



Padrões para Serviços de

Terapia Celular

5ª EDIÇÃO



ACREDITAÇÃO

ABHH







Padrões para Serviços de

Terapia Celular

5ª EDIÇÃO

Editores

Dante Langhi Jr
Dimas Tadeu Covas
Gil Cunha De Santis



ACREDITAÇÃO

BB ABHH





Diretoria ABHH – 2020-2021

Presidente: Dante Mário Langhi Júnior

Vice-Presidente: José Francisco Comenalli Marques Júnior

Diretor Administrativo: Dimas Tadeu Covas

Vice-Diretora Administrativa: Leny Nascimento da Motta Passos

Diretor Científico: Eduardo Magalhães Rego

Vice-Diretor Científico: Jorge Vaz Pinto Neto

Diretor Financeiro: Helio Moraes de Souza

Vice-Diretor Financeiro: Denys Eiti Fujimoto

Diretor de Comunicação: Angelo Maiolino

Vice-Diretor de Comunicação: Renato Sampaio Tavares

Diretor de Relações Institucionais: Carlos Sérgio Chiattonne

Vice-Diretora de Relações Institucionais: Sílvia Maria Meira Magalhães

Diretor de Defesa Profissional: Alfredo Mendrone Júnior

Vice-Diretor de Defesa Profissional: Glaciano Nogueira Ribeiro

Gerente Geral: Aline Pimenta Achê

Coordenador de Comitês: Carmino Antônio de Souza

Diretor Científico Emérito: Roberto Passetto Falcão

Comitê Assessor da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Ana Paula Rocha Diniz Zanelli

Eugênia Maria Amorim Ubiali

Gil Cunha de Santis

Leonardo Scalon de Oliveira

Sílvia Renata Cornélio Parolin Rizzo

Coordenação: Gil Cunha de Santis

Comissão de Auditores AABB/ABHH

Ana Paula Rocha Diniz Zanelli

Angela Cristina Malheiros Luzo

Flávio Henrique Paraguassu Braga

Giuliana Martinelli Dotoli

Karen de Lima Prata

Sílvia Renata Cornélio Parolin Rizzo

Coordenação: Sílvia Renata Cornélio Parolin Rizzo

Projeto Gráfico e Diagramação: 





PREFÁCIO

A AABB e a ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) vêm desenvolvendo um trabalho de certificar os serviços de excelência no Brasil voltados à terapia celular.

A iniciativa tem como objetivo contribuir para a qualificação, o aperfeiçoamento, as melhores práticas e a adoção de padrões internacionais pelos serviços de terapia celular. O programa caracteriza-se por incorporar os mesmos procedimentos e fluxos de acreditação de qualidade adotados pela AABB em todo o mundo.

Para que a implantação, o entendimento e o emprego destes critérios sejam mais facilmente adotados pelos centros brasileiros que se interessarem, a ABHH traduziu o livro “Standards for Cellular Therapy Services” (10th edition) ao português. Este trabalho foi desenvolvido pelo comitê de acreditação da ABHH e contou inicialmente com a participação de membros da AABB.

Acreditamos que este padrão poderá ser útil para os serviços de terapia celular tanto quanto aos aspectos técnicos de sua atividade como na gestão de qualidade, especialmente no que diz respeito aos aspectos referentes ao atendimento de doadores e pacientes.

Gil Cunha de Santis

Coordenador do Programa de Acreditação em Terapia Celular da ABHH





INTRODUÇÃO

Os Padrões para Serviços de Terapia Celular (Padrões TC) foram preparados pela Comissão de Padronização de Terapia Celular (CPTC) e pela Comissão de Programas de Padronização da AABB. O objetivo dos Padrões TC é manter e aumentar a qualidade e a segurança da coleta, do processamento, do armazenamento e da aplicação clínica dos produtos de terapia celular e fornecer uma base para o Programa de Acreditação da AABB.

As questões mais frequentes, mencionadas abaixo, auxiliarão os usuários deste livro a entender melhor a 5ª edição dos *Padrões para Terapia Celular*.

Quando esta edição entra em vigor?

A data efetiva desta edição é 1º de março de 2022.

São requisitos ou recomendações os *Padrões para Terapia Celular*?

Os *Padrões para Terapia Celular* contêm requisitos implementados pelos programas de acreditação de terapia celular da AABB. Um requisito contém a palavra “**deve**”, que indica que a afirmação é obrigatória. Falha em satisfazer o requisito constituiria uma não conformidade, de acordo com o Programa de Acreditação da AABB/ABHH. Existem raras ocasiões em que um padrão usa o termo “pode”. Uma afirmação que emprega “pode” não é um requisito obrigatório.

Como este livro se relaciona com outras leis ou normas?

Os *Padrões para Terapia Celular* foram desenvolvidos com base nas boas práticas médicas e, quando disponíveis, em dados científicos comprovados. Os requisitos contidos neste livro podem ser seguidos por uma instituição de terapia celular localizada em qualquer parte do mundo, mas eles não substituem leis ou normas federais, estaduais ou locais. Instituições acreditadas devem seguir como está escrito Os *Padrões para Terapia Celular* a fim de assegurar a continuidade da acreditação pela AABB/ABHH. Embora a maioria dos padrões aqui contidos tenha a pretensão de ser consistentes com as leis e requisitos cabíveis, nenhuma garantia pode ser dada de que a conformidade com os *Padrões para Terapia Celular* resultará em conformidade com todas as leis e requisitos cabíveis. Estes *Padrões para Terapia Celular* não pretendem ser substitutos de aconselhamento legal e seu conteúdo não deve ser entendido como tendo propósitos legais. Os usuários devem então tomar sua própria decisão de como melhor assegurar a conformidade com as leis e os requisitos cabíveis, inclusive procurando aconselhamento legal especializado na área.





Este livro requer que eu siga as leis e normas locais?

Sim. Em muitos padrões, a CPTC escolheu o termo “requisitos especificados”. Esta expressão é definida no glossário para incluir qualquer requisito cabível sob o qual o programa poderia operar. Estes poderiam incluir, mas sem se limitar a, uma norma federal, um contrato como cliente, uma prática padronizada, as instruções para o uso pretendido de um dispositivo ou um requisito de um organismo de acreditação.

O que significa o símbolo da caneta (✍)?

Quando o símbolo da caneta precede um padrão, os usuários devem manter um registro da atividade a fim de satisfazer o padrão. Os leitores devem consultar a referência do padrão no final do capítulo 6 (seis) para determinar o que aquele registro deve conter, assim como o tempo requerido de conservação do registro.

Que outras ferramentas estão disponíveis para me auxiliar a implementar os Padrões para Terapia Celular?

Vários recursos estão disponíveis para auxiliar os usuários.
Esta publicação também inclui:

- Um glossário, que reflete o emprego de palavras ou expressões específicas no contexto destes *Padrões para Terapia Celular*
- Uma seção de cruzamento de padrões entre os padrões desta edição com aqueles da edição anterior.
- Boletins da ABHH/AABB são um mecanismo para a publicação de esclarecimentos de padrões de Bancos de Sangue/ Serviços de Transfusão e Terapia celular:
 - 1) Consta no Padrão AABB, mas não devem ser seguidos no Brasil por serem menos restritivos que as normas brasileiras.
 - 2) É item sugerido como boas práticas, mas não é obrigatório.
 - 3) No Brasil seguirá o fluxo via ABHH.







1. ORGANIZAÇÃO

E 1.0 Organização

A instituição de terapia celular deve ter uma estrutura que defina e documente claramente a responsabilidade, a autoridade, e a inter-relação dos funcionários que realizam, verificam ou gerenciam o trabalho compreendido por estes *Padrões para Terapia Celular*, incluindo, mas não limitado a: coleta, processamento, armazenamento, testagem, distribuição e administração de produtos da terapia celular; gestão do atendimento médico de doadores e pacientes; determinação da elegibilidade do doador; e funções chave da qualidade.

1.1 Gerência Executiva

Cada instituição deve definir a gerência executiva. A gerência executiva deve ter responsabilidade e autoridade para com as operações da instituição, nomeando um representante da qualidade, realizando análises críticas, com o cumprimento desses *Padrões para Terapia Celular*, todas as leis e regulamentos aplicáveis. A gerência executiva deve ter autoridade para estabelecer ou realizar mudanças na qualidade e políticas operacionais, processos e procedimentos da instituição.

1.1.1 A instituição deve demonstrar que tem apoio institucional para o programa de terapia celular.

1.1.2 A Instituição deve se registrar junto ao FDA ou autoridade competente. Quando aplicável, a instituição deve obter licença para todos os produtos e atividades.

1.1.3 Instituições coletoras

O diretor médico da coleta deve ser um membro da gerência executiva e responsável por realizar a determinação da elegibilidade do doador (ou revisar os registros relacionados à elegibilidade do doador se realizada por outra instituição) e a coleta do produto.

1.1.3.1 Diretor Médico da Coleta

O diretor médico da coleta deve ser um médico licenciado com experiência pertinente e qualificado por treinamento. O diretor médico da coleta deve participar de educação continuada pertinente às atividades realizadas pela Instituição como requerido por estes *Padrões para Terapia Celular*. O diretor médico da coleta deve ter responsabilidade e





autoridade pelas atividades médicas relacionadas com a coleta de produtos da terapia celular e serviços relacionados. Quando o diretor médico delegar essas responsabilidades a outro profissional médico qualificado (designado), o diretor médico deve manter a responsabilidade final.

-  **E 1.1.3.1.1** O diretor médico de coleta deve ter gerenciado ou revisado um mínimo de 10 procedimentos de coleta de produto celular ao longo do ciclo de acreditação dos 2 anos anteriores e ter pelo menos 1 ano de experiência no escopo das atividades de coleta realizadas pela instituição.

1.1.4 Instituições Processadoras

O diretor médico de laboratório e o diretor de laboratório devem ser membros da gerência executiva e são responsáveis pelo processamento, armazenamento e/ou fornecimento de produto.

1.1.4.1 Diretor Médico de Laboratório

O diretor médico de laboratório deve ser um médico licenciado com experiência pertinente e qualificado por treinamento. O diretor médico do laboratório de processamento deve participar de educação continuada pertinente às atividades realizadas pela Instituição como requerido por estes *Padrões para Terapia Celular*. O diretor médico de laboratório deve ter responsabilidade e autoridade pelas atividades médicas relacionadas com o processamento, fornecimento de produtos de terapia celular e serviços relacionados. Quando o diretor médico delegar essas responsabilidades a outro profissional médico qualificado (designado), o diretor médico deve manter a responsabilidade final.

-  **E 1.1.4.1.1** O diretor médico de laboratório deve ter gerenciado ou revisado um mínimo de 10 procedimentos de processamento de produto celular ao longo do ciclo de acreditação dos 2 anos anteriores e ter pelo menos 1 ano de experiência no escopo das atividades de processamento realizadas pela instituição.

1.1.4.2 Diretor de Laboratório

A instituição deve ter um diretor de laboratório com doutorado e experiência pertinentes e qualificado por treinamento. O diretor de laboratório deve participar de educação continuada para os produtos de terapia celular específicos que estão sendo produzidos. O diretor





de laboratório deve ser responsável por todos os aspectos técnicos da instituição relacionados ao processamento, e fornecimento de produtos da terapia celular, aos serviços relacionados, e serviços de apoio e consultoria. Quando o diretor de laboratório delegar essas responsabilidades a um designado, o diretor de laboratório deve manter a responsabilidade final.

✎ **E 1.1.4.2.1** O diretor de laboratório deve ter gerenciado ou revisado um mínimo de 10 procedimentos de processamento de produto celular ao longo do ciclo de acreditação dos 2 anos anteriores e ter pelo menos 1 ano de experiência no escopo das atividades de processamento realizadas pela instituição.

1.1.4.3 Para que o diretor de laboratório possa atuar também como diretor médico de laboratório, o indivíduo deve atender aos requisitos estabelecidos nos padrões 1.1.4.1 e 1.1.4.2.

1.1.5 Programa Clínico

1.1.5.1 Instituição Clínica

O diretor do programa clínico deve ser membro da gerência executiva e responsável pelo cuidado ao paciente e pela administração de produto.

1.1.5.2 Diretor do Programa Clínico

O Diretor do Programa Clínico deve ser um médico licenciado para exercer medicina em pelo menos uma especialidade ou subespecialidade, qualificado por treinamento com experiência pertinente. O Diretor do Programa Clínico deve participar de educação continuada para as atividades clínicas realizadas pela instituição. Esse indivíduo deve ser responsável por todos os aspectos do programa clínico, incluindo a gerência da qualidade e seleção e assistência aos pacientes e doadores.

✎ **E 1.1.5.2** O Diretor do Programa Clínico deve ter pelo menos um ano de experiência. Educação continuada pertinente no escopo das atividades clínicas realizadas na instituição deve ser obtida ao longo do ciclo de acreditação.

1.1.5.3 Equipe Clínica

A instituição clínica deve definir quem pertence à equipe clínica. A equipe deve consistir de ao menos um médico com título de especialista





na subespecialidade apropriada. A equipe deve ter acesso e consultar especialidades médicas e cirúrgicas adequadas, bem como outras disciplinas de cuidados à saúde.

1.2 Qualidade

1.2.1 Política da Qualidade

A gerência executiva da instituição deve definir e documentar a política da instituição para atingir e manter a qualidade em todas as atividades abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular*. A política da qualidade deve descrever os objetivos e comprometimento da instituição em relação à qualidade. A gerência executiva deve garantir que esta política da qualidade seja compreendida, implementada, e seguida em todos os níveis da organização.

E 1.2.2 Sistema da Qualidade

A instituição deve estabelecer e manter o sistema da qualidade para garantir que as atividades relacionadas à assistência ao paciente e ao doador, bem como a coleta, processamento, armazenamento, testagem, distribuição, administração e monitoramento pós administração de terapias celulares estejam em conformidade com os requisitos especificados.

1.2.3 Políticas, Processos e Procedimentos

A instituição deve desenvolver e implementar políticas, processos e procedimentos de qualidade e operacionais para garantir que os requisitos destes *Padrões para Terapia Celular* sejam cumpridos. Padrão 6.1.5 se aplica.

 E 1.2.3.1 Todas as políticas, processos e procedimentos devem estar escritos ou mantidos eletronicamente e devem ser seguidos.

 E 1.2.3.2 O diretor médico da coleta deve revisar e aprovar todas as políticas, processos e procedimentos.

 E 1.2.3.3 O diretor médico de laboratório deve revisar e aprovar todas as políticas, processos e procedimentos médicos de laboratório.

 E 1.2.3.4 O diretor de laboratório deve revisar e aprovar todas as políticas, processos e procedimentos técnicos de laboratório.





 **E 1.2.3.5** O diretor de programa clínico deve revisar e aprovar todas as políticas, processos e procedimentos clínicos relacionados à administração e cuidado aos pacientes.

1.2.3.6 Todas as exceções garantidas às políticas, processos e procedimentos devem requerer justificativas e aprovação prévia pelo diretor médico da coleta, diretor médico do laboratório, diretor do laboratório e diretor do programa clínico e/ou médico do paciente, a depender das circunstâncias (Capítulo 7 Desvios, Produtos não conformes ou serviços, e Eventos Adversos, se aplica).

1.2.4 Representante da Qualidade

A gerência executiva da instituição deve nomear um membro da gestão que deve ter autoridade independente para garantir que a instituição estabeleça, implemente e mantenha um sistema de qualidade que atenda aos requisitos destes *Padrões para Terapia Celular*. Quando o representante da qualidade delegar esta responsabilidade à outra pessoa, ainda assim, deve manter sua a responsabilidade final.

 **E 1.2.4.1** Esse indivíduo deve se reportar à gerência executiva, com periodicidade pelo menos trimestral, sobre as atividades do sistema de qualidade e ao restante do pessoal, quando apropriado.

 **E 1.2.4.2** Esses relatórios devem ser usados para revisão da gerência e melhoria do sistema de qualidade.

E 1.2.5 Revisão da Gerência Executiva

A gerência executiva da instituição deve revisar o sistema da qualidade para garantir que este atenda aos requisitos destes *Padrões para Terapia Celular*.

E 1.3 Planos de Operação em Emergências

A gerência executiva da instituição deve garantir que a instituição tenha planos operacionais em emergências para reagir aos efeitos de desastres internos e externos e outras emergências.

1.3.1 O plano de gestão de emergências deve ser testado a intervalos definidos.





1.4 Continuidade operacional

A gerência executiva deve garantir que a instituição tenha políticas, processos e procedimentos que tratem da continuidade no caso em que as operações estejam sob risco.

E 1.5 Avaliação de Risco

A Gerência Executiva da instituição deve garantir que haja um processo para identificar, avaliar e tratar o nível de risco associado com atividades realizadas na Instituição que afetem a qualidade e a segurança do produto. Padrões 5.2.1 e 6.1.5 se aplicam.

1.5.1 Estratégias de mitigação devem identificar, avaliar e tratar o nível de risco associado com atividades realizadas na instituição.

1.6 Comunicação de Preocupações

A gerência executiva da instituição deve garantir que a instituição tenha um processo pelo qual as pessoas possam anonimamente comunicar preocupações sobre qualidade ou segurança. As informações do contato para a gerência executiva e com a AABB devem estar prontamente disponíveis ao pessoal.

1.7 Foco no Cliente

A gerência executiva deve identificar os clientes da instituição e suas necessidades e expectativas em relação aos produtos e serviços. Capítulo 4 Acordos e Contratos se aplica.

1.8 Pesquisa com Seres Humanos

A gerência executiva deve garantir que são seguidas as leis e regulamentações a respeito de pesquisa em seres humanos, bem como quaisquer requisitos estipulados pelo Comitê de Ética Independente da Instituição.

1.8.1 A gerência executiva deve garantir que o projeto de protocolos de pesquisa evite conflitos de interesse que interfiram com os cuidados ao receptor.

1.8.2 A gerência executiva deve garantir que revisões ou auditorias de projetos de pesquisa sejam realizadas em intervalos definidos.





2. RECURSOS

2.0 Recursos

A instituição deve identificar necessidades e prover pessoal, materiais, infraestrutura e equipamentos adequados para gerenciar, realizar e verificar todas as atividades abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular*.

2.1 Recursos Humanos

A instituição deve ter um processo para garantir que haja um número adequado de pessoas qualificadas.

E 2.1.1 Qualificações de Função

A instituição deve identificar qualificações para cada função com base na educação, treinamento e experiência.

E 2.1.2 Identificação do Pessoal

Registros de nomes, assinaturas, iniciais ou códigos de identificação e, inclusive, datas de admissão devem ser mantidos.

E 2.1.3 Descrições de Função

A instituição deve estabelecer e manter as descrições de função definindo os papéis e responsabilidades para cada função relacionada com os requisitos destes *Padrões para Terapia Celular*.

E 2.1.4 Treinamento

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para a orientação e necessidades de treinamento inicial e contínuo específicos da função e do sistema de qualidade. A instituição deve definir as qualificações requeridas para os treinadores.

F 2.1.5 Registros pessoais

Registros pessoais de cada empregado devem ser mantidos.

E 2.1.6 Competência

Avaliações de competência devem ser realizadas antes do desempenho independente das atividades atribuídas.





2.1.6.1 A competência deve ser avaliada anualmente para tarefas e atividades definidas*.

*42 CFR 493.1413(b)(8) e 42 CFR 493.1451(b)(8).

2.1.6.2 Para indivíduos que realizam testes de moderada e alta complexidade revisões semestrais de competência devem ser realizadas no primeiro ano do emprego. Para instituições localizadas nos Estados Unidos o 42 CFR 493.1413(b)(9) e 42 CFR 493.1451(b)(9) se aplicam.

2.1.6.3 A competência deve ser avaliada quando processos ou procedimentos novos ou inovadores são introduzidos. Padrão 5.2.3 se aplica.

2.1.6.4 Ações devem ser tomadas quando a competência não tenha sido demonstrada.

E 2.1.7 Educação Continuada

Os requisitos para educação continuada nas atividades realizadas pela instituição, como requeridas por estes *Padrões para Terapia Celular* devem ser definidos e cumpridos por todos os empregados que exerçam tarefas críticas.

2.1.7.1 A instituição deve garantir que os diretores médico, de laboratório, de coleta e de programa clínico, assim como o representante da qualidade completem 10 horas anuais de atividade educacional, ou outra, relacionada a atividade ou atividades acreditadas. Padrões 1.1.3.1, 1.1.4.1, 1.1.4.2 e 1.1.5.2 se aplicam.

2.2 Acesso a Serviços Diretos e Auxiliares de Cuidado ao Paciente

A instituição clínica deve garantir acesso a serviços de especialidades médicas e recursos conforme necessários para cuidado ao paciente, incluindo, mas não limitado a:

1. Hemocomponentes irradiados/leucorreduzidos para pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.
2. Farmácia.
3. Radiologia.
4. Serviços laboratoriais.





3. EQUIPAMENTOS

3.0 Equipamentos

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para identificar, controlar, operar, manter e monitorar os equipamentos críticos.

3.1 Especificações dos Equipamentos

As especificações dos equipamentos devem ser definidas antes da aquisição.

F 3.2 Qualificação dos Equipamentos

Todos os equipamentos críticos devem ser qualificados quanto ao uso pretendido. Reparos e atualizações em equipamentos devem ser avaliados e requalificados, como apropriado, baseado nas políticas da instituição e recomendações do fabricante.

3.2.1 Qualificação de Instalação

Os equipamentos devem ser instalados conforme as especificações do fabricante.

3.2.2 Qualificação de Operação

A funcionalidade de cada equipamento e cada componente de um sistema de informação deve ser verificada antes de ser liberado para uso e deve atender às especificações operacionais do fabricante.

3.2.3 Qualificação de Desempenho

A instituição deve demonstrar que o desempenho do equipamento está conforme esperado para seu uso pretendido.

3.3 Uso do Equipamento

O equipamento deve ser usado de acordo com as instruções escritas do fabricante.

3.4 Monitoramento e Manutenção de Equipamentos

A instituição deve ter um processo para monitoramento e manutenção programados de equipamentos que, no mínimo, estejam de acordo com as instruções escritas do fabricante.

F 3.4.1 Calibração e Acurácia dos Equipamentos

A instituição deve:





- 1) Identificar os equipamentos que devem ser mantidos em estado calibrado;
- 2) Definir os parâmetros a serem aferidos e a acurácia e precisão requeridas;
- 3) Definir o processo para a calibração de equipamentos, incluindo detalhes do tipo de equipamento, identificação unívoca, localização, frequência de verificações, método de verificação, critérios de aceitação e limitações.
- 4) Calibrar os equipamentos usados para inspeção, medição, e testagens antes do uso inicial, após reparos, e em intervalos prescritos, usando equipamentos certificados para atender a padrões de medida reconhecidos nacionalmente. Onde tais padrões de medidas não existirem, a base para a calibração deve ser descrita e registrada.
- 5) Proteger os equipamentos de ajustes que possam invalidar os ajustes da calibração.

 **F 3.4.2** Deve haver um processo definido para quando os equipamentos forem encontrados fora de calibração ou especificação. Quando o equipamento é encontrado fora de calibração ou especificação, a validade da inspeção prévia, dos resultados de testes e a conformidade do produto ou serviço de terapia celular fornecido devem ser avaliados de acordo com as especificações exigidas. Capítulo7 Desvios e não-conformidade de produtos ou serviços e eventos adversos se aplica.

F 3.4.3 Monitoramento, Manutenção e Reparo

A instituição deve:

- 1) Definir métodos de limpeza e sanitização e intervalos de realização para cada equipamento.
- 2) Garantir que as condições do ambiente sejam adequadas para as calibrações, inspeções, medições, e testes conduzidos.
- 3) Definir um processo para informar ao pessoal quando os equipamentos estiverem com defeito/fora de serviço.
- 4) Monitorar os equipamentos para garantir que os parâmetros definidos sejam mantidos.
- 5) Garantir que o manuseio, manutenção e armazenamento dos equipamentos sejam de tal modo que os mesmos permaneçam adequados para uso.
- 6) Garantir que os reparos e manutenção de todos os equipamentos críticos sejam realizados por indivíduos qualificados de acordo com as recomendações do fabricante

F 3.5 Rastreabilidade dos Equipamentos

A instituição deve manter registros do uso dos equipamentos de modo que permitam:





- 1) O equipamento deve ser univocamente identificado e rastreável.
- 2) Rastreamento de qualquer produto de terapia celular para todos os equipamentos associados à coleta, processamento, armazenamento, distribuição e administração do produto da terapia celular.
- 3) Identificação e recolhimento de qualquer produto de terapia celular associado a um equipamento específico.

F 3.6 Sistemas de Informação

A implementação e modificação de software, hardware, e bancos de dados do sistema de informação devem ser planejadas e controladas. Os elementos do planejamento e do controle em andamento devem incluir:

- 1) Designação das versões do sistema, incluindo datas de uso.
- 2) Validação/verificação do sistema de software, hardware, bancos de dados e tabelas definidas pelo usuário antes da implementação.
- 3) Cumprimento dos requisitos do ciclo de vida para software desenvolvido internamente.
- 4) Processos definidos para a operação e manutenção do sistema.
- 5) Processo definido para autorização e documentação de modificações no sistema.
- 6) Sistema de segurança para evitar acesso não autorizado.
- 7) Políticas, processos, procedimentos e outros documentos de instrução desenvolvidos usando terminologia que seja compreensível ao usuário.
- 8) Funcionalidade que permita a visualização e verificação de dados antes da aceitação final de acréscimos ou alterações.
- 9) Processo definido para monitoramento da integridade de dados em relação aos elementos de dados críticos.
- 10) Delineamento de sistema que estabeleça e mantenha a identidade unívoca do doador, produto e receptor (como aplicável).
- 11) Treinamento e competência de pessoal que usa os sistemas de informação.
- 12) Procedimentos para garantir a confidencialidade das informações de saúde que precisam ser protegidas.

3.6.1 Sistemas Alternativos

A instituição deve ter sistemas alternativos para garantir acesso a informações críticas e operação contínua de atividades críticas, caso os dados eletrônicos e as funções assistidas pelo sistema de informação não estejam disponíveis.

 **F 3.6.1.1** Os sistemas alternativos devem ser testados periodicamente.

3.6.2 Um processo deve estar em vigor para garantir que a instituição tenha medidas para minimizar o risco de uma violação interna ou externa de dados.





4. ACORDOS E CONTRATOS

4.0 Acordos e Contratos

A instituição deve estabelecer, implementar e manter políticas, processos e procedimentos para desenvolver, aprovar e revisar acordos e contratos.

E 4.1 Revisão de Acordos e Contratos

4.1.1 Antes da aceitação de um acordo/contrato, verbal ou escrito, o acordo ou contrato deve ser revisado pela instituição ou departamento para garantir que:

- 1) Os requisitos do cliente estejam adequadamente definidos.
- 2) Quaisquer diferenças entre os requisitos do acordo/contrato e os produtos da terapia celular ou serviços oferecidos no âmbito do acordo/contrato sejam solucionadas.
- 3) A instituição tenha a capacidade para atender os requisitos do acordo/contrato.

4.1.2 Os acordos e contratos devem ser revisados em intervalos definidos para garantir que os seus termos continuam a cumprir com os requisitos.

4.2 Alterações em Acordos e Contratos

A instituição deve definir como alterações em acordos/contratos são feitas e comunicadas às partes afetadas.

4.3 Acordos e Contratos Relacionados a Produtos da Terapia Celular, Materiais e Serviços

Quando as responsabilidades pelas atividades abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular* envolverem mais de uma instituição ou departamento, acordos e contratos devem ser firmados para abordar o que segue, mas não se limitando a:

F 4.3.1 Pedidos Médicos para coleta e processamento

Deve haver políticas, processos e procedimentos que definam o seguinte, excluindo produtos CPH e cordão, quando o receptor não é conhecido:

- 1) A responsabilidade da instituição coletora em obter o pedido médico antes do procedimento de coleta.
- 2) A responsabilidade da instituição processadora em obter o pedido médico antes do procedimento de processamento, se aplicável.
- 3) Responsabilidade da instituição clínica em providenciar o pedido médico para coleta e processamento.
Padrões 5.14.1 e 5.17.1 se aplicam.





4.3.2 Pedidos médicos para distribuição

A instituição deve garantir que acordos/contratos definam o seguinte:

- 1) A responsabilidade da instituição distribuidora em obter o pedido médico antes da distribuição.
- 2) A responsabilidade da instituição que recebe em providenciar o pedido médico para distribuição.

F 4.3.3 Transferência de Produtos

Quando produtos são transferidos entre departamentos ou instituições, os seguintes itens devem ser definidos:

- 1) Responsabilidade por manter a cadeia de custódia durante a transferência.
- 2) Tempo de entrega e administração do produto.
- 3) Acordo/contrato de todas as partes para providenciar a documentação necessária incluindo o tempo de:
Mobilização
Coleta.
Condicionamento do receptor, como aplicável.

F 4.3.4 Instruções Fornecidas

Quando produtos são transferidos entre departamentos ou instituições, os seguintes itens devem ser fornecidos:

- 1) Instruções para coleta, transporte, recebimento, manuseio e administração de produtos de terapia celular.
- 2) Instruções para reportar eventos adversos a instituição expedidora e outras partes;
- 3) Instruções para obtenção dos dados dos resultados pós infusão no receptor.

E 4.3.5 Registros

Quando produtos são transferidos entre departamentos ou instituições, os seguintes itens devem ser definidos:

- 1) Responsabilidade da instituição administradora ou do Registro pela criação e manutenção de registros listados nos Padrões 5.3, 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4, 5.3.5, 5.3.6 e 5.3.6.1.
- 2) Responsabilidades de cada instituição envolvida na coleta, processamento, armazenamento, distribuição ou administração de um produto da terapia celular para fornecer uma cópia dos registros pertinentes para outro centro, sempre que solicitado.





E 4.3.6 Condições para Armazenamento e Disposição de Produtos

Quando produtos forem transferidos entre departamentos ou instituições, as seguintes condições devem ser definidas:

- 1) Condições e duração de armazenamento.
- 2) Possível transferência para outra instituição.
- 3) Disposição do produto da terapia celular, incluindo o descarte.

4.3.7 Informações sobre a Administração do Produto

Quando produtos são transferidos entre departamentos ou instituições, os seguintes itens devem ser obtidos:

- 1) Registro resumido da administração do produto de terapia celular.
- 2) Resumo dos eventos adversos suspeitos de estarem relacionados com o produto de terapia celular. Padrão 7.3 se aplica.

F 4.3.8 Solicitações Internacionais para Produtos da Terapia Celular

Quando os produtos forem enviados ou transportados, os seguintes itens devem ser obtidos:

- 1) Antes do envio ou transporte, a instituição expedidora deve verificar se os requisitos locais e nacionais para a produção e exportação de produtos de terapia celular foram cumpridas.
- 2) Antes do envio ou transporte, a instituição receptora ou o Registro deve verificar se os requisitos locais e nacionais para o uso pretendido de produtos de terapia celular são cumpridos;
- 3) Acordo/contrato entre as partes para trocar/providenciar a documentação necessária para cumprir os requisitos de importação/exportação.

