

Resumo das Alterações

Oitava Edição FACT-JACIE Padrões para Terapia Celular: Coleta, Processamento e Administração

Esse documento resume as principais alterações da oitava edição *FACT-JACIE Padrões Internacionais para Terapia Celular: Coleta, Processamento e Administração*. Esse resumo não lista todas as alterações feitas nos padrões. Reorganização e esclarecimentos não estão incluídos, a menos que seja considerada uma mudança importante na intenção de um padrão. Consulte os padrões para todas as revisões.

Para identificar corretamente os novos requisitos, as alterações dos padrões estão destacadas em vermelho.

Principais Alterações

1. Princípios. Um princípio que é verdadeiro para todos os padrões.

Um novo princípio (A2.2) foi adicionado para permitir flexibilidade na delegação de atividades específicas. O termo “ou designado” foi removido dos padrões individuais. A definição de “designado” não foi modificada desde a sétima edição.

A2.2 Qualquer atividade pode ser delegada a um representante designado (conforme definido). A pessoa que nomeia o designado retém a responsabilidade final.

Definição de Designado:

Um indivíduo com formação, experiência ou especialização adequada que é dada a autoridade para assumir uma responsabilidade específica. A pessoa que nomeia o designado retém a responsabilidade final.

2. Definições

- a. “*Leis Aplicáveis*” foi introduzida na oitava edição para substituir “leis aplicáveis e regulamentos”

- i. A frase “*Leis aplicáveis*” é definida como: “Qualquer estatuto, regulamento ou outra lei governamental, seja local, nacional ou internacional que é aplicável para coleta, processamento e administração de produtos de terapia celular, relevantes para localização ou atividades do Programa clínico e unidades de coleta e processamento.”

- b. *Produto de Terapia Celular* [definição revisada]:

Produto de células somáticas (ex., CPH, células mononucleares, células do cordão umbilical, células imuno efectoras, células geneticamente modificadas, e outros) que é adquirido de um doador e destinado para processamento e

administração.

c. *Cadeia de Identidade e Cadeia de Custódia:*

Esses termos (definidos pelos *stakeholders* do grupo de trabalho do órgão de coordenação dos padrões) foram adicionadas aos padrões cadeia de identidade e cadeia de custódia e são necessários de permitir a rastreabilidade do produto, exigida pelos padrões.

“Cadeia de identidade” é definida como a permanente associação de identificadores do produto celular ou terapia gênica, a partir da obtenção do tecido ou célula, considerando todo o ciclo de vida do produto, inclusive o monitoramento pós tratamento.

“Cadeia de Custódia” é definido como uma documentação, ao mesmo tempo, permanente e auditável que ilustra a guarda de um produto de terapia celular ou de terapia gênica, desde a origem até a disposição final.

d. *Quimerismo e teste de quimerismo:*

A definição de quimerismo foi adicionada para esclarecer a intenção do padrão relacionado aos testes de quimerismo. A definição de teste de quimerismo foi revisada com foco para o propósito do teste em terapia celular e menos ênfase para o tipo de teste.

“Quimerismo” é definido como a coexistência de células de mais de um genótipo em um único indivíduo. No transplante de células hematopoiéticas, o quimerismo geralmente se refere à presença de células hematopoiéticas e / ou linfóides do doador alogênico no receptor do transplante.

“Teste de quimerismo” é definido como avaliação da presença de células do doador alogênico em um receptor de transplante, usando qualquer ensaio de marcadores genéticos informativos, capazes de distinguir células do doador em relação ao receptor.

e. Células geneticamente modificadas [nova definição]:

Uma célula que foi modificada para substituição de um gene causador de doença por uma cópia saudável, inativando o gene causador de doença, que não está funcionando adequadamente, ou introduzindo um novo ou modificado gene no organismo para ajudar a tratar uma doença.

f. GxP [nova definição]:

Boas práticas seguindo vários padrões de qualidade e regulamentos. O “x” é variável, com definição adicional de boas práticas, definidas por diferentes Leis e padrões aplicáveis. O tipo de trabalho que está sendo executado definirá quais GxPs devem ser seguidos.

Os exemplos incluem boas práticas de manufatura, de documentação, laboratório, entre outros. Padrões relacionados ao treinamento nessas áreas foram adicionados às seções de Coleta e Processamento.

