legislação veterinária e fitossanitária.

Art. 157. Devem ser estabelecidas medidas de controle de materiais de partida e matérias-primas para prevenir intervenções que afetem a qualidade dos materiais ou, pelo menos, para fornecer evidências dessas atividades, ao longo da cadeia de produção e fornecimentos.

§1º Essas medidas incluem a movimentação de material entre os diversos locais e etapas de fabricação.

§2º Os detalhes desses arranjos devem estar previstos no sistema de rastreabilidade e quaisquer violações devem ser registradas, investigadas e tratadas.

Art. 158. Auditorias regulares no fornecedor da matéria-prima ou do material de partida devem ser realizadas para verificar o atendimento aos controles estabelecidos para os materiais, nos diferentes estágios de fabricação.

§1º Os desvios devem ser investigados com a profundidade adequada à sua criticidade e documentação completa desta investigação deve estar disponível.

§2º Procedimentos também devem ser adotados para garantir que ações corretivas e preventivas eficazes sejam adotadas.

Art. 159. Células, tecidos e órgãos destinados à fabricação de PTA à base de células xenogênicas devem ser obtidos apenas de animais criados em cativeiro especificamente para esta finalidade.

§1º Não devem ser utilizados, em nenhuma circunstância, células, tecidos e órgãos de animais selvagens e de abatedouros, assim como tecidos de animais fundadores.

§2º O estado de saúde dos animais deve ser monitorado e documentado.

Seção II

Produtos de Terapia Gênica (PTG)

Art. 160. As determinações desta seção se aplicam a todos os produtos de terapia gênica.

Art. 161. A fabricação e o controle de qualidade de PTG devem ser realizados considerando uma abordagem de risco em relação à segurança dos operadores, do meio ambiente e do paciente, além disso, a classe de risco biológico dos materiais envolvidos deve ser considerada para a aplicação dos controles necessários.

Art. 162. Uma descrição da produção de vetores virais e não virais, ácidos nucleicos e células geneticamente modificadas deve estar disponível com detalhes suficientes para garantir a rastreabilidade desde o material de partida até o produto final.

Art. 163. Na transferência de genes ex vivo para células receptoras, os requerimentos de rastreabilidade devem ser observados, juntamente com a necessidade de uma definição clara de lote, desde a fonte das células até a embalagem do produto final

§1º Para produtos que utilizam meios não biológicos para fornecimento do gene, suas propriedades físico-químicas devem ser documentadas e testadas.

§2º Embora o vetor usado para a manipulação da célula não faça parte do produto final, todos os processos iniciais na fabricação de vetores virais, como projeto, construção, fabricação do plasmídeo, bem como estabelecimento de bancos de células, são considerados críticos e sua qualidade deve estar sob controle.

§3º Os vetores utilizados em PTG são considerados componentes ativos para fins dessa Instrução Normativa, passíveis de certificação de boas práticas de fabricação.

Art. 164. Se a fabricação dos vetores virais for terceirizada, o fabricante do PTA deve avaliar o risco apresentado pelo vetor para a qualidade e segurança do produto e, assim, selecionar um fornecedor de vetores adequado que seja capaz de cumprir os padrões de BPF exigidos.

Subseção I

Fabricação de plasmídeos sob os princípios de Boas Práticas de Fabricação

Art. 165. Os elementos aplicáveis das Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos podem ser considerados para a fabricação de plasmídeos.

Art. 166. Os fabricantes de plasmídeos devem ter um sistema de gestão da qualidade que lhes permita garantir a qualidade dos materiais de partida, levando em consideração os riscos relevantes para a qualidade, segurança e eficácia do produto acabado.

Art. 167. O fabricante do PTA é responsável pela qualidade apropriada dos plasmídeos usados como materiais de partida.

§1º O fabricante do PTA deve aplicar o GRQ para avaliar o risco apresentado pelo plasmídeo à segurança e qualidade do PTA, justificando quais requisitos da qualidade são aplicáveis para garantir um processo de fabricação bem definido e controlado.

§2º Padrões de qualidade suficientes devem ser aplicados para a fabricação de plasmídeos usados para o estabelecimento de vetores ou estágios iniciais de PTG a base de RNAm.