F 4.4 Materiais Promocionais e Educativos

A instituição deve manter registros que justifiquem as afirmações que constam em materiais educacionais e promocionais.

4.4.1 Afirmações terapêuticas e científicas que constam dos materiais educativos e promocionais devem estar de acordo com as regulamentações aplicáveis e ser aprovadas pelo diretor médico.

4.4.2 Afirmações terapêuticas e científicas não devem promover ou fazer propaganda de terapias experimentais com células para administração fora do contexto de um ensaio clínico ou fora do contexto de um protocolo aprovado pelo comitê de ética independente.





F 4.5 Consentimento Informado para Doador

O Consentimento Informado para Doador deve ser obtido em conformidade com o padrão de Referência 4.5A, O Consentimento Informado para Doador ou Autorização*.

*21 CF Part 11

- 4.5.1** O Consentimento Informado para Doador deve ser analisado e aprovado pelo diretor médico da instituição responsável por obter o consentimento informado.
- 4.5.2** O Consentimento Informado de um doador ou um representante legalmente autorizado deve ser obtido (ou iniciado, para sangue de cordão) antes da coleta de células, tecidos, ou órgãos do doador.
 - 4.5.2.1** Deve ter um processo para identificar populações de doadores vulneráveis que requeiram um defensor do doador para abordar questões relativas ao consentimento informado.
- 4.5.3** As condições e o tempo de armazenamento, a possível transferência para outra instituição e a disposição, incluindo descarte do produto de terapia celular, devem ser tratados com:
 - 1) Doador (ou outros consentidores, incluindo o representante legalmente autorizado do doador, ou, no caso de sangue de cordão, ou materiais gestacionais, a mãe de nascimento, mãe biológica e, onde aplicável, mãe de aluguel).
 - 2) Receptor pretendido e seu médico, se conhecidos.

F 4.6 Autorização para Doador Cadáver

A autorização para doador cadáver deve ser obtida em conformidade com o Padrão de Referência 4.5A, Consentimento Informado para Doador ou Autorização.

- 4.6.1** Quaisquer formulários de autorização devem ser revisados e aprovados pelo diretor médico da Instituição responsável por obter a autorização.
- 4.6.2** O registro legal da autorização deve ser obtido antes da coleta de células, tecidos ou órgãos do doador.
- 4.6.3** As condições e o tempo de armazenamento, a possível transferência para outra instituição e a disposição, incluindo descarte do produto de terapia celular, devem ser tratados com:





- 1) O representante legalmente autorizado do doador.
- 2) Se conhecido, o receptor pretendido e seu médico.

F 4.7 Consentimento Informado para Paciente

Consentimento Informado para paciente recebendo tratamento de terapia celular e administração de produtos deve ser obtido em conformidade com o Padrão de Referência 4.7A, TCLE para Paciente.

- 4.7.1** Os formulários do consentimento informado devem ser revisados e aprovados pelo diretor médico da instituição responsável por obter o consentimento informado.
- 4.7.2** O processo de consentimento informado para a administração de produtos sob protocolos de pesquisa deve ser aprovado pelo comitê de ética independente.
- 4.7.3** O Consentimento Informado do paciente deve ser obtido antes do início de qualquer terapia preparatória.

4.8 Obtenção de Materiais, Serviços e Produtos de Terapia Celular

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos, e procedimentos para garantir que os materiais e produtos comprados, doados, ou adquiridos de outra forma, serviços, ou produtos de terapia celular estejam em conformidade com os requisitos especificados.

F 4.8.1 Avaliação e Qualificação de Fornecedores de Materiais e Serviços

A instituição deve garantir que fornecedores de materiais ou serviços críticos são qualificados e selecionados com base na sua habilidade em atender aos requisitos especificados, incluindo os seguintes:

- 1) Garantir que o treinamento e a qualificação do pessoal que realiza atividades relacionadas a provisão de materiais e/ou serviços fornecidos são contemplados.
 - 2) Garantir que as instituições que fornecem testes ou serviços de manufatura requeridos por estes *Padrões para Terapia Celular* devem ser acreditadas pela AABB ou outro órgão de acreditação.
- 4.8.1.1** A instituição deve revisar as bulas de todos os reagentes de testes de doenças infecciosas, requisitos da amostra e kits para verificar se eles são aprovados para o uso pretendido em testes de produtos de terapia celular. Padrões 5.12.2.6 e 5.12.2.10 se aplicam.





F 4.8.2 Avaliação e Qualificação de Fornecedores de Produtos de Terapia Celular

A instituição deve garantir que fornecedores de produtos de terapia celular são qualificados e selecionados com base na habilidade da instituição em cumprir as seguintes exigências:

- 1) Garantir que a instituição fonte é autorizada, nomeada, licenciada, registrada e/ou acreditada.
- 2) Garantir que os requisitos para coleta de produto especificado sejam cumpridos quando estas atividades forem realizadas por um fornecedor.
- 3) Garantir que o treinamento e qualificações do pessoal que realiza atividades relacionadas ao fornecimento de produtos de terapia celular são atendidos.
- 4) Garantir que as instituições que fornecem produtos da terapia celular são acreditadas pela AABB ou outro órgão de acreditação.

F 4.8.3 Monitoramento de Fornecedores de Materiais, Serviços e Produtos de Terapia Celular

A instituição deve:

- 1) Monitorar o desempenho de fornecedores críticos com base na natureza do material, serviço ou produto e o impacto na qualidade do produto de terapia celular.
- 2) Realizar ação corretiva e comunicar à gerência quando um fornecedor falhar no cumprimento dos requisitos especificados. Padrão 9.1 se aplica.

E 4.8.4 Notificação

O acordo/contrato entre a instituição receptora e a fornecedora deve incluir um processo para notificar a instituição expedidora e o produtor (se aplicável) quando materiais são recebidos em situação inaceitável. Capítulo 7 Desvios e não conformidades de produtos ou serviços e eventos adversos, se aplica .





Padrão de Referência 4.5A - Consentimento Informado para Doador ou Autorização

O processo de consentimento informado para doadores ou seus representantes legalmente autorizados deve incluir uma explicação, em termos compreensíveis, ao(s) consentidor(es), de quaisquer riscos aplicáveis, desconfortos, benefícios e alternativas. Os elementos do consentimento informado devem incluir o seguinte:

I. Requisitos Gerais do Consentimento Informado

A. Descrição da participação, incluindo:

- 1) Os direitos do consentidor como doador e, onde aplicável, como indivíduo de pesquisa.
- 2) Procedimento de coleta de células, incluindo, mas não limitado aos riscos associados à coleta e efeitos colaterais aos fatores de crescimento e/ou outros agentes farmacológicos, se aplicável.
- 3) Explicação geral das indicações e resultado esperado da coleta celular, incluindo a possibilidade de futura coleta de produto, se aplicável.
- 4) Armazenamento e coleta de amostra para possível teste futuro.
- 5) Armazenamento de amostra e manipulação *in vitro* e análise.
- 6) Teste para doenças infecciosas e desordens genéticas ou outras condições, conforme indicado.
- 7) Notificação de resultados anormais de testes.
- 8) Revisão de histórico médico.
- 9) Revisão de registros médicos.
- 10) Descrição sobre confidencialidade, incluindo a necessidade de divulgação para outras entidades de informações sobre a saúde familiar e pessoal que possam afetar o receptor pretendido.
- 11) Direito de propriedade, transferência, e/ou disposição do produto da terapia celular.

B. O(s) consentidor(es) deve reconhecer por escrito que recebeu informações sobre os riscos, benefícios, desconfortos, e alternativas à doação de produto humano de terapia celular, que teve oportunidade de ter acesso aos serviços de defesa ao doador, e que teve a oportunidade de fazer perguntas e as teve respondidas satisfatoriamente, e que teve uma cópia escrita de informação de contato para questões futuras relacionadas com a doação de produtos de terapia celular.





C. O processo de consentimento informado deve estar em conformidade com todas as leis aplicáveis.

D. Os requisitos e regulamentações do consentimento informado que se aplicam a doadores incapazes ou pessoas que possam temporariamente perder a capacidade de decisão devem ser cumpridos.

E. O(s) consentidor(es) deve ter a oportunidade de negar ou retirar seu consentimento para procedimentos de coleta a qualquer momento sem afetar seu acesso à assistência médica. As informações sobre as consequências ao receptor, se o doador optar por retirar o consentimento, particularmente após o início do regime preparatório, devem ser discutidas.

F. A pessoa que informou e/ou respondeu as questões durante o consentimento informado deve ser um profissional da saúde que tenha conhecimento sobre o procedimento de terapia celular.

G. A instituição deve ter uma política para identificar e divulgar potenciais conflitos de interesse do processo de consentimento informado ao doador.

II. Consentimento Informado Adicional para Consentidores de Sangue de Cordão e Materiais Gestacionais (Alogênico e Autólogo)

A. O consentimento informado para a coleta deve ser obtido da mãe ou representante legalmente autorizado antes de a mãe entrar em trabalho de parto ativo.

B. O consentimento para o armazenamento deve ser obtido antes ou em até 48 horas após a coleta.

C. O(s) consentidor(es) deve concordar em fornecer informações relacionadas ao histórico médico e genético da família biológica.

D. O(s) consentidor(es) deve concordar em fornecer informação ao banco de sangue de cordão se o doador neonato posteriormente desenvolver uma doença que possa colocar em risco o receptor.

III. Autorização para Doador Cadáver

A. A autorização para coletar tecidos e torná-los disponíveis para transplante, terapia, pesquisa, ou educação deve ocorrer de acordo com as leis ou regulamentações aplicáveis.





B. A autorização deve ser expressa em uma das duas maneiras:

- 1) Documento de doação feito antes da morte, como em um Registro de Doação ou outro método legalmente aceitável que tenha gerado um registro.
- 2) Documento de autorização da pessoa que não seja o doador e que seja autorizado por lei para realizar a doação de órgãos.

C. O documento original ou uma cópia deve ser mantido no registro do doador na organização responsável pela coleta, assim como no registro do doador na organização responsável pela determinação da aptidão médica e elegibilidade do doador.





Padrão de Referência 4.7A - Consentimento Informado para Paciente

O processo de consentimento informado para pacientes deve incluir uma explicação, em termos compreensíveis, ao paciente ou representante legalmente autorizado de quaisquer riscos aplicáveis, desconfortos, benefícios e alternativas para a terapia celular. Os elementos do consentimento informado devem incluir o seguinte:

I. Requisitos Gerais do Consentimento Informado

A. Descrição da participação, incluindo:

- 1) Os direitos do indivíduo como um paciente e, quando aplicável, como sujeito de pesquisa.
- 2) Riscos associados com as intervenções médicas selecionadas, incluindo a administração de produtos de terapia celular e os efeitos colaterais dos medicamentos e outros tratamentos que fazem parte do regime preparatório.
- 3) Explicação geral sobre as indicações e resultados esperados da terapia celular.
- 4) Discussão de confidencialidade, incluindo a necessidade de divulgação a outras entidades de informações de saúde pessoal e familiar.