3. Padrões do Programa de Gerenciamento de risco

Os padrões gerais foram adicionados para atender aos requisitos do programa de gerenciamento de risco para Programas Clínicos, utilizando produtos de terapia celular licenciados (ou aprovação regulamentar equivalente), para os quais tal programa é exigido pela legislação aplicável ou pelo fabricante. A intenção é exigir que os programas clínicos estabeleçam e sigam as políticas e procedimentos operacionais padrão, relacionados a qualquer programa obrigatório de gerenciamento de risco.

a. Os Programas Clínicos que administram produtos de terapia celular licenciados, autorizados ou equivalentes com um programa de gerenciamento de risco obrigatório devem ter políticas e Procedimentos Operacionais Padrão em vigor para os seguintes itens, conforme necessário: (B7.9)

i. Treinamento e competência. (B7.9.1)

ii. Para cada receptor de produto de terapia celular, disponibilidade dos medicamentos necessários para gerenciar eventos adversos graves. (B7.9.2)

iii. Notificação de reações adversas. (B7.9.3)

iv. Cartões de ou outros meios de comunicação, com instruções para o receptor, cuidadores e outros profissionais de saúde que possam prestar cuidados ao paciente. (B7.9)

4. Inclusão de padrões relacionados às células geneticamente modificadas

Devido ao uso crescente de produtos de terapia celular geneticamente modificados em organizações credenciadas pela FACT, os seguintes requisitos foram adicionados.

a. Administração de produtos de terapia celular, incluindo CPH, IEC, células geneticamente modificadas e outras terapias celulares. (B3.3.4.7, B3.6.2.3)

- b. A revisão da análise de Desfecho e / ou eficácia do produto deve incluir, no mínimo: Para produtos CPH geneticamente modificados, um desfecho da função clínica conforme aprovado pelo Diretor do Programa Clínico. (B4.7.3.3)
 - c. Quando produtos geneticamente modificados são utilizados no programa clínico, o programa deve incorporar ou referenciar requisitos institucionais ou regulatórios relacionados a práticas de biossegurança, incluindo o descarte. (B5.1.18.1)
 - d. Deve haver um plano de biossegurança consistente com os requisitos do comitê de biossegurança institucional, que trata os produtos de terapia celular geneticamente modificados de acordo com a Legislação Aplicável. (D2.8)
 - e. As Instalações de Processamento que utilizam terapia celular geneticamente modificada devem incorporar ou referenciar requisitos institucionais ou regulatórios relacionados ao descarte de material genético. (D5.1.18.1)
5. Adição de requisitos de treinamento em GxP aplicáveis, conforme exigido pelas legislações aplicáveis para instalações de coleta e processamento. (CM3.3.4, C/D4.4.2.5)
- a. Médicos e equipe da coleta devem ter treinamento anual, atualizado, em GxP apropriado aos processos realizados de acordo com a Legislação aplicável.(CM3.3.4)
 - b. Treinamento anual atualizado, em GxP, e adequado aos processos realizados de acordo com a Legislação aplicável(C4.4.2.5)
 - c. Treinamento anual atualizado, em GxP, adequado aos processos realizados de acordo com a Legislação Aplicável. (D4.4.2.5)
6. Acreditação em laboratórios de tipagem de HLA

O *College of American Pathologists* (CAP) foi aprovado como uma organização acreditadora apropriada para fornecer serviços de histocompatibilidade para terapia celular hematopoiética e está claramente listado nos Padrões. (vide B2.12; B6.4.14)

Mudanças feitas nos padrões de Gestão da Qualidade

Além de revisar os padrões de forma explícita e consistente, as seguintes alterações e adições foram feitas:

1. Os acordos devem incluir a responsabilidade das partes externas de fornecer informações clinicamente relevantes relacionadas a produtos ou serviços (B4.6.2.1)
2. Para produtos de CPH destinados à reconstituição hematopoiética, o tempo para enxertia neutrofílica e plaquetária, após a administração do produto de terapia celular, deve ser analisado. (B4.7.3.1, C4.7.3, D4.7.3)
3. As auditorias devem ser conduzidas por um indivíduo com conhecimento suficiente no processo e competência em auditoria para identificar problemas, mas que não é o único responsável pelo processo que está sendo auditado. (B/C/D4.8.1)
4. As auditorias devem ser realizadas no mínimo anualmente e, devem incluir pelo menos o seguinte: (B/C/D4.8.3)
5. Uma investigação completa e oportuna deve ser conduzida pela unidade de coleta por aférese/ unidade de processamento em colaboração com as unidades de coleta/processamento, ~~e o~~ programa clínico, e outras unidades envolvidas na manufatura de produtos de terapia celular, como apropriado. (C/D4.10.2.1)
6. Ocorrências devem ser rastreadas e avaliadas. (B/C/D4.10.2.3)
7. O Plano de Gestão da Qualidade deve incluir, ou resumir e referenciar, políticas e Procedimentos Operacionais Padrão para qualificação de fabricantes, fornecedores, equipamentos, software, suprimentos, reagentes, instalações e serviços. (B/C/D4.13)
 - a. Qualificação será requerida para qualquer alteração nestes itens (B/C/D4.13.1)
 - b. Equipamentos críticos, software, suprimentos, reagentes e instalações utilizadas para procedimento ~~de coleta~~ outros procedimentos de coleta celular, devem ser qualificados. (B4.13.2)
8. Procedimentos críticos que devem ser validados, incluem no mínimo: procedimento de coleta de medula ou outras células, rotulagem, armazenamento, distribuição e preparo para administração. (B4.14.1)
 - a. Os procedimentos críticos a serem validados devem incluir pelo menos o seguinte: técnicas de processamento, procedimentos de criopreservação, teste, rotulagem, armazenamento, e distribuição, e preparo para administração. (D4.14.1)
 - b. Estudos de validação para um procedimento devem ser retidos no mínimo até que o procedimento não esteja mais em uso. (B4.14.2)
 - c. Cada uma das verificações deve incluir no mínimo: (B4.14.3, C/D4.14.2)

9. Avaliação de risco deve ser completa para alterações em procedimentos críticos. (C/D4.15.1)
10. Reuniões devem ter participantes definidos, atas documentadas e ações atribuídas. (B/C/D4.17.1)
 - a. Dados de desempenho e as revisões de resultados devem ser reportadas às posições chave da equipe. (B/C/D4.17.2)
11. O relatório anual e a documentação da revisão dos resultados devem ser disponibilizados às pessoas-chave, ao diretor do programa clínico/ unidades de coleta / Diretor da Unidade de Processamento e à equipe do programa. (B/C/D4.18.1)

Alterações nos Padrões do Programa Clínico

Além de revisar os padrões para esclarecer os requisitos de forma explícita e consistente, as seguintes alterações e adições foram feitas:

1. Geral
 - a. Os padrões se aplicam a todos os serviços prestados pelo programa. (B1.1.1)
2. Unidade Clínica.
 - a. Deve haver disponibilidade 24 horas por dia, de produtos CMV apropriados e produtos sanguíneos irradiados ou equivalentes, necessários para o cuidado de receptores de terapia celular. (B2.11)
 - b. O Programa Clínico deve ter um manual de segurança por escrito, que inclua instruções para ações em caso de exposição, ao nitrogênio líquido; doenças transmissíveis; e a riscos químicos, biológicos, radiológicos, elétricos ou de incêndio conforme aplicável. (B2.15)

3. Pessoal.

Várias alterações foram feitas nesta seção, para fornecer clareza e atualizar os requisitos conforme o campo envolvido.

- a. Educação continuada [médicos, farmacêuticos] deve incluir, mas não estar limitado a atividades relacionadas ao campo de transplante de CPH e outras terapias celulares. (B3.1.6.1, B3.2.3.1, B3.7.4.1)
- b. Treinamento para Diretor do Programa Clínico e Médicos Assistentes (B3.3)
 - i. Treinamento clínico e competências deve incluir o manejo de pacientes receptores de transplante autólogo e alogênico e pacientes que recebem células imuno efectoras ou outras terapias celulares. (B3.3.2)