§3º Se a fabricação do plasmídeo é terceirizada, o fabricante do PTA deve avaliar o risco apresentado pelo plasmídeo para a qualidade e segurança do PTA e então selecionar um fornecedor adequado que atenda aos princípios de BPF exigidos pelas normas nacionais.

Art. 168. Para produtos que possam ser esterilizados por filtração, as disposições sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis podem ser aplicáveis, a empresa deve justificar a extensão dessa aplicabilidade utilizando GRQ.

Parágrafo único. Na hipótese de não ser possível a aplicação estabelecida no caput, as disposições sobre fabricação asséptica devem ser seguidas.

Art. 169. As seções desta IN e da norma de BPF de Insumos Farmacêuticos Ativos que sejam relevantes para o produto devem estar estabelecidas no acordo entre o fabricante do PTA e o fabricante do plasmídeo e devem cobrir aspectos como gerenciamento de qualidade, documentação, matérias-primas, bancos de células, fabricação e testes de controle, armazenamento e distribuição.

§1º O fabricante do plasmídeo deve fazer parte do programa de qualificação de fornecedor do fabricante do PTA.

§2º O nível de supervisão e a realização de testes adicionais pelo fabricante de PTA deve ser proporcional aos riscos apresentados pelos materiais individuais.

Seção III

Produtos de Terapia Celular Avançada de origem Humana ou Xenogênica, Produtos de Engenharia Tecidual e PTA Combinados

Art. 170. Na fabricação de produtos envolvendo células humanas ou xenogênicas, deve-se dar atenção especial aos requisitos de rastreabilidade e a definição de lote.

Art. 171. Fontes de produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, suportes, matrizes e outras substâncias que já são registradas como medicamentos ou dispositivos médicos devem ser utilizados se estiverem disponíveis.

Art. 172. Durante o ciclo de vida do produto, em que dispositivos, incluindo aqueles customizados, são incorporados como parte do produto, um acordo de qualidade apropriado deve ser realizado, entre o fabricante e os fornecedores do dispositivo, para assegurar a consistência da qualidade deste dispositivo.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 173. Concede-se o prazo de até 2 (dois) anos após a vigência desta norma para que os produtores de produto de terapia avançada investigacional se adequem por completo às exigências aplicáveis.

Art. 174. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 175. A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 505, de 27 de maio de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 103, de 2 de junho de 2021, Seção 1, pág. 119, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 8º Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto de terapia avançada devem cumprir com as Boas Práticas de Fabricação, conforme disposto na Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas." (NR)

"Art.23.....

I-.....

.....

e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes (EET), conforme determinações da Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações;" (NR).

" Art. 37. A produção de produto de terapia avançada não passível de registro deve cumprir integralmente com o disposto na Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas." (NR)

Art. 176. A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 506, de 27 de maio de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 101, de 31 de maio de 2021, Seção 1, pág. 132, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 7º....

.....

V - assegurar que o produto de terapia avançada investigacional a ser disponibilizado esteja de acordo com a Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas." (NR)

"Art.30....

.....

IV -

.....

g) documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes (EET), conforme determinações da Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações;"

"Art. 62. A Anvisa pode realizar inspeções em Boas de Fabricação de Produtos de Terapias Avançadas na produção do produto de terapia avançada investigacional, a fim de verificar as informações constantes do DDCTA ou do DSCTA, bem como de assegurar o cumprimento da Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas " (NR)

"Art. 64. O acondicionamento, a embalagem, a documentação e o transporte do material biológico a ser utilizado em ensaio clínico com produto de terapia avançada investigacional devem ser realizados de modo a garantir e

manter a integridade desses produtos, em recipiente apropriado e exclusivo para a finalidade de exportação e importação, na temperatura adequada, e devidamente identificado, de acordo com as Resoluções de Diretoria Colegiada - RDC nº 504, de 27 de maio de 2021, e Instrução Normativa - IN nº 270 de 13 de dezembro de 2023, ou suas atualizações e demais normativas relacionadas." (NR)

Art. 65. Qualquer material de origem humana, obtido no Brasil, utilizado na produção de produto de terapia avançada investigacional deve ser obtido gratuitamente, por doação livre, espontânea e informada." (NR)

Art. 177. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 12 de fevereiro de 2024.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente