

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 36, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, resolve:

CAPÍTULO I
DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS
Seção I
Do objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Insumos e Medicamentos Biológicos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de insumos e medicamentos biológicos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e às Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Seção II
Da abrangência

Art. 2º Esta instrução normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de insumos e medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos experimentais.

Parágrafo único. As boas práticas de fabricação de produtos de terapias avançadas (ATMP) não fazem parte do escopo dessa normativa.

Art. 3º Para medicamentos biológicos estéreis, a fabricação do insumo farmacêutico ativo deve seguir as disposições descritas nas Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos até o ponto imediatamente antes de se tornarem estéreis, e as disposições descritas nas Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos nas etapas subsequentes de fabricação.

Art. 4º O Anexo apresenta a abrangência das Boas Práticas de Fabricação na produção de medicamentos biológicos.

§1ºA tabela do Anexo é apenas ilustrativa e não pretende descrever o escopo exato.

§2ºO nível de BPF aumenta em detalhamento, das etapas iniciais às finais na fabricação de substâncias biológicas, porém os princípios de BPF devem sempre ser respeitados.

§3ºA inclusão de algumas etapas iniciais da fabricação dentro do escopo das BPF não implica necessariamente que essas etapas sejam rotineiramente sujeitas à inspeção pelas autoridades sanitárias.

Seção III
Das definições

Art. 5º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I -adjuvante: substância química ou biológica que aumenta a resposta imune contra um antígeno;

II - alergoides: alérgenos quimicamente modificados para reduzir a reatividade da IgE;

III -ancoragem: veículo de entrega, apoio ou matriz que pode fornecer a estrutura ou facilitar a migração, ligação ou transporte de células e/ou moléculas bioativas;

IV -anticorpo: proteína produzida pelos linfócitos B que se liga a antígenos específicos. Os anticorpos podem ser divididos em 2 tipos principais com base nas principais diferenças no seu método de fabricação;

V -anticorpos monoclonais (MAb) - população homogênea de anticorpos obtida a partir de um único clone de linfócitos ou por tecnologia recombinante e que se ligam a um único epítipo;

VI -anticorpos policlonais - derivados de uma série de clones de linfócitos, produzidos em humanos e animais produzidos em resposta aos epítopos na maioria das moléculas "não self";

VII - antígenos: substâncias capazes de induzir respostas imunes específicas, tais como toxinas, proteínas externas, bactérias, células de tecidos;

VIII -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;

IX -Banco de Células Mestre (BCM): alíquota de um pool homogêneo de células, geralmente preparado a partir do clone celular selecionado sob condições definidas, dispensado em múltiplos recipientes e armazenado em condições definidas. O BCM é usado para derivar todos os bancos de células de trabalho;

X -Banco Transgênico de Trabalho: conforme banco de células de trabalho (BCT), mas para vegetais ou animais transgênicos;

XI -Banco Transgênico Mestre: conforme banco de células mestre (BCM), mas para vegetais ou animais transgênicos;

XII -Bancos de Células de Trabalho (BCT): pool homogêneo de micro-organismos ou células que são distribuídos uniformemente em um número de recipientes derivados de um BCM e que são armazenados de forma a garantir a estabilidade e a prontidão para o uso na produção;

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

XIV -células alimentadoras: células usadas em co-cultivo para manter as células-tronco pluripotentes. Para a cultura de células estaminais embrionárias humanas, as camadas alimentadoras típicas incluem fibroblastos embrionários de camundongo (FEC) ou fibroblastos embrionários humanos que foram tratados para impedir que se dividam;

XV -células somáticas: células, com exceção das células reprodutivas (linha germinativa), que constituem o corpo de um humano ou animal. Estas células podem ser autólogas (do paciente), alogênicas (de outro ser humano) ou xenogênicas (de animais), células vivas somáticas, que foram manipuladas ou alteradas ex vivo, para serem administradas em humanos com o fim de se obter efeitos terapêuticos, diagnósticos ou preventivos;

