



FORTALECIMENTO DAS FUNÇÕES REGULATÓRIAS PARA A FISCALIZAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS EM CÉLULAS E TECIDOS PARA FINS TERAPÊUTICOS

Marilia Rodrigues Mendes Takao
Especialista em Regulação
Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e
Produtos de Terapias Avançadas

Glaucia Karime Braga
Consultora Individual
Contrato OPAS CON22-00010463

2023





gkb@qualitaspharma.com.br

Glauca Karime Braga é Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo, Pedagoga pela Universidade Federal de São Carlos e Especialista em Saúde Pública pela Universidade Paulista.

Possui 20 anos de experiência em indústria farmacêutica na área de Garantia da Qualidade. Em 2012/2013 foi Cientista Visitante na United States Pharmacopeia e desde 2015 é membro do Comitê de Especialistas em Capítulos Gerais - Embalagem e Distribuição da United States Pharmacopeia sendo co-chair da revisão do Capítulo Geral <1079> sobre Riscos e Estratégias de Mitigação de Riscos no Armazenamento e Transporte de Medicamentos e é Chair do Subcomitê para elaboração de um Capítulo Geral sobre Qualificação de Fornecedores.

Conhecendo a consultora Dra. Glauca Karime Braga

Nos últimos 7 anos tem ministrado cursos e palestras para reguladores, com destaque para os fiscais de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, do Instituto de Saúde Pública do Chile bem como reguladores dos países membro do bloco econômico APEC.

Possui 13 anos de experiência docente. Atualmente é Coordenadora de Curso de Pós-Graduação lato sensu em Gestão da Qualidade e Auditoria na Cadeia de Suprimentos Farmacêutica, uma parceria do CSA Educacional e PUC-GO e é Diretora na QUALITASPHARMA, uma empresa de serviços em treinamentos, auditoria e consultoria na área de gestão da qualidade e gerenciamento de risco. Consultora individual OPAS para o TR ANVISA.



Contexto

Os Bancos de Células e Tecidos referem-se aos:

- Centros de processamento celular: laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário;
- Bancos de tecidos oculares;
- Bancos de tecidos musculoesqueléticos;
- Bancos de pele;
- Bancos de tecidos cardiovasculares;
- Centros de reprodução humana assistida; e
- Bancos que processam mais de um tipo de células ou de tecidos dentre os citados e outros.

- Cerca de 400 estabelecimentos distribuídos no Brasil
- As ações de Vigilância Sanitária junto aos Bancos de Células e Tecidos é realizada pelos órgãos de Vigilância Sanitária locais (Visas)
- A Anvisa, representada pela Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GSTCO/DIRE2), promove meios para garantir a qualidade dos produtos e nos padrões requeridos pelos regulamentos técnicos.



Contexto

Meio para garantir a qualidade dos produtos e nos padrões requeridos pelos regulamentos técnicos.



Dentre as ações utilizadas para este fim, a **inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas em Células e Tecidos** nos estabelecimentos que atuam nessa área é sabidamente **uma das principais formas de intervenção no âmbito da vigilância sanitária.**

O que é necessário?



- **Inspetores treinados, capacitados**
- **Existência de ferramentas que facilitem a atuação do inspetor sanitário**

O que se deseja com isso?



- Alinhamento
 - Qualidade
 - Eficácia
- do processo de inspeção sanitária



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 508, DE 27 DE MAIO DE 2021

Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.

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. 53, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 26 de maio de 2021, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I
DISPOSIÇÕES INICIAIS
Seção I
Objetivo

Art. 1º Esta Resolução estabelece as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica.

Art. 2º As Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e em pesquisa clínica compreendem os requisitos técnico-sanitários mínimos relacionados ao ciclo produtivo de células e Produtos de Terapias Avançadas, com vistas à segurança e à qualidade destes produtos.

Parágrafo único. Células ou Produtos de Terapias Avançadas que não atendam ao disposto nesta Resolução são desqualificados para Uso Terapêutico e em pesquisa clínica.