B. Pacientes devem reconhecer por escrito que receberam informações sobre os riscos, benefícios, desconforto e alternativas às intervenções médicas selecionadas: que tiveram a oportunidade de negar ou retirar o consentimento para o tratamento em qualquer momento, sem afetar o seu acesso aos cuidados médicos; que teve a oportunidade de ter acesso a serviço de defesa ao paciente, e que teve a oportunidade de fazer perguntas e as teve respondidas satisfatoriamente.

C. O processo de consentimento informado deve estar em conformidade com todas as leis aplicáveis.

D. Os requisitos e regulamentações do consentimento informado que se aplicam a pacientes incapazes ou pessoas que possam temporariamente perder a capacidade de decisão devem ser cumpridos.

E. A pessoa que informou e/ou respondeu as questões durante o consentimento informado deve ser um profissional da saúde que tenha conhecimento sobre o procedimento de terapia celular.

F. A instituição deve ter uma política para identificar e divulgar potenciais conflitos de interesse do processo de consentimento informado ao paciente.





5. CONTROLE DE PROCESSO

5.0 Controle de Processo

A instituição deve identificar, projetar, modificar e validar as políticas, processos e procedimentos que afetam a qualidade de produtos e serviços da terapia celular e o cuidado ao paciente.

5.1 Elementos Gerais

A instituição deve garantir que estas políticas, processos e procedimentos sejam executadas sob condições controladas que são projetadas para otimizar a segurança do doador, do produto e do paciente. As condições controladas devem incluir:

- 1) Uso de políticas, processos e procedimentos aprovados para as atividades de cuidado do doador e do receptor, produtos e serviços.
- 2) Conformidade com as políticas, processos e procedimentos e padrões externos (Capítulo 7, Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos, se aplica).
- 3) Desempenho por pessoal competente, treinado e qualificado.
- 4) Uso e controle adequados de equipamentos, materiais e ambientes de trabalho.

5.1.1 As instituições processadoras devem ter políticas, processos e procedimentos projetados para evitar a contaminação e manter a identidade dos produtos de terapia celular, bem como sua função, segurança, pureza, potência e integridade; e evitar a transmissão de doenças infecciosas. Estes devem incluir:

- 1) Definição dos critérios de resultados aceitáveis de testes em andamento e características do produto final de terapia celular.
- 2) Monitoramento e controle dos parâmetros de processos adequados e características do produto de terapia celular.
- 3) Emprego de técnicas estatísticas requeridas para estabelecer, controlar e verificar os requisitos dos processos e as características do produto.

5.1.2 Testes de Proficiência

A instituição deve participar de um programa externo de teste de proficiência para cada analito medido pelo laboratório.

5.1.2.1 Nos Estados Unidos, cada laboratório deve participar de um programa formal de teste de proficiência aprovado pelo CMS para cada analito





para o qual o CLIA* requer teste de proficiência.

*42 CFR 493.801

5.1.2.2 Na ausência de programa externo de teste de proficiência, o teste deve incluir a comparação dos resultados do teste com os de um laboratório externo.

5.1.2.2.1 Teste de proficiência para cada analito deve ser feito pelo menos duas vezes por ano.

 **E 5.1.2.3** Os resultados de teste de proficiência deverão ser revisados pelo diretor médico ou diretor do laboratório ou designado.*

*42 CFR 493.1236

5.1.2.3.1 Os testes de proficiência devem ser bem sucedidos. Falhas nos testes de proficiência devem ser investigadas e adotadas ações corretivas*.

*42 CFR 493.803

 **E 5.2 Desenvolvimento e Alteração de Processo e Procedimento**

O desenvolvimento de processos e procedimentos novos ou alterados deve ser controlado.

5.2.1 Controle de Alteração

A instituição deve identificar as razões para uma alteração e obter a aprovação apropriada antes da sua implementação. Qualquer alteração que possa afetar a segurança do receptor ou a identidade, pureza, potência, integridade, segurança ou eficácia do produto de terapia celular deve ser validada antes que a mudança seja implementada.

5.2.2 Planejamento de Processo

Os requisitos de qualidade devem ser incorporados no desenvolvimento de processos, produtos ou serviços novos ou alterados, e métodos inovadores. Padrão 4.0, se aplica. O planejamento e a implementação de atividades devem incluir, no mínimo, o seguinte:

- 1) Avaliação de requisitos de acreditação, regulatórios e legais relacionados a processos, produtos ou serviços novos ou alterados.
- 2) Revisão do conhecimento atual disponível (por exemplo, a revisão da prática médica e da literatura).





- 3) Avaliação de risco versus benefício.
- 4) Identificação dos setores internos ou externos afetados e o mecanismo para comunicar as informações pertinentes.
- 5) Identificação de medidas de desempenho aplicáveis a processos, produtos ou serviços novos ou alterados.
- 6) Avaliação dos recursos necessários.
- 7) Avaliação do impacto de processo, produto ou serviço novo ou alterado, em outros processos (ou programa) da instituição. Padrão 2.1.4, se aplica.
- 8) Avaliação da necessidade de criar ou revisar documentos para processos, produtos ou serviços novos ou alterados.
- 9) Revisão e aprovação da saída de desenvolvimento de processos e atividades de projeto (por exemplo, resultados de estudo piloto ou estudos de escalonamento, fluxogramas de processo, procedimentos, formulários de dados).
- 10) Avaliação da extensão e escopo de validação ou revalidação de processo, dependendo do nível de risco e impacto dos produtos ou serviços novos ou alterados.

5.2.3 Validação de Processo

Antes da implementação, os processos e procedimentos novos ou alterados (incluindo métodos inovadores e aqueles que afetam equipamento e uso de sistema de informação) devem ser validados.

- 5.2.3.1** As atividades de validação, devem incluir, no mínimo, o seguinte:
- 1) Identificação de metas, indivíduos responsáveis, resultados esperados e/ou medidas de desempenho.
 - 2) Critérios para revisão de resultados.
 - 3) Aprovação de plano de validação.
 - 4) Revisão e aprovação dos resultados reais.
 - 5) Ações a serem tomadas caso as metas não sejam cumpridas.
- Padrões 2.1.4 e 2.1.6, se aplicam.

5.2.4 Implementação de Processo

A implementação de processos e procedimentos novos ou alterados deve ser planejada e controlada.

- 5.2.4.1** Avaliações pós-implementação de processos ou procedimentos novos ou alterados devem ser realizadas.





F 5.3 Dados de Resultados

A instituição deve ter um programa para obter, auditar e monitorar os resultados clínicos de produtos de terapia celular com periodicidade definida. Padrão 5.30, se aplica.

- 5.3.1** Para instituições coletoras e processadoras os dados devem incluir, sem se limitar a, eventos adversos e complicações atribuídas à coleta, processamento, infusão e/ou enxertia.
 - 5.3.2** Para a instituição clínica, os dados devem incluir, mas não se limitar a:
 - 1) Taxas de mortalidade e de sobrevivência.
 - 2) Estado da doença e/ou recidiva.
 - 3) Eventos adversos e complicações.
 - 4) Alteração da atividade da doença.
 - 5) Enxertia.
 - 5.3.3** Para instituições que coletam, processam ou administram produtos que serão usados para reconstituição hematopoiética, deve haver um processo para revisão do tempo de enxertia após a administração do produto de terapia celular.
 - 5.3.4** Para instituições que processam ou administram produtos de ilhota, deve haver um processo para registrar e monitorar a segurança do paciente e analisar os resultados clínicos.
 - 5.3.5** Para instituições que coletam, processam ou administram produtos investigacionais, deve haver um processo para registrar e monitorar a segurança do paciente e revisar os resultados clínicos, conforme especificados nos protocolos aprovados pelo comitê de ética independente. A instituição deve submeter os dados de segurança clínica e de resultados, como requerido pelas regulamentações local e nacional.
 - 5.3.6** O compartilhamento e a revisão de dados devem ser definidos. Capítulo 7 Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos, se aplica. Padrão 4.3, se aplica.
-  **F 5.3.6.1** Deve haver processos e procedimentos definidos para a instituição expedidora e/ou fabricante do produto para obter informações sobre





eventos adversos e resultados do paciente apropriados para cada tipo de célula.

E 5.4 Controle de Qualidade

A instituição deve estabelecer um programa de controle de qualidade que seja suficientemente abrangente para garantir que materiais (incluindo reagentes), equipamentos e procedimentos analíticos funcionem como especificados.

- 5.4.1** Os resultados do controle de qualidade devem ser revisados e avaliados frente aos critérios de aceitação. As falhas no controle de qualidade devem ser investigadas antes da liberação de resultados de testes, produtos ou serviços.
- 5.4.2** A validade dos resultados de testes e métodos e a aceitabilidade de produtos ou serviços fornecidos devem ser avaliadas quando ocorrerem falhas no controle da qualidade.

E 5.5 Gerenciamento de Materiais

Deve haver políticas, processos e procedimentos para a qualificação, recebimento, manuseio, armazenamento e utilização de todos os materiais usados na coleta, processamento e administração de produtos de terapia celular. Materiais críticos devem ser identificados e rastreáveis.

- 5.5.1** Todos os materiais críticos (incluindo recipientes e soluções usados para coleta, processamento, preservação e armazenamento de produtos de terapia celular, e todos os reagentes usados para testes) devem ser armazenados e usados de acordo com as instruções por escrito do fabricante e devem atender aos requisitos especificados.

5.5.2 Recebimento de Materiais

A instituição deve garantir que os materiais recebidos que entram em contato com o paciente ou com o produto de terapia celular ou que diretamente afetam a qualidade de um produto da terapia celular não são usados até que tenham sido inspecionados ou verificados que estão em conformidade com as exigências. Padrão 4.8, se aplica.

E 5.5.2.1 Os seguintes registros devem ser mantidos:

- 1) Identificação do material.
- 2) Nome do fabricante.
- 3) Número do lote.





- 4) Data do recebimento.
- 5) Data de fabricação e/ou data de validade.
- 6) Resultados da inspeção visual ao recebimento, se aplicável.
- 7) Identificação da pessoa que recebeu o produto, se aplicável.
- 8) Indicação de aceite ou rejeição.
- 9) Identidade da pessoa que determinou o aceite ou rejeição do material.
- 10) Certificado de análise, bula do fabricante ou equivalente, se aplicável.
- 11) Quantidade.