- ii. Administração de produtos de terapia celular, incluindo CPH, IEC, células geneticamente modificadas e outras terapias celulares. (B3.3.4.7)
 - iii. Diagnóstico e Tratamento de complicações dermatológicas. (B3.3.4.25)
 - c. Enfermeiros devem receber treinamento específico e manter competência nas habilidades relacionadas a transplante e terapia celular, incluindo: Administração de produtos de terapia celular, incluindo CPH, IEC, células geneticamente modificadas e outras terapias celulares. (B3.6.2.3)
 - d. Atividades de educação continuada (Gestão da Qualidade) devem incluir ~~atividades relacionadas ao campo de transplante de CPH~~, terapia celular e Gestão da Qualidade. (B3.9.3.1)
4. Procedimentos e Políticas Operacionais Padrão.
- a. A seção de procedimentos operacionais padrão de enfermagem foi integrada aos procedimentos operacionais padrão do programa clínico. (B5)
 - b. O gerenciamento de dados foi adicionado como um aspecto crítico do Programa Clínico, que deve ser abordado nas políticas e procedimentos. (B5.1.16)
5. Seleção, Avaliação e Gestão de Doadores.
- a. Membros da família e representantes legais autorizados não devem servir como intérpretes ou tradutores. (B6.2.2.1)
 - b. O consentimento informado do doador para a doação do produto de terapia celular deve ser obtido e documentado por um profissional de saúde licenciado, com conhecimento do procedimento de coleta. (B6.2.5)
 - c. O doador deve ser informado sobre a política de armazenamento ou descarte de produtos de terapia celular, incluindo as ações tomadas quando um receptor programado não requerer mais do produto de terapia celular. (B6.2.8)
 - d. A mobilização apropriada deve ser usada para a doença a ser tratada e para o doador que está sendo coletado. (B6.3.4)
 - e. A verificação de tipagem [para alelos HLA] deve ser realizada no receptor e doador alogênico selecionado usando amostras coletadas independentemente. Os resultados devem ser confirmados antes da administração do condicionamento, mobilização ou coleta do produto de terapia celular, o que ocorrer primeiro. (B6.4.14.2)

- f. A elegibilidade de doadores alogênicos, conforme definido pela Legislação Aplicável, deve ser determinada por um profissional de saúde licenciado após histórico, exame físico, revisão de prontuário e testes. A determinação de elegibilidade do doador deve ser documentada no prontuário médico do receptor antes que o regime de condicionamento seja iniciado e antes que o doador alogênico comece o regime de mobilização. (B6.4.15)
6. Cuidados com Receptor.
- a. O consentimento informado do receptor para a terapia celular deve ser obtido e documentado por um profissional de saúde licenciado, com a terapia celular proposta. (B7.1)
- i. O processo de consentimento informado deve incluir informações sobre os riscos e benefícios da terapia celular proposta. (B7.1.1)
- b. Quando administrados produtos celulares de mais de um (1) doador, cada produto de terapia celular deve ser administrado com segurança, antes da administração do produto de terapia celular subsequente. (B7.6.5)
- c. A instalação que realiza ECP deve ser qualificada conforme os requisitos FACT-JACIE. (B7.11.4)
7. Pesquisa Clínica.
- a. Protocolos de pesquisa clínica devem ser realizados de acordo com políticas institucionais e leis aplicáveis. (B8.2)
- i. O programa clínico deve manter: (B8.2.1)
- Documentação aprovada pelo comitê institucional, comitê de ética, ou equivalente. (B8.2.1.1)
 - Se aplicável, documentação de aprovação pelo comitê de biossegurança institucional ou equivalente. (B8.2.1.2)
 - Correspondência com agências regulatórias. (B8.2.1.3)
 - Auditorias de qualquer evento adverso, incluindo a resolução. (B8.2.1.4)

8. Gestão de Dados.

- a. O programa clínico deve coletar **e manter completos e precisos** dados necessários para preencher os formulários: Transplant Essential Data do CIBMTR ou o Minimum Essential Data-A do EBMT. (B9.1)
 - i. Programa clínico **deve** submeter dados específicos para transplantes autólogos e alogênicos para banco de dados nacionais e internacionais. (B9.1.1)
 - ii. Programa clínico **deve** coletar dados específicos para todos os pacientes por pelo menos 1 (1) ano após a administração de produtos de terapia celular. (B9.1.2)
 - iii. Programa clínico deve estar conforme com os critérios de acurácia estabelecidos pelo FACT, JACIE, e CIBMTR ou EBMT. (B9.1.3)
- b. O programa clínico deve coletar e submeter todos os dados inclusos nos formulários Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) do CIBMTR ou Cellular Therapy Med-A do EBMT. (B9.2)

Mudanças nos padrões de Unidades de Coleta

1. Geral.

- a. Esses padrões se aplicam à todas as atividades de coleta, armazenamento e distribuição realizadas pelas unidades de coleta de medula para produtos de terapia celular. (CM/C1.1)

2. Unidades de coleta.

- a. Deve haver acesso seguro e controlado adequado às áreas designadas para procedimentos de coleta e para armazenamento de equipamentos, suprimentos e reagentes. (CM/C2.1)
- b. A unidade de coleta deve fornecer iluminação adequada, ventilação e acesso a pias para lavagem das mãos e banheiros para prevenir a introdução, transmissão ou propagação de doenças transmissíveis. (CM/C2.2)
- c. A unidade de coleta deve ter um manual de segurança por escrito, que inclua instruções de como agir em casos de exposição, conforme aplicável, a doenças transmissíveis e à riscos químicos, biológicos, radiológicos, elétricos ou de incêndio. (CM/C2.9)

