

VAC 10 - Proposta de revisão da RDC 69 8/12/2014, para a produção de vacina de febre amarela de subunidade utilizando plataforma vegetal

Rosane Cuber Guimarães^{1*}; Marcos da Silva Freire¹; Antônio Eugenio Castro Cardoso de Almeida¹.

¹Bio-Manguinhos / Fiocruz.

Introdução:

Embora progressos significativos tenham sido feitos em plataforma vegetal, a produção comercial de proteínas farmacêuticas foi impedida, até recentemente, pela ausência de um quadro regulamentar coerente. Legislações desenvolvidas em conjunto pelo Departamento Americano de Agricultura (USDA) e a Agência Regulatória Americana (FDA) em 2002/2003, são flexíveis em termos das plataformas envolvidas e da interpretação de guias de BPF. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) baseou em 2009 as suas diretrizes em modelos existentes para células de mamíferos, o que é ineficiente quando aplicado a plantas transgênicas. Uma nova diretriz para estudos clínicos foi publicada em 2012, na União Européia, estipulando que todos os produtos biofarmacêuticos destinados a estudos clínicos de fase I devem ser fabricados de acordo com as BPF. A importância de conformidade com as BPF é agora relevante desde o momento inicial do desenvolvimento clínico. O êxito no desenvolvimento de diretrizes de BPF é sem dúvida o avanço mais importante no desenvolvimento comercial da plataforma vegetal.

Objetivo:

Avaliar os riscos à qualidade da produção do antígeno de Febre Amarela em plantas usando a ferramenta HACCP para verificar a aderência da plataforma vegetal às BPF vigentes no Brasil.

Metodologia:

Para a aplicação de HACCP neste trabalho foi elaborado um fluxograma de todas as etapas do processo e a descrição detalhada do mesmo. O fluxograma foi comparado com as respectivas operações através do acompanhamento *in loco* dos processos realizados em três visitas a planta piloto da Fraunhofer. Foram listados todos os pontos críticos de controle (PCC), parâmetros de controle e os limites críticos foram especificados. Estes

valores foram obtidos por determinação previa para produtos biológicos e considerados mandatórios pelo FDA, EMA e OMS; referências bibliográficas de processos similares; e reprodutibilidade do processo após a produção de 3 lotes de 5 kg do antígeno da vacina de febre amarela de subunidade.

Resultado:

O processo de fabricação foi dividido em três fases principais. Na fase de manutenção do estoque, os pontos críticos identificados foram a planta hospedeira e a bactéria contendo o vetor de expressão para o antígeno. Com relação à planta hospedeira, temos como PCC as sementes. Na fase “upstream” foram identificados 7 PCC com o estabelecimento de 9 controles em processo e 16 parâmetros operacionais críticos. Na fase “downstream” foram identificados 5 PCC com o estabelecimento de 9 controles em processo e 14 parâmetros operacionais críticos. Estes pontos foram confrontados com o que está estabelecido na RDC 69 e revisões foram propostas ao longo do documento, mais especificamente no capítulo XVIII.

Conclusão:

Este trabalho levantou, através de análise de risco à qualidade, quais pontos devem ser inspecionados e inseridos em uma RDC de BPF para produtos produzidos em plataforma vegetal, que orientem produtores e Agências Regulatórias nas inspeções de registros de produtos desta natureza.

Palavras-chave: Plantas Produtoras de Biológicos; Regulação; Análise de Risco à Qualidade