XVI -contenção: ação de confinar um agente biológico ou outra substância dentro de um espaço definido;

XVII -contenção primária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente de trabalho imediato. Envolve o uso de recipientes fechados ou cabines de segurança biológica, juntamente com procedimentos operacionais seguros;

XVIII -contenção secundária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente externo ou para outras áreas de trabalho. 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. Em muitos casos, isso pode aumentar a eficácia da contenção primária;

XIX -ex vivo: procedimentos realizados em tecidos ou células fora do corpo para retornar a ele;

XX - fabricação em campanha: fabricação de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência e num determinado período, seguidos da execução completa de medidas de controle definidas antes da fabricação de outro produto. Os produtos não são fabricados ao mesmo tempo, mas podem ser fabricados no mesmo equipamento;

XXI -gene: sequência de DNA que codifica uma (ou mais) proteína(s);

XXII - hapteno: molécula de baixo peso molecular que não é antigênica, a menos que conjugada a uma molécula "carreadora";

XXIII -hibridoma: linhagem celular imortalizada que segrega anticorpos (monoclonais) desejados e é tipicamente derivada da fusão de linfócitos B com células tumorais;

XXIV -in vivo: procedimentos realizados em organismos vivos;

XXV -instalação de múltiplos produtos: instalação que fabrica, simultaneamente ou em modo de campanha, uma gama de diferentes substâncias e produtos medicinais biológicos e dentro da qual a(s) sequência(s) de equipamentos podem, ou não, ser dedicados a substâncias ou produtos específicos;

XXVI -liberação deliberada: liberação deliberada no meio ambiente de organismos geneticamente modificados;

XXVII -material isento de agentes patogênicos especificados (SPF): materiais de origem animal (ex: galinhas, embriões ou culturas celulares) utilizados para a produção ou controle de qualidade de medicamentos biológicos derivados de grupos (ex: bandos ou manadas) de animais isentos de agentes patogênicos específicos (SPF). Tais bandos ou rebanhos são definidos como animais compartilhando um ambiente comum e tendo seus próprios cuidadores, que não têm contato com grupos não SPF;

XXVIII -método de atualização (Look-back): procedimento documentado para rastrear substâncias medicinais biológicas ou produtos que podem ser adversamente afetados pelo uso ou incorporação de materiais de origem animal ou humana quando estes são reprovados nos testes de liberação devido à presença de agente(s) contaminante(s) ou quando as condições indesejáveis se tornarem aparentes no animal de origem ou humano;

XXIX -monossese (axênica): cultura de um único organismo que não está contaminado com nenhum outro;

XXX -nível de biossegurança (NBS): condições de contenção necessárias para manusear com segurança organismos de diferentes níveis de periculosidade, do NBS1 (risco mais baixo, menos suscetíveis de causar doenças humanas) a NBS4 (maior risco, causando doenças graves e com a probabilidade de disseminação e ausência de profilaxia ou tratamento eficazes);

XXXI -organismo geneticamente modificado (OGM): alude a um 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;

XXXII -plasmídeo: um plasmídeo é um fragmento de DNA normalmente presente em uma célula bacteriana como uma entidade circular, separada do cromossomo celular; ele pode ser modificado por técnicas de biologia molecular, purificado da célula bacteriana e usado para transferir seu DNA para outra célula;

XXXIII -responsável técnico (RT): profissional reconhecido pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

XXXIV -sementes de vírus de trabalho (WVS): como o BCT, mas em relação aos vírus;

XXXV -sementes de vírus mestre (MVS): como o BCM, mas em relação aos vírus;

XXXVI -sistema fechado: quando uma droga ou produto não é exposto ao ambiente imediato da sala durante a fabricação;

XXXVII -transgênico: organismo que contém um gene estranho em sua composição genética normal para a expressão de materiais farmacêuticos biológicos;

XXXVIII -uso contido: operação em que organismos geneticamente modificados são cultivados, armazenados, usados, transportados, destruídos ou eliminados e para os quais são usadas barreiras (físicas/químicas/biológicas) para limitar seu contato com a população em geral e com o meio ambiente;

XXXIX - zoonose: doenças de origem animal que podem ser transmitidas para humanos.