3. Pessoal.

- a. Deve haver um Diretor Médico da Unidade de Coleta, que é um médico licenciado com no mínimo dois (2) anos de experiência e pós-graduação, com e treinamento e experiência prática e relevante em coleta de produtos de terapia celular e transplante. (CM3.1.1, C3.2.1)
- b. Educação continuada [Diretor Médico] deve incluir, mas não se limitar a, atividades relacionadas com o campo de transplante de CPH e outras terapias celulares (CM3.1.4.1, C3.1.4.1, C3.2.4.1)
- c. As atividades de educação continuada do gestor da qualidade da unidade de coleta devem incluir terapia celular, coleta de células e gerenciamento da qualidade. (CM3.2.3.1)
- d. A educação continuada do Gestor da Qualidade da unidade de coleta por aférese deve incluir terapia celular, coleta de células, e gerenciamento da qualidade, (C3.3.3.1)
- e. Deve haver supervisão dos médicos assistentes, se médicos generalistas ou residentes prestarem cuidados à doadores de terapia celular. (CM3.3.5, C3.4.3)
 - i. O escopo de responsabilidades dos médicos generalistas deve ser definido. (CM3.3.5.1, C3.4.3.1)

4. Políticas e procedimentos operacionais padrão (requisitos novos ou revisados):

- a. Screening do doador, teste, elegibilidade e determinação de aptidão, e gerenciamento. (CM/C5.1.3)
- b. Fotoaférese extracorpórea, se realizado pela unidade de coleta por aférese. (C5.1.13)
- c. Embalagem, transporte e envio. (CM5.1.12, C5.1.14)
 - i. Uso de aditivos para transporte de longa duração. (CM5.1.12.2, C5.1.14.2)
- d. Descarte de resíduos médicos e de risco biológico. (CM5.1.15)
- e. Procedimentos de limpeza e higienização, incluindo leitos e cadeiras e a identificação individual do executor da atividade. (C5.1.17)

5. Avaliação e Gerenciamento de Doador Autólogo e Alogênico.

- a. O procedimento de coleta deve ser explicado em termos que o doador possa entender, e deve incluir, no mínimo, as seguintes Informações: Intenção da coleta para tratamento ou pesquisa. (CM/C6.2.1.2)
- b. Membros da família e representante legal autorizado não ~~podem~~ devem servir como intérpretes ou tradutores. (CM/C6.2.2.1)
- c. Consentimento informado para coleta de produto de terapia celular do doador deve ser obtido e documentado por profissional de Saúde licenciado, com conhecimento em ~~em~~ o procedimento de coleta. (CM/C6.2.5)
- d. O doador deve ser informado sobre a política de armazenamento e descarte incluindo ações a serem tomadas quando um receptor não requerer mais o produto de terapia celular. (CM/C6.2.8)
- e. Para coleta sem mobilização, um teste gestacional deve ser realizado dentro de 7 dias antes da coleta de terapia celular. (C6.3.4.1)
- f. Se necessário, acesso venoso central, a justificativa deve estar documentada nos registros do doador. (C6.3.7)
 - i. Adequação da inserção de cateter venoso central deve ser verificada e documentada. (C6.3.8)
 - ii. Adequação da inserção do cateter venoso central deve ser verificado e documentado pela equipe da unidade de coleta por aférese antes ~~de~~ início do de cada procedimento de coleta. (C6.3.8.1)
- g. Deve haver uma política sobre a criação e retenção de registros dos doadores, que inclua, no mínimo: (CM6.5)
 - i. Determinação da elegibilidade do doador alogênico, incluindo o nome da pessoa responsável e a data. (CM6.5.1)
 - ii. Identificação do doador, incluindo ao menos, nome e a data de nascimento. (CM6.5.2)
 - iii. Idade, sexo e histórico médico e para doadores alogênicos histórico comportamental. (CM6.5.3)
 - iv. Consentimento para doação. (CM6.5.4)
 - v. Resultados dos exames laboratoriais. (CM6.5.5)

6. Codificação e rotulagem de produtos de Terapia Celular.

- a. Um Sistema de reconciliação de rótulos deve ser utilizada para garantir que a disposição final de todos os rótulos alocados para um produto específico seja documentado. (CM/C7.2.2.1)