 **E 5.5.2.2** Quando um material é usado em caráter emergencial (antes da aceitação final), o material deve ser identificado para permitir recolhimento e quarentena dos produtos associados. Padrão 7.1, se aplica.

5.5.3 Qualificação de Materiais

Materiais que entrem em contato com o paciente ou com o produto da terapia celular devem ser estéreis e de grau adequado para o uso pretendido; sempre que possível, devem ser aprovados para uso humano pelo FDA ou pela autoridade competente pertinente.

5.5.3.1 Os materiais que não são aprovados para uso humano pelo FDA ou Autoridade Competente pertinente devem ser qualificados com base em um ou mais dos seguintes critérios:

- 1) Literatura Médica que apoie o uso de material para o propósito especificado.
- 2) Aprovação pelo comitê de ética independente da instituição.
- 3) Novo medicamento em investigação (IND) ou aprovação de dispositivo para material e indicação específicos, como permitido pelo FDA ou pela autoridade competente pertinente.

5.5.3.1.1 A instituição deve realizar testes para garantir a conformidade dos materiais para seu uso pretendido.

 **E 5.5.4** Reagentes de produção própria (*in house*) devem ser produzidos usando um método validado. Tais reagentes devem ser inspecionados antes da liberação. Padrões 5.5.2.1, 5.5.5, e 5.5.6, se aplicam.

E 5.5.5 Utilização

Materiais não descartáveis que entrem em contato com o paciente ou produtos da terapia celular durante a coleta, o processamento ou a administração





devem ser limpos e esterilizados. Os métodos de esterilização devem ser validados e monitorados.

-  **F 5.5.6** O uso de materiais críticos deve ser registrado de modo que garantam rastreabilidade completa e precisa de qualquer produto da terapia celular para todos materiais críticos que entrem em contato com paciente ou produto da terapia celular. Capítulo 7 Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos, se aplica.
-  **E 5.5.6.1** Para todos os materiais críticos usados, devem ser conservados os seguintes registros:
- 1) Bulas do fabricante, se aplicável.
 - 2) Certificados de análises ou equivalente, conforme definido pelo programa de qualificação da instituição.
 - 3) Toda documentação do fabricante, incluindo observações de recolhimento ou defeito, avisos, e outros comunicados relacionados ao uso do material.

5.6 Métodos e Controles Operacionais

5.6.1 Manipulação de Produto da Terapia Celular

Políticas, processos e procedimentos utilizados durante a manipulação de produto da terapia celular devem abordar o seguinte:

- 1) Vestimenta, avental, e uso de equipamento de proteção individual.
- 2) Uso de cabines de segurança biológica ou outros espaços ambientalmente controlados, se aplicável.
- 3) Materiais e equipamentos para cada processo específico.
- 4) Manipulação de materiais.
- 5) Cálculos críticos.
- 6) Transferência de material fonte, produtos da terapia celular, meios, ou reagentes entre recipientes.
- 7) Amostragem de material fonte, produtos da terapia celular, meios, reagentes, ou outros materiais usados em manipulação de produtos.
- 8) Limites aceitáveis de controle para temperatura e umidade, gases, tais como oxigênio e CO₂, se aplicável.
- 9) Disposição de subprodutos e resíduos da terapia celular.





5.6.2 Métodos de Assepsia

Coleta, processamento, e instituições clínicas devem estabelecer e manter políticas, processos, e procedimentos delineados para minimizar a contaminação do produto ou infecção do paciente. Deve ser abordado o seguinte:

- 1) Controles e monitoramento ambiental compatíveis com o risco de contaminação do produto.
- 2) Controles de processo.
- 3) Qualificação dos funcionários em técnicas de assepsia.
- 4) Vestimenta, avental, e uso de equipamento de proteção individual.

 **E 5.6.2.1** A eficácia de tais medidas deve ser monitorada e analisada regularmente.

5.6.3 Controles Operacionais

Os controles operacionais devem evitar confusões e contaminação. O que segue deve ser definido:

- 1) Movimento e armazenamento dos materiais (incluindo material de descarte) e equipamentos e o fluxo de trabalho dentro do espaço de trabalho.
- 2) Segregação física e/ou temporal dos equipamentos ou materiais.
- 3) Segregação física e/ou temporal para processamento de diferentes produtos de terapia celular ou lotes de produtos de terapia celular.
- 4) Uso e armazenamento de materiais que possam afetar adversamente a qualidade do produto de terapia celular.
- 5) Limpeza e configuração de espaços ou equipamentos entre os ciclos de produção.
- 6) Processos de rotulagem.
- 7) Verificação de identificação clerical em etapas críticas.

Capítulo 7 Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos, se aplica.

5.6.4 Irradiação e Leucorredução

Políticas, processos e procedimentos devem estar em vigor a respeito de irradiação ou leucorredução de produtos da terapia celular.

- 5.6.4.1** Devem ser adotados métodos para evitar irradiação ou leucorredução (ex. filtragem) não intencional de produtos de terapia celular. Padrão 5.8.2A Requisitos para Rotulagem de Produtos de Terapia Celular, se aplica.





5.7 Identificação e Rastreabilidade do Produto

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos, e procedimentos que garantam a identificação e rastreabilidade de cada produto de terapia celular e de todas as amostras relacionadas de sua fonte inicial, passando por todas as etapas de processamento e/ou de testes até sua disposição final. As políticas, processos, e procedimentos devem permitir também a identificação e rastreabilidade de cada produto da terapia celular e de todas as amostras relacionadas de sua disposição final, passando pelas etapas de processamento e/ou de testes, até sua fonte.

E 5.7.1 Rastreabilidade e Identificação Unívoca

Um sistema numérico ou alfanumérico deve ser usado para que seja possível rastrear cada produto ou amostra de terapia celular de seu doador/fonte até o receptor/disposição final e de volta ao doador/fonte e revisar os registros aplicados ao produto ou amostra específica de terapia celular, incluindo aqueles relacionados às reações adversas reportadas. Essa identificação unívoca não deve ser ocultada, alterada ou removida.

5.7.1.1 Identificação Unívoca da Instituição Intermediária

Se uma instituição intermediária atribui uma identificação local, unívoca, numérica ou alfanumérica, para o produto da terapia celular, o rótulo deve ser afixado no produto de terapia celular e deve identificar a instituição atribuidora da identificação e deve ser rastreável até o produto original de terapia celular.

5.7.1.2 Requisitos Especiais para Produtos de Terapia Celular em Pool ou Produtos Combinados

Onde o pool ou combinação de produtos de terapia celular é permitido, deve haver um procedimento para garantir a rastreabilidade de todos os produtos de terapia celular em pool, e a contribuição (quantitativa) de cada produto até o produto final de terapia celular.

5.7.1.3 Amostra e Rastreabilidade

Amostras de doadores, produtos e receptores devem ser rotulados de forma a garantir a rastreabilidade da amostra até sua fonte.

E 5.8 Rótulos, Rotulagem e Controles de Rotulagem

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para rótulos e rotulagem de produtos e amostras. Elas devem, no mínimo, indicar:





- 1) A aquisição e criação dos modelos de rótulo de produto de terapia celular.
- 2) A verificação de que o estoque de rótulo atende às especificações definidas pela Instituição.
- 3) A qualificação, revisão, e aprovação dos rótulos antes do uso. Padrão 6.1.2, se aplica.
- 4) Os controles em vigor, para garantir a identificação adequada do produto de terapia celular.
- 5) O controle do estoque de rótulos e modelos, incluindo descarte. Capítulo 6 Documentos e Registros, se aplica.
Padrão 1.1.2, se aplica.
*21 CFR 1271.10(a)(2)
FDA Guidance, July 21, 2020, "Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use."

 **E 5.8.1** Produtos de terapia celular devem ser rotulados em conformidade com as versões atuais do ISBT 128 ou rotulagem do Eurocode. Padrão 5.7, se aplica.

5.8.1.1 Produtos de aférese e de medula óssea devem ser rotulados com ISBT 128 ou rótulos do Eurocode no momento da coleta.

5.8.1.1.1 Outros produtos de terapia celular devem ser rotulados com o nome apropriado do produto e um identificador alfa ou numérico unívoco no momento da coleta.

5.8.1.2 Produtos de terapia celular devem ser rotulados com ISBT 128 ou rótulos do Eurocode ao término do processamento.

5.8.1.3 A instituição receptora deve ter um processo para rastreabilidade de produtos rotulados em um sistema ou versão diferentes.

5.8.2 Todos os recipientes de materiais fonte, produtos de terapia celular em andamento e produtos finais devem ser rotulados de acordo com os Padrões de referência 5.8.2A, Requisitos para a Rotulagem de Produtos de Terapia Celular; e 5.8.2B, Requisitos para Rotulagem de Recipientes de Transporte.

5.8.2.1 Os produtos investigacionais regulados devem ser rotulados de acordo com as regulamentações nacionais e/ou locais.





-
- 5.8.2.2** Os produtos aprovados e/ou licenciados por governos local e/ou nacional devem ser rotulados de acordo com os termos de licenciamento ou aprovação.

 **E 5.8.3 Acondicionamento e Rotulagem**

As informações do rótulo devem ser verificadas quanto à acurácia e completude.

- 5.8.3.1** A instituição coletora deve verificar a rotulagem imediatamente após a coleta.
- 5.8.3.2** A instituição processadora e/ou armazenadora devem verificar a rotulagem nos seguintes momentos, no mínimo:
- 1) No momento do recebimento na instituição de processamento e/ou armazenamento.
 - 2) Nas etapas em andamento definidas pela instituição, incluindo a transferência para um local diferente de armazenamento e remoção/recuperação de segmentos ligados e/ou amostras, se aplicável.
 - 3) Ao final do processamento e/ou antes do armazenamento.
 - 4) Antes da distribuição ou liberação para uso.
- 5.8.3.3** A instituição administradora do produto deve verificar a rotulagem antes da administração de produto de terapia celular.

5.8.4 Terminologia de rotulagem

Nomes de produtos, atributos e descrições nos rótulos dos produtos devem empregar os termos e as definições encontrados no *Standard Terminology for Medical Products of Human Origin* ou com terminologia consistente com rotulagem Eurocode.

 **F 5.9 Transporte e Envio**

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos que objetivem limitar a deterioração, evitar danos, garantir a entrega a tempo e proteger a qualidade dos materiais e dos produtos da terapia celular durante o transporte e envio.