Seção II

RDC 508/2021

Roteiro com Criticidades e Roteiro Comentado

1. REVISÃO DE ROTEIRO DE INSPEÇÃO SANITÁRIA EM CENTROS DE PROCESSAMENTO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTIICAS (CPC-CPH) COM CRITICIDADES

2. REVISÃO DA VERSÃO COMENTADA DO ROTEIRO DE INSPEÇÃO SANITÁRIA EM CENTROS DE PROCESSAMENTO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTIICAS



RDC 508/2021

Roteiro com Criticidades e Roteiro Comentado

Maior criticidade - III

- Procedimentos de processos críticos e controle de documentação (geração e distribuição)
- Pontos críticos de controle, como etapas de conferência na recepção e expedição, etapas de aprovação de doador, etapas de controle de qualidade para liberação
- Todas as calibrações, qualificações e validações
- Aspectos relacionados à identificação, rastreabilidade e integridade
- Requisitos que aumentam a capacidade de detecção de perigos
- Gestão de Mudança ou investigação de desvios, reclamações, devoluções, recolhimentos ou ações corretivas e preventivas
- Regularidade sanitária (licenças, autorizações, cadastros e registros) de produtos (todas as categorias) e estabelecimentos

Produto 1. REVISÃO DE
ROTEIRO DE INSPEÇÃO
SANITÁRIA EM CENTROS DE
PROCESSAMENTO DE
CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOÉTICAS (CPC-CPH)
COM **CRITICIDADES**



RDC 508/2021

Roteiro com Criticidades e Roteiro Comentado

Produto 2. REVISÃO DA
VERSÃO COMENTADA
DO ROTEIRO DE
INSPEÇÃO SANITÁRIA
EM CENTROS DE
PROCESSAMENTO DE
CÉLULAS
PROGENITORAS
HEMATOPOÉTICAS

Módulo I: SISTEMA DE GESTÃO E GARANTIA DA QUALIDADE

Item	RDC 508/2021	Criticidade
Política da Qualidade, Manual da Qualidade, Regimento Interno		
1. Descrição do item inspecionado Evidências O que deve ser verificado para constatar conformidade ou não conformidade Considerandos <i>Aspectos teóricos e conceituais referentes a determinado assunto</i>	Artigo, parágrafo, inciso	I, II ou III

ESTE ROTEIRO DE INSPEÇÃO SANITÁRIA COMENTADO POSSUI CARÁTER SUGESTIVO E NÃO NORMATIVO. PORTANTO, O SEU USO OU APLICAÇÃO NÃO É DE CARÁTER COMPULSÓRIO PELO INSPETOR SANITÁRIO. METODOLOGIAS DE INSPEÇÃO SANITÁRIA OU OUTRAS FORMAS DE VERIFICAÇÃO OU AUDITORIA, DIFERENTES DAS DESCRITAS NESTA PUBLICAÇÃO, PODEM ESTAR EM CONDIÇÕES DE RESPONDER AOS PRINCÍPIOS DE INSPEÇÃO COM FOCO EM BOAS PRÁTICAS EM CÉLULAS, DE MODO A AVALIAR O CORRETO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS LEGAIS APLICÁVEIS.



Células e Tecidos Guia de Inspeção



- Publicada 1ª. Edição em 2017
- Contém 23 capítulos divididos em 3 partes
- Parte 1 – A inspeção sanitária
- Parte 2 – A Garantia da Qualidade
- Parte 3 – As atividades em Bancos de Células e Tecidos



Células e Tecidos Guia de Inspeção

Parte 1 - Inspeção sanitária em bancos de células e tecidos

Produto 3. Documento técnico contendo atualização e aprimoramento dos Capítulos de 1 a 4 do Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos, 1ª. Edição, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ano de 2017,