- b. Sistemas etiqueta–devem ser validados para confirmar a acurácia em relação à identidade, conteúdo e conformidade das etiquetas com os modelos aprovados pelo diretor da unidade de coleta de medula. (CM/C7.2.3)
 - c. Etiquetagem do produto de terapia celular deve ocorrer antes da remoção do produto das proximidades do doador. (CM7.4.2)
 - i. A identificação do doador deve ser verificada com as Informações do rótulo antes da retirada do produto de terapia celular das proximidades do doador. (CM7.4.2.1)
 - d. Para produtos de terapia celular não coletados, processados, e ou administrados nos EUA, as etiquetas de risco biológico e advertências apropriadas devem seguir a legislação aplicável. (CM7.4.3.1, C7.4.4.1)
 - e. Um produto de terapia celular coletado ou designado para uso nos EUA deve ser acompanhado pelos elementos listados na tabela de documentação de acompanhamento, no apêndice IV, no momento em que deixa o controle da unidade de coleta por aférese. (C7.4.5; esse padrão foi adicionado para ser consistente com o padrão da unidade de processamento.)
7. Controle de processos.
- a. Deve haver um processo de controle de estoque que englobe equipamentos, transporte, contêineres para transporte e expedição, suprimentos, reagentes e etiquetas. (CM/C8.2)
 - i. Suprimentos e reagentes devem ser colocados em quarentena antes do uso, até que seja verificado se atendem aos critérios de aprovação. (CM/C8.2.2.1)
 - b. Processos para gerenciamento de equipamentos na seção de aférese (C8.3) foram simplificados para maior clareza e adicionados à seção de coleta de medula óssea, conforme aplicável. (CM8.3).
 - i. Deve haver um processo para gestão de equipamentos que englobe manutenção, limpeza e calibração. (CM/C8.3)
 - Os equipamentos devem mantidos de forma limpa e ordenada. (CM/C8.3.1)
 - Manutenção e a limpeza devem ser realizadas de acordo com os cronogramas estabelecidos, conforme descrito nos Procedimentos Operacionais Padrão e de acordo com as recomendações do fabricante. (CM/C8.3.1.1)
 - O equipamento deve ser inspecionado quanto à limpeza e documentado para estar limpo antes do uso. (CM/C8.3.1.2)
 - O equipamento deve ser verificado e documentado para estar em conformidade com o cronograma de manutenção antes do uso. (CM8.3.1.3)

- ii. Todos os equipamentos com função de medição crítica devem ser calibrados contra um padrão rastreável, se disponível. Quando nenhum padrão rastreável estiver disponível, a base para calibração deve ser descrita e documentada. (CM/C8.3.2)
 - A calibração deve ser realizada de acordo com os cronogramas estabelecidos, conforme descrito nos Procedimentos Operacionais Padrão e de acordo com as recomendações do fabricante. (CM/C8.3.2.1)
 - Quando o equipamento estiver fora da calibração ou especificação, deve haver um processo definido para as ações necessárias, para produtos de terapia celular coletados, desde a última calibração. (CM8.3.2.2)
- iii. Equipamentos, suprimentos e reagentes [para o procedimento de coleta de medula óssea] devem estar em conformidade com a Legislação Aplicável. (CM/C8.3.3)
- c. Produtos sanguíneos autólogos ou CMV apropriados e irradiados, ou equivalentes, devem estar disponíveis durante o procedimento de coleta de medula/ aférese para todos os doadores. (CM/C8.4)
 - i. Produtos componentes sanguíneos alogênicos administrados ao doador, durante a coleta de medula, devem ser CMV apropriados e irradiados, ou equivalente, antes da transfusão. (CM8.4.1)
 - ii. Produtos componentes sanguíneos alogênicos administrados ao doador, durante a coleta de aférese, ou utilizados durante os procedimentos de priming devem ser CMV apropriados e irradiados, ou equivalente, antes da transfusão. (C8.4.1)
- d. Mobilização adequada deve ser utilizada, de acordo com a doença tratada e doador que está sendo coletado. (C8.9.1)
- e. Métodos para coleta devem empregar procedimentos que minimizam o risco de contaminação microbiana e sejam validados para resultar em viabilidade celular aceitável, e recuperação. (CM/C8.10.1)
- f. Os métodos de coleta devem empregar ajustes adequados no procedimento, de acordo com a idade e medidas. (CM/C8.11)
- g. Deve haver políticas que abordem o tratamento seguro com ECP, se aplicável. (C8.14)
 - i. Um relatório final dos detalhes tratamento com ECP, incluindo detalhes do procedimento, deve ser documentado no prontuário do paciente. (C8.14.2)