- 5.9.1** A Instituição deve controlar o acondicionamento para garantir a conformidade com os requisitos especificados. As regulamentações local, nacional e/ou internacional para transporte/envio, se aplicam.





✎ **E 5.9.2** Os recipientes devem ser qualificados, em intervalos definidos, para garantir que mantenham as temperaturas dentro da faixa aceitável para a duração prevista do transporte ou envio.

✎ **F 5.9.3** Quando os produtos são transportados ou enviados, a extensão do monitoramento da temperatura deve ser definida e deve ser apropriada para a duração do transporte ou envio.

✎ **F 5.9.3.1** Quando produtos criopreservados são enviados, a temperatura do recipiente de transporte deve ser continuamente monitorada.

5.9.4 A instituição deve rotular os recipientes de transporte e os produtos de terapia celular de modo a permitir uma identificação positiva e informar ao condutor sobre o manuseio adequado. Padrão de Referência 5.8.2A, Requisitos para Rotulagem de Produtos de Terapia Celular e Padrão de Referência 5.8.2B Requisitos para Rotulagem de Recipientes de Transporte, se aplicam.

5.9.5 As bulas e registros devem acompanhar os produtos enviados ou transportados entre as instituições. Quando o produto for transportado dentro da instituição, as bulas e os registros devem estar prontamente disponíveis. Padrão de Referência 5.9.5A, Requisitos para Rotulagem e Acondicionamento para Transporte de Produtos de Terapia Celular e Padrão 4.3.8, se aplicam.

✎ **E 5.9.6** A instituição receptora deve manter registros da aceitabilidade do produto.

✎ **E 5.10 Inspeção e Teste de produtos**

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para as atividades de inspeção e testagem para verificar se os requisitos especificados para produtos são cumpridos.

✎ **E 5.10.1 Recebimento de Células, Tecidos e Órgãos**

No momento do recebimento, as células, tecidos e órgãos devem ser inspecionados, amostrados, e/ou testados, conforme apropriado, para determinar a aceitabilidade. Padrões 5.8.1, 5.8.3 e 5.9.6, se aplicam. Registros do que se segue devem ser mantidos:

- 1) Nome da instituição coletora/fornecedora(s).
- 2) Número de identificação da doação.
- 3) Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
- 4) Nome e atributos do produto.





- 5) Identificador unívoco do doador, se exigido.
- 6) Data e horário do recebimento.
- 7) Data e horário da coleta e/ou fabricação.
- 8) Data de validade, se aplicável.
- 9) Resultados da inspeção no momento do recebimento, se aplicável, incluindo:
 - a) Aparência do produto.
 - b) Rotulagem apropriada.
 - c) Integridade do recipiente(s).
 - d) Presença ou ausência de evidência visível de contaminação.
 - e) Aceitabilidade da temperatura.
- 10) Identidade da pessoa que recebe e/ou inspeciona o produto.
- 11) Indicação da aceitação, quarentena ou rejeição.
- 12) Disposição.
- 13) Certificado de análise ou bula do fabricante ou equivalente, se aplicável.
- 14) Identificação do receptor pretendido, se aplicável.

5.10.1.1 Identificação de Células, Tecidos e Órgãos ao Recebimento

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para requerer a verificação da identificação das células, tecidos e órgãos.

5.10.1.2 Células, tecidos e órgãos devem ficar em quarentena ao recebimento e a sua disposição determinada por uma pessoa qualificada quando algo do que segue ocorre:

- 1) Há um atraso nos procedimentos de inspeção, rotulagem, amostragem, ou testagem para a determinação da aceitabilidade.
- 2) As células, tecidos e órgãos recebidos são julgados como não atendendo aos critérios de aceitação.
- 3) As células, tecidos e órgãos recebidos requerem amostragens, rotulagens ou testagem adicionais antes da disposição.

E 5.10.2 Inspeção e Teste do Produto Final e em andamento

O monitoramento e a testagem em andamento devem ser definidos. A instituição deve:

- 1) Inspecionar e testar o produto de terapia celular durante o processamento, conforme definido por políticas, processos e procedimentos;
- 2) Manter o produto em quarentena até que todas as inspeções, testes requeridos e determinação da elegibilidade tenham sido completados ou os registros necessários recebidos tenham sido verificados, exceto quando o produto for liberado em conformidade com o Padrão 5.22.3;





- 3) Reportar ao cliente(s) identificado no contrato/acordo quaisquer produtos de terapia celular específicos de paciente que sejam perdidos, danificados ou impróprios para uso. Padrão 7.0, se aplica.

5.11 Armazenamento e Preservação

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para o armazenamento de materiais e produtos de terapia celular para evitar confusões, limitar a deterioração, contaminação, e distribuição imprópria de produtos de terapia celular. Isso deve incluir o uso de áreas designadas e seguras para armazenamento, com acesso controlado. Capítulo 7, Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos, se aplica.

-  **E 5.11.1** As áreas de armazenamento devem ter capacidade e projeto para garantir que a temperatura e a umidade adequadas sejam mantidas.

-  **E 5.11.1.1** Se produtos de terapia celular são armazenados em área aberta, a temperatura do ambiente deverá ser registrada, pelo menos, a cada quatro horas.

- 5.11.2** Os dispositivos de armazenamento devem ter capacidade e projeto para garantir que a temperatura adequada e/ou nível de nitrogênio líquido sejam mantidos.

-  **E 5.11.3** Os dispositivos de armazenamento contendo produtos de terapia celular e materiais críticos devem ter um sistema para monitorar continuamente e também registrar em intervalos definidos, a temperatura e/ou níveis de nitrogênio líquido.

- 5.11.3.1** A temperatura e/ou níveis de nitrogênio líquido de freezers onde os produtos de terapia celular são imersos em nitrogênio líquido devem ser registrados, no mínimo, a cada 24 horas.

- 5.11.3.2** A temperatura dos refrigeradores e congeladores onde produtos de terapia celular não são imersos em nitrogênio líquido deve ser registrada, no mínimo, a cada quatro horas.

-  **E 5.11.4** Dispositivos de armazenamento contendo produtos da terapia celular e/ou materiais críticos devem ter um sistema de alarme que seja ajustado para ativar sob condições que permitirão tomar ações apropriadas antes





que os produtos ou reagentes atinjam condições inaceitáveis. A ativação do alarme deve exigir que os funcionários investiguem e documentem a condição de ativação do alarme e que tomem ações corretivas imediatas, conforme necessário.

F 5.12 Avaliação do Doador

A avaliação do doador deve ser realizada e o consentimento informado deve ser obtido, de acordo com o Padrão de Referência 4.5A, Consentimento Informado do doador ou Autorização; Padrão de Referência 5.12A, Requisitos Gerais para Doadores de Produto de Terapia Celular; Padrão de Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.12C, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos; Padrão de Referência 5.12D, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.12E, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Cadáveres.

5.12.1 Aptidão médica

A instituição deve definir os critérios de aptidão médica para proteger a segurança do doador e a do receptor pretendido. A aptidão médica deve ser determinada antes do início de qualquer intervenção que possa potencialmente afetar a sua saúde ou a do receptor. A instituição deve identificar as condições médicas do doador que possam afetar adversamente o valor terapêutico potencial do produto de terapia celular. Essa avaliação deve ser conduzida por um profissional da saúde e incluir, com base no exame, história clínica e registro(s) médico(s) pertinente(s):

5.12.1.1 Capacidade de tolerar o procedimento de coleta.

5.12.1.2 Risco de qualquer condição adquirida, como condição maligna ou herdada, que possa ser transferida por transplante ao receptor.

5.12.1.3 Risco de hemoglobinopatia, se aplicável.

5.12.1.3.1 Para CPH coletado por aférese e CPH de medula óssea, os critérios de avaliação do doador devem incluir o risco para hemoglobinopatia.

5.12.1.4 Avaliação de gravidez, se aplicável.





5.12.1.5 Se aplicável, a instituição que infunde deve assegurar que a tipagem HLA seja realizada no doador e verificar se o tipo HLA está de acordo com os requisitos de HLA especificados. Padrão de Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.17B, Testes de Processamento para CPH, Produtos de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais; 5.17C Testes de Processamento para produtos de Terapia Celular exceto CPH, Aférese; CPH, Medula Óssea; e CPH, Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais, se aplicam.

5.12.1.5.1 A tipagem HLA deve ser realizada por uma instituição acreditada pela American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI), College of American Pathologists (CAP), European Federation for Immunogenetics (EFI) ou outra instituição acreditadora equivalente.

5.12.1.5.2 Para CPH coletada por aférese e CPH de medula que serão utilizadas para transplante alogênico, os critérios de avaliação do doador devem incluir a compatibilidade HLA.

5.12.1.6 A instituição deve ter uma política acerca da privacidade e confidencialidade do processo de determinação da aptidão médica do doador.

5.12.1.7 A instituição deve definir os critérios para avaliar doadores pediátricos.

5.12.2 Elegibilidade do doador

A elegibilidade do doador deve ser determinada antes do início de qualquer intervenção que possa potencialmente afetar a saúde do receptor.

5.12.2.1 A instituição deve definir os critérios de elegibilidade do doador para proteger a segurança do receptor pretendido.

5.12.2.1.1 Os critérios de elegibilidade do doador devem incluir:

- 1) Triagem do doador incluindo exame físico, revisão de registros médicos pertinentes e história médica atual para identificar risco de doenças transmissíveis pertinentes.
- 2) Testagem.

5.12.2.1.2 A instituição deve ter uma política acerca da privacidade e confidencialidade do processo de determinação de elegibilidade do doador.





F 5.12.2.2 Testes para Doenças Infeciosas do Doador

As amostras associadas aos produtos listados abaixo devem ser coletadas de acordo com os seguintes prazos, a menos que as regulamentações nacionais ou locais sejam mais restritivas:

- 1) CPH de sangue de cordão: colher amostra materna em até 7 dias antes ou após o parto.
- 2) CPH de medula óssea, CPH de aférese: colher amostra do doador em até 30 dias antes da coleta do produto.
- 3) Todos os outros produtos de terapia celular: colher amostra do doador em até 7 dias antes ou após a coleta do produto.

5.12.2.3 Elegibilidade do doador cadáver

A avaliação da elegibilidade do doador requerida pelo Padrão de referência 5.12A, Requisitos Gerais para Doadores de Produtos da Terapia Celular, deve ser realizada por entrevista com um membro da família ou outra pessoa conhecida.

 **F 5.12.2.4** O teste do doador deve ser realizado em conformidade com o Padrão Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.12C, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos; Padrão de Referência 5.12D, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.12E, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Cadáveres.