- Capítulo 1 – Vocabulário de inspeção, competências e comportamento do inspetor sanitário
- Capítulo 2 – Planejamento e preparação
- Capítulo 3 – Reunião inicial entre a equipe inspetora e o estabelecimento
- Capítulo 4 - Relatório de Inspeção e Reunião de Encerramento



Células e Tecidos Guia de Inspeção

Parte 2 – Garantia da Qualidade

- Capítulo 5 – Sistema de Gestão da Qualidade, as Boas Práticas e o Gerenciamento de Risco à Qualidade
- Capítulo 6 – Gestão de Pessoal
- Capítulo 7 – Gestão de documentos, registros e a importância da rastreabilidade
- Capítulo 8 - Validação, qualificação e calibração
- Capítulo 9 – Infraestrutura física e gestão de equipamentos
- Capítulo 10 – Sistema de tratamento de ar
- Capítulo 11 – Dispositivos médicos (materiais, produtos para diagnóstico de uso in vitro e outros produtos para a saúde)
- Capítulo 12 - Biossegurança e higiene
- Capítulo 13 – Terceirização de atividades
- Capítulo 14 – Gestão de não conformidades

Produto 4. Documento técnico contendo atualização e aprimoramento dos Capítulos de 5 a 14 do Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos, 1ª. Edição, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ano de 2017,



Células e Tecidos Guia de Inspeção

Parte 3 – Atividades em Bancos de Células e Tecidos

Produto 5. Documento técnico contendo atualização e aprimoramento dos Capítulos de 15 a 23 do Guia de Inspeção em Bancos de Células e Tecidos, 1ª. Edição, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ano de 2017,

- Capítulo 15 – Avaliação dos doadores de células e tecidos
- Capítulo 16 – Coleta e retirada de células e tecidos
- Capítulo 17 – Embalagem e rotulagem
- Capítulo 18 - Transporte
- Capítulo 19 – Recepção
- Capítulo 20 – Processamento de Células e Tecidos
- Capítulo 21 – Armazenamento
- Capítulo 22 - Liberação e Disponibilização
- Capítulo 23 – Limpeza e Desinfecção de superfícies em bancos de células e tecidos



Pontos de Destaque Referências sobre Auditoria/Inspeção

NORMA
BRASILEIRA

ABNT NBR
ISO
19011

Terceira edição
20.12.2018

Versão corrigida
14.05.2019

Diretrizes para auditoria de sistemas de gestão

Guidelines for auditing management systems



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Sistema de gestão que dirige e controla as atividades de uma organização, no que diz respeito à qualidade. Contém a Garantia da Qualidade, que é um conjunto de ações organizadas adotadas com o objetivo de garantir que as células disponibilizadas possuam a qualidade requerida para seu uso terapêutico

Sistema de Gestão da Qualidade

Boas Práticas em Células e Tecidos Humanos para uso Terapêutico

Parte da Garantia da Qualidade que assegura que as células e os tecidos sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido



Sistema de Gerenciamento de Risco

Processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento



Pontos de destaque

Referências sobre o Gerenciamento de Risco à Qualidade



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT
Q9(R1)

Final version
Adopted on 18 January 2023

Printed on: Wed May 18 2022, 04:11:57 PM(EST) Official Status: Currently Official on 18-May-2022 DocId: 1_GUID-5EE764A5-0531-405E-9475-5D0D11E0921C_5_en-US
Printed by: Glauca Braga Official Date: Official as of 01-Feb-2021 Document Type: GENERAL CHAPTER @2022 USPC
DOI Ref: gu80q DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99798_05_01

1

<1079> RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

1. INTRODUCTION
2. SCOPE
3. RISK-BASED APPROACH TO THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS
4. RISK MITIGATION CATEGORIES AS QMS ELEMENTS
 - 4.1 Documentation and Procedures
 - 4.2 Training
 - 4.3 Resources for Storage, Transportation, and Personnel
 - 4.4 Qualification and Validation

GLOSSARY
ADDITIONAL SOURCES OF INFORMATION

1. INTRODUCTION

Proper storage and transportation of finished drug products are critical activities in an integrated supply chain. These finished drug products include but are not limited to temperature-sensitive small molecules, vaccines, biologics, biotechnological products, radiopharmaceuticals, and combination products. With the globalization of the pharmaceutical industry, various individuals and organizations from locations around the world can come into contact with the finished drug product. The storage and transportation processes for a drug product may involve complex movements with differences in documentation, handling requirements, and communication between the various entities throughout the supply chain.