8. Armazenamento de Produtos de Terapia Celular.

- a. As Unidades de Coleta de Medula devem controlar e proteger as áreas de

armazenamento, para prevenir confusões, deterioração, contaminação, contaminação cruzada e liberação ou distribuição inadequada de produtos de terapia celular. (CM/C9.1)

- b. As condições e a duração do armazenamento de todos os produtos de terapia celular devem ser validadas. (CM/C9.2.1)
- c. As unidades de coleta de medula/ aférese que coletam, armazenam ou liberam produtos de terapia celular para administração ou fabricação posterior devem atribuir uma data e hora de validade. (CM/C9.2.2)

9. Transporte e envio de produtos de terapia celular.

- a. Aditivos para produtos de terapia celular devem ser utilizados para transporte durante um longo período de tempo. (CM/C10.1.1)
- b. As unidades de coleta devem realizar uma avaliação de risco para avaliar a necessidade de monitoramento contínuo da temperatura durante o transporte ou envio de produtos de terapia celular. (CM/C10.3.2)

10. Registros.

- a. Proteções para garantir a confidencialidade de todos os registros e comunicações entre a coleta, processamento e instalações clínicas, e os prestadores de cuidados de saúde e seus receptores e doadores, devem ser estabelecidas e acompanhadas em conformidade com a legislação aplicável. (C11.1.5)
- b. Os estudos de validação para procedimentos de coleta devem ser retidos durante o uso do para o procedimento. (C11.3.3)
- c. A Unidade de Coleta por Aférese deve fornecer à unidade de disposição final uma cópia de todos os registros do produto de terapia celular relacionados aos procedimentos de coleta (C11.8.1)

Mudanças nos padrões das unidades de processamento

1. Geral

- a. Esses padrões se aplicam a todas as atividades de processamento, armazenamento e distribuição realizadas pelas unidades de Processamento de produtos de terapia celular. (D1.1)

2. Unidades de processamento.

- a. Deve haver acesso seguro e controlado às áreas designadas para processamento

e armazenamento de equipamentos, suprimentos e reagentes. (D2.1)

- i. A área designada para o processamento deve estar em um local apropriado da espaço e projeto adequados para minimizar o risco de contaminação microbiana no ar. (D2.1.1)
- b. A unidade de Processamento deve fornecer iluminação adequada, ventilação e acesso a pias para lavagem das mãos e banheiros para prevenir a introdução, transmissão ou propagação de doenças transmissíveis. (D2.2)
- c. Deve haver uma avaliação por escrito dos parâmetros críticos da Instalação de Processamento que podem afetar a viabilidade do produto de terapia celular, integridade ou contaminação cruzada durante o processamento, armazenamento ou distribuição. (D2.4)
- d. A unidade de Processamento deve ter um manual de segurança por escrito que inclua instruções de ação em caso de exposição, conforme aplicável, ao nitrogênio líquido; doenças transmissíveis; e a riscos químicos, biológicos ~~ou~~ radiológicos, elétricos ou de incêndio. (D2.7)

3. Pessoal.

- a. A educação continuada [Diretor, Diretor Médico] deve incluir, mas não se limitar a, atividades relacionadas ao campo de transplante de CPH e outras terapias celulares. (D3.1.4.1, D3.2.4.1)
- b. As atividades de educação continuada do Gerente de Qualidade da unidade de Processamento devem incluir, terapia celular, processamento de células e Gestão da Qualidade. (D3.3.3.1)

4. Políticas e procedimentos operacionais padrão [padrões novos e revisados]

- a. Procedimentos de processamento apropriados para produtos específicos, incluindo criopreservação e descongelamento. (D5.1.3.1)
- b. Processamento de produtos de terapia celular ABO incompatíveis para incluir uma descrição da indicação e métodos de processamento a serem usados para redução de de glóbulos vermelhos e plasma. (D5.1.4)
- c. Embalagem, Transporte e envio, incluindo métodos e condições dentro da unidade de processamento e de e para unidades externas. (D5.1.10)

5. Equipamentos, suprimentos e reagentes.

- a. Deve haver equipamentos e materiais adequados para os procedimentos realizados.(D6.2)