5.12.2.5 Deve haver um processo para avaliar amostras quando o nível de diluição do plasma (hemodiluição) afetar os resultados de testes*.

*FDA Guidance, August 8, 2007, "Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS)." 21 CFR 1271.80

5.12.2.5.1 Se a diluição do plasma é potencialmente suficiente para afetar os resultados dos testes para doenças infecciosas, o doador deve ser considerado inelegível, a menos que, uma das seguintes condições sejam atendidas:

- Uma nova amostra adequada seja coletada e usada para os testes.
- Uma amostra adequada antes da transfusão e/ou infusão seja usada para os testes.
- Um algoritmo apropriado seja aplicado para determinar que a diluição do plasma não afetou a aceitabilidade da amostra de sangue.





-
- 5.12.2.6** Todo teste para doença infecciosa em doador deve ser realizado usando ensaios conforme as instruções escritas do fabricante, aprovadas para triagem de doadores por autoridade competente, se tais testes estiverem disponíveis. Padrão 4.3.8, se aplica.
- 5.12.2.7** Testes para doenças infecciosas devem ser realizados em todos os doadores cujos produtos têm possibilidade de uso alogênico.
- 5.12.2.8** Os seguintes exames devem ser realizados:
- Vírus da Hepatite B (HBsAg; anti-HBc; HBV DNA).
 - Vírus da Hepatite C (anti-HCV; HCV RNA).
 - Vírus da Imunodeficiência Humana (anti-HIV-1/ 2; HIV-1 RNA).
 - Vírus linfotrófico da célula-T humana tipo I e II (anti-HTLV-I/II), apenas para produtos ricos em leucócitos viáveis.
 - Anticorpo para citomegalovírus, apenas para produtos ricos em leucócitos viáveis.
 - Teste sorológico para sífilis.*
 - Vírus do Oeste do Nilo (WNV RNA)

Padrão de Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.12C, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos; Padrão de Referência 5.12D, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.12E, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Cadáveres, se aplicam.

*FDA Guidance for Industry, September 2015, "Use of Donor Screening Tests to Test Donors of Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products for Infection with *Treponema pallidum* (Syphilis)."

- 5.12.2.8.1** Para instituições não submetidas a leis e regulamentações dos Estados Unidos, o teste de DNA do vírus da hepatite B (HBV) é aceitável no lugar do teste anti-HBc.
- 5.12.2.9** A testagem deve ser realizada por um laboratório qualificado por autoridade competente (ex. CMS - Center for Medicare & Medicaid Services) e devem atender os requisitos para testagem de doadores de produtos de terapia celular naquele país.





5.12.2.10 A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para garantir que doenças infecciosas pertinentes e doenças emergentes sejam levadas em consideração e ações tomadas quanto à triagem do doador e processo de testagem.

5.12.3 Amostras para testes das doações após morte cerebral ou morte cardíaca

5.12.3.1 As amostras de sangue para testagem devem ser coletadas antes da interrupção da circulação do doador, se possível.

5.12.3.2 Se o sangue é coletado após a interrupção da circulação, testes de doenças infecciosas em amostras devem ser realizados utilizando os ensaios que foram aprovados para triagem de doadores pela Autoridade Competente e, especificamente, rotulado para as amostras de cadáveres, quando disponível.

F 5.12.4 Avaliação dos Produtos de Terapia Celular

Antes do envio ou transporte de produtos de terapia celular, a instituição receptora deve revisar a triagem do doador e os registros da testagem para doenças infecciosas quanto à conformidade com os regulamentos local e nacional da instituição receptora e garantir que o produto atenda aos requisitos especificados.

 **F 5.12.5** Uma determinação final da elegibilidade do doador para doadores alogênicos deve ser feita, e deve incluir as seguintes informações:

- 1) Uma declaração de que o doador é elegível ou inelegível, informando o nome e endereço da instituição que fez a determinação da elegibilidade do doador. Padrão 5.12.8, se aplica.
- 2) Uma declaração de que a testagem para doença infecciosa foi realizada por um laboratório certificado para realizar aquela testagem em amostras humanas conforme Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ou que cumpriu os requisitos equivalentes conforme determinado pelas Center for Medicare & Medicaid Services (CMS). Para instituições localizadas fora dos Estados Unidos, é permitido o emprego de um laboratório autorizado pela autoridade competente como um centro de testagem.
- 3) Para um produto de um doador inelegível, uma declaração informando a razão para a determinação da inelegibilidade.





5.12.6 Resultados Anormais na Triagem Clínica e Testagem do Doador

5.12.6.1 A instituição deve estabelecer políticas, processos e procedimentos para a notificação de resultados de testes anormais ou reativos para doenças infecciosas.

 **F 5.12.6.2** Resultados anormais da triagem, exame físico e revisão do histórico clínico ou nos testes do doador que possam afetar a sua saúde devem ser comunicados ao próprio doador ou ao seu médico. Padrão de Referência 4.5A, Consentimento Informado do doador ou Autorização e Padrão de Referência 4.7A, Consentimento Informado do Paciente, se aplicam.

5.12.6.2.1 Para sangue de cordão ou materiais gestacionais, a mãe do doador ou o médico apropriado deve ser notificado.

5.12.6.2.2 Para doador cadáver, todos os resultados dos testes para doenças infecciosas devem ser comunicados à instituição onde foi feita a coleta. A referida instituição deve comunicar os resultados positivos às autoridades apropriadas, conforme requerido por lei ou por regulamentação, e os resultados dos testes devem estar disponíveis ao parente legal mais próximo do doador, caso esse(s) resultado(s) possa(m) afetar a saúde de outros.

 **F 5.12.6.3** Anormalidades identificadas a triagem, exame físico e revisão do histórico clínico ou nos testes do doador que possam afetar a saúde do receptor ou o valor terapêutico do produto de terapia celular devem ser informados ao médico do receptor e ao próprio receptor antes da distribuição do produto de terapia celular para uso clínico. Padrão de Referência 4.5A, Consentimento Informado do doador ou Autorização e Padrão de Referência 4.7A, Consentimento Informado do Paciente, se aplicam.

 **E 5.12.6.4** Devem ser mantidos os registros de doadores determinados inelegíveis após coleta do produto.

5.12.6.4.1 Registros de doadores de sangue de cordão ou de materiais gestacionais devem incluir a mãe de nascimento e, se aplicável, a mãe biológica.





F 5.12.7 Produtos de Doadores Inelegíveis

O rótulo de risco biológico deve ser afixado a todo produto alogênico para o qual existem anormalidades na triagem de doadores ou em resultados de testes. Todos os produtos alogênicos de doadores inelegíveis somente serão fornecidos sob necessidade médica urgente e devem ser rotulados com a frase “AVISO: avisar ao paciente dos riscos de doenças transmissíveis”. Padrão 5.8.2A, Requisitos para Rotulagem de Produtos de Terapia Celular, se aplicam.

5.12.7.1 Qualquer produto com resultados anormais de teste do doador também deve ser rotulado com a frase: “AVISO: Resultados de teste reagente para (nome da doença ou do agente da doença)”.

5.12.8 Doadores com Determinações de Elegibilidade Incompletas

Doadores alogênicos que não foram triados ou testados em conformidade com os requisitos da Autoridade Competente devem ter a determinação da elegibilidade do doador incompleta para aquela doação.

5.12.8.1 Se os testes não forem realizados em conformidade com o Padrão 5.12.2.8 ou se não atenderem às exigências do fabricante do kit do teste, a determinação da elegibilidade do doador estará incompleta.

5.12.8.1.1 Se os testes não estiverem completos, uma lista de todos os resultados de testes pendentes para doenças infecciosas e uma interpretação daqueles realizados devem ser conservados e devem acompanhar o produto.

 **E 5.12.8.2** Quando a determinação da elegibilidade do doador estiver incompleta, a instituição deve completá-la durante ou após o uso do produto, se possível, ou indicar nos registros relacionados a razão pela qual a determinação da elegibilidade não pôde ser concluída. Os resultados da determinação da elegibilidade do doador devem ser comunicados ao médico do receptor.

5.12.9 Produtos de Doadores com Elegibilidade Incompleta

Produtos de doadores alogênicos com determinação incompleta da elegibilidade (triagem e/ou testagem do doador incompletas, de acordo com os requisitos da Autoridade Competente) devem ser fornecidos





somente sob necessidade médica urgente, e devem ser rotulados com as declarações “Não avaliado para substâncias infecciosas” e “AVISO: Avisar o paciente para os riscos de doenças transmissíveis”. Padrão 5.24.2, se aplica.

5.12.9.1 Se a testagem para doença infecciosa é realizada em uma amostra que não atende aos requisitos do fabricante do kit de teste, o produto deve ser considerado com tendo uma determinação incompleta da elegibilidade do doador e deve ser rotulado com a frase “Não avaliado para substâncias infecciosas.”, mesmo se todos os testes e a triagem de doadores estiverem concluídos e se não houver resultados anormais.

5.12.9.2 Unidades alogênicas de doadores com determinação incompleta da elegibilidade ou de doadores inelegíveis devem ser liberados somente sob necessidade médica urgente.

5.12.10 Rotulagem para Produtos Autólogos

Unidades autólogas devem ser rotuladas com a frase “Apenas para uso autólogo” e, se a testagem ou a triagem não tiverem sido completadas de acordo com o requisito da Autoridade Competente, devem ser rotuladas com a declaração “Não avaliado para substâncias infecciosas”. Padrão de Referência 5.9.5A, Requisitos para Rotulagem e Acondicionamento para Transporte de Produtos de Terapia Celular.

5.12.10.1 O rótulo de risco biológico deve ser afixado aos produtos autólogos para os quais existem resultados anormais de testes ou da triagem de doadores. Qualquer produto com resultados anormais de testes de doadores deve também ser rotulado com a declaração “AVISO: Resultados de testes reagentes para (nome do agente da doença ou da doença).”

5.13 Manejo Médico e Cuidado Emergencial aos Doadores

5.13.1 A disponibilidade de cuidado médico deve ser baseada nos riscos e na situação clínica associados a cada tipo de doação. As instituições que coletam células, tecidos ou órgãos de doadores vivos devem providenciar cuidado emergencial e manejo médico de eventos adversos naqueles doadores.





-
- E 5.13.2** Quando um dispositivo de acesso venoso central é usado para um procedimento de coleta, os seguintes requisitos devem ser aplicados:
1. O dispositivo de acesso venoso central deve ser colocado por uma pessoa qualificada (sob a supervisão de um médico autorizado, caso o indivíduo não seja médico).
 2. Antes da coleta, o posicionamento