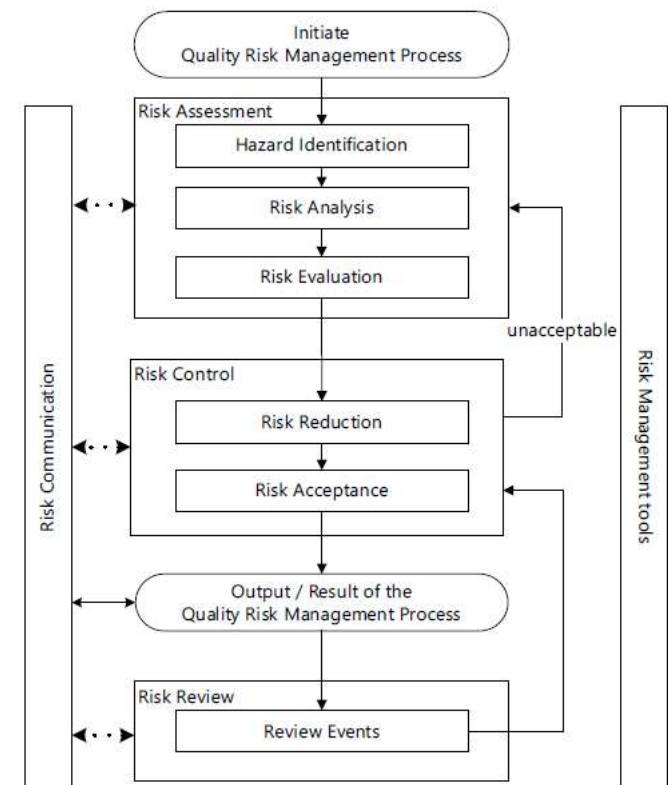
Environmental controls play a key role in maintaining drug safety, quality, and efficacy. Temperature is one of the most important parameters to control. Drugs must be stored and transported according to predetermined conditions (e.g., temperature) as supported by stability data. Temperature excursions outside of their respective labeled storage conditions, for brief periods, may be acceptable provided that stability data and scientific/technical justification exist, demonstrating that product safety, quality, and efficacy is not affected.