6. Codificação e rotulagem.

- a. Um sistema de reconciliação de rótulos deve ser utilizado para garantir que a disposição final de todos os rótulos alocados para um produto específico seja documentada. (D7.2.3)
- b. Os sistemas de etiquetas de devem ser validados para confirmar a acurácia em relação à identidade, conteúdo e conformidade das etiquetas com os modelos aprovados pelo Diretor da Unidade de Processamento (D7.2.4)
- c. Para produtos de terapia celular não coletados, processados e / ou administrados nos EUA, as etiquetas de risco biológico e de advertência apropriadas devem seguir a legislação aplicável. (D7.4.4.1)

7. Controles de processo.

- a. Deve haver documentação de testes de proficiência em andamento, conforme designado pelo Diretor da unidade de Processamento. Os resultados devem ser revisados pelo Diretor da unidade de Processamento e os resultados revisados com a equipe (D8.1.4.5)
- b. Deve haver uma solicitação por escrito do médico do receptor especificando o tipo de produto de terapia celular, identificadores do receptor e doador, o tipo de processamento que deve ser realizado e a data prevista de processamento antes que um produto de terapia celular seja processado, enviado ou de outra forma preparado para administração (D8.2)
- c. Preparação para administração de produtos de terapia celular fabricados por terceiros (D8.4.5)
 - i. A unidade de processamento deve verificar o preparo do processamento utilizando unidades de prática semelhantes ao produto de terapia celular destinado à administração, quando viável (D8.4.5.1)
 - ii. Se for necessária a re-etiquetagem de produtos preparados por terceiros, a etiqueta deve seguir a Legislação Aplicável. (D8.4.5.2)
- d. Cálculos críticos devem ser verificados e documentados quando apropriado. (D8.6)
- e. Processamento utilizando manipulação mais que mínima, deve somente ser executado de acordo com as políticas institucionais e legislação aplicável; e com o consentimento informado por escrito do doador, se aplicável, e do receptor do produto de terapia celular. (D8.12)
 - i. Documentação de aprovações pelo Comitê de revisão institucional, comitê de ética, ou equivalente, e do comitê de biossegurança institucional, ou equivalente, devem ser mantidos. (D8.12.1)

8. Armazenamento de Produto de Terapia Celular.

- a. Unidades de Processamento devem controlar e proteger as áreas de armazenamento para evitar confusões, deterioração, contaminação, contaminação cruzada e distribuição inadequada de produtos de terapia celular. (D9.1)
 - b. Condições e a duração do armazenamento de todos os produtos de terapia celular devem ser validadas. (D9.2.1)
 - c. Amostras [para estudos de estabilidade] devem incluir aquelas representativas de todos os métodos de processamento e aquelas representativas da duração máxima de armazenamento. (D9.2.3.1)
9. Transporte e envio de produtos de terapia celular
- a. Produtos de terapia celular transportados internamente devem ser acondicionados em recipiente externo rígido e fechado. (D10.6)
 - i. O container externo para transporte interno deve ser rotulado conforme descrito no apêndice III B. (D10.6.1)
10. Registros.
- a. A *guarda segura* para garantir a confidencialidade de todos os registros e comunicações entre a coleta, processamento e instalações clínicas, e os prestadores de cuidados de saúde e seus receptores e doadores, devem ser estabelecidas e seguidas em conformidade com a Legislação Aplicável. (D13.1.7)
 - b. Registros da unidade de processamento relacionados ao controle de qualidade, protocolos de investigação, treinamento e competência de pessoal, manutenção da instalação, gestão da instalação, reclamações, ou outros problemas gerais da unidade devem ser retidos por um mínimo de dez (10) anos após a data de distribuição, descarte ou expiração do produto de terapia celular, ou a criação do registro do produto de terapia celular, o que for mais recente, ou de acordo com a legislação aplicável. (D13.4.1)
 - i. Os estudos de validação para um procedimento de processamento atual devem ser retidos no mínimo até que nenhum produto fabricado usando esse processo permaneça no estoque. (D13.4.1.3)
 - c. A Unidade de Processamento deve fornecer à unidade de disposição final um resumo dos registros relacionados aos procedimentos de coleta, processamento e armazenamento realizados relacionados à segurança, pureza ou potência do produto de terapia celular envolvido. (D13.5.2)

11. Apêndice III

B: ETIQUETAS PARA TRANSPORTE INTERNO DE PRODUTOS DE TERAPIA CELULAR

<u>Elemento</u>	<u>Etiqueta para transporte interno</u>
<u>Declarações” Células humanas para administração” ou equivalente e “Manusear com cuidado”</u>	AF
<u>Nome e número de telefone da pessoa de contato de emergência</u>	AF