CAPÍTULO II
DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 6º A fabricação de medicamentos biológicos envolve certas considerações específicas decorrentes da natureza dos produtos e dos processos.

Parágrafo único. As formas como os medicamentos biológicos são fabricados, controlados e administrados tornam necessárias algumas precauções especiais.

Art. 7º Em certos casos, outra legislação ou regulamentação pode ser aplicável às matérias-primas para produtos biológicos.

§1ºEstão estabelecidos pela legislação nacional regras para o controle de tecidos e células utilizados como material de partida para produtos farmacêuticos, doação, coleta, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição.

§2ºQuando o sangue humano ou os seus componentes são utilizados como insumos para produtos biológicos, a legislação nacional estabelece os requisitos técnicos para a seleção de doadores, coleta, análise, processamento, armazenamento e distribuição.

§3ºA fabricação e o controle de microrganismos geneticamente modificados devem cumprir os requisitos locais e nacionais:

I - a contenção apropriada deve ser estabelecida e mantida em instalações onde qualquer microrganismo geneticamente modificado é tratado;

II - recomendações devem ser obtidas de acordo com a legislação nacional para estabelecer e manter o nível de segurança biológica adequada, incluindo medidas para evitar a contaminação cruzada;

III - não deve haver conflitos com os requisitos do BPF.

§4ºA contenção adequada deve ser estabelecida e mantida em instalações onde sejam manipulados microrganismos geneticamente modificados, a fim de se estabelecer e manter o nível de biossegurança apropriado, incluindo medidas para prevenir a contaminação cruzada.

Art. 8º A fabricação de substâncias e medicamentos biológicos envolve processos e materiais biológicos, tais como o cultivo de células ou a extração de material de organismos vivos, ao contrário dos medicamentos convencionais, que são fabricados usando técnicas químicas e físicas altamente consistentes.

§1ºOs processos biológicos apresentam variabilidade inerente, de modo que a extensão e a natureza dos subprodutos podem oscilar.

§2ºOs princípios de Gerenciamento de Risco de Qualidade (GRQ) são particularmente importantes para esta classe de medicamentos e devem ser utilizados para desenvolver a estratégia de controle em todas as etapas de fabricação, minimizando a variabilidade e reduzindo a possibilidade de contaminação e contaminação cruzada.

Art. 9º Uma vez que os materiais e as condições utilizadas nos processos de cultivo são projetados para favorecer o crescimento de células específicas e microrganismos, existe risco de contaminantes microbianos estranhos também crescerem.

§1ºAlguns produtos não possuem capacidade para resistir às técnicas de purificação, particularmente aquelas concebidas para inativar ou remover contaminantes virais aventícios.

§2ºOs processos, equipamentos, instalações, utilidades, condições de preparação e adição de tampões e reagentes, amostragem e treinamento dos operadores devem minimizar a possibilidade de contaminação.

Art. 10. A fabricação deve ser consistente com as especificações definidas no registro do produto ou autorização para ensaio clínico, incluindo o número de gerações (duplicações, passagens) entre o lote semente ou banco de células.

Art. 11. As especificações relacionadas ao produto definirão se, e em que estágio, substâncias e materiais podem ter um nível definido de biocarga ou precisam ser estéreis.

§1ºPara materiais biológicos que não podem ser esterilizados (por exemplo, por filtração), a fabricação deve ser conduzida assepticamente com vistas a minimizar a introdução de contaminantes.

§2ºA aplicação de controles e monitoramento ambiental apropriados e, sempre que possível, sistemas de limpeza e esterilização in situ, juntamente com o uso de sistemas fechados, pode reduzir significativamente o risco de contaminação acidental e contaminação cruzada.

Art. 12. O controle de qualidade de medicamentos biológicos normalmente envolve técnicas analíticas biológicas, que costumam apresentar uma variabilidade maior do que as determinações físico-químicas.