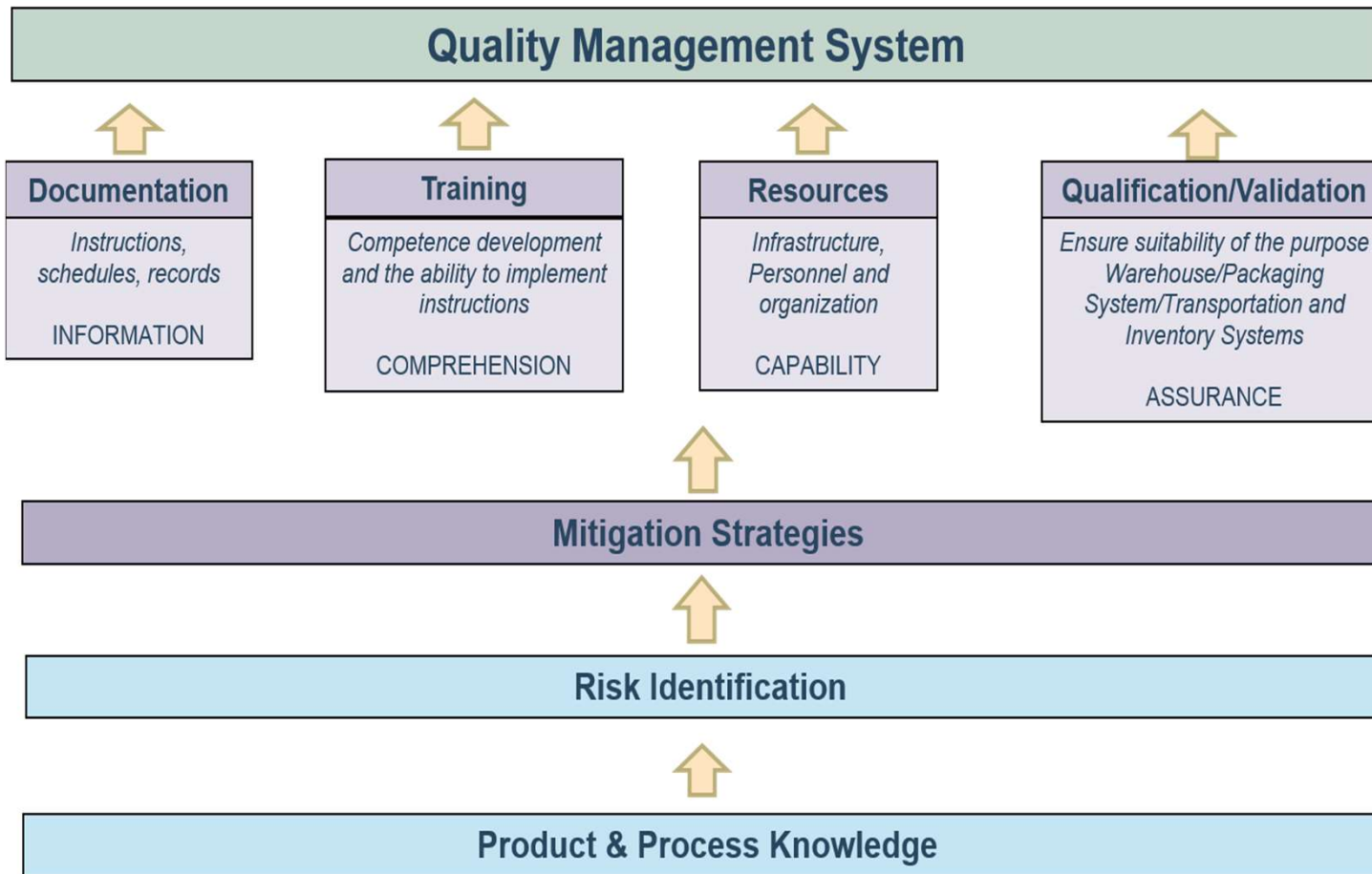
To maintain the original quality, every party involved in the storage and transportation of a finished product should have an



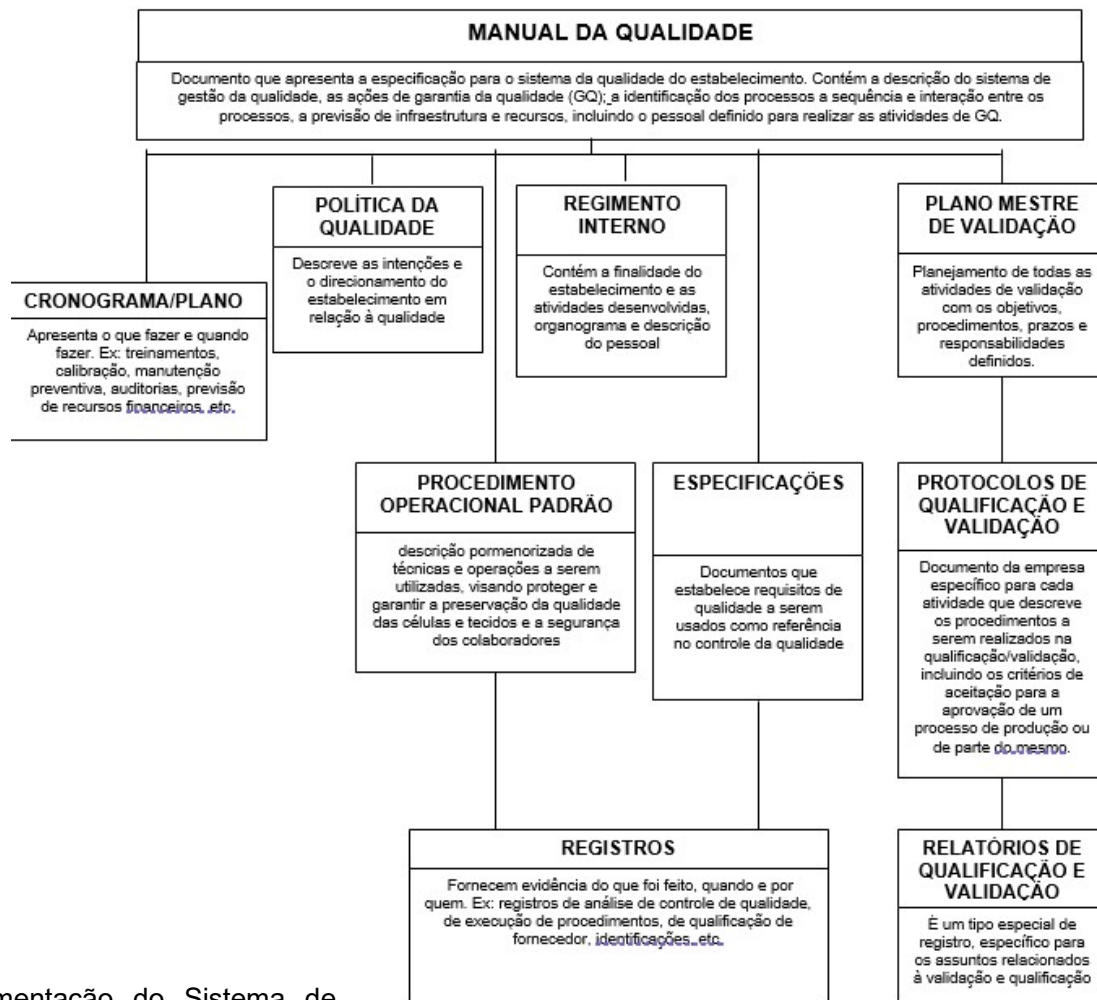
Pontos de destaque ICH Q9 (R1) Gerenciamento de Risco à Qualidade

1. O que pode dar errado?
2. Qual a chance de ocorrer? (Probabilidade)
3. Qual é o impacto? (Severidade)
4. Podemos detectar? (Detectabilidade)
5. Como podemos mitigar?





BRAGA, G.K. **Quality Management as a Foundation for Good Distribution Practices Compliance.** USP-APEC-RHSC Center of Excellence for Product
UNITED STATES PHARMACOPEIA. <1079> **Risks and Mitigation Strategies for the Storage and Transportation of Finished Drug Products**



Modelo de estrutura de documentação do Sistema de Gestão da Qualidade (Braga, 2009 modificado)



Considerações Finais

- Espera-se que os recursos aqui apresentados possam ser ferramentas que facilitem o trabalho do inspetor sanitário, bem como auxiliem no seu treinamento e capacitação.
- Da mesma forma, o próprio setor regulado pode fazer bom uso de tais recursos, a fim de desenvolverem seus processos e sistema de gestão da qualidade que estejam em conformidade com os regulamentos técnicos.
- E, por fim, espera-se que o fortalecimento das ações de vigilância resulte na garantia de qualidade e segurança das células e tecidos com finalidade terapêutica.



Obrigada!

Em caso de dúvidas

sangue.tecidos@anvisa.gov.br

Ou nos canais de atendimento da Anvisa

http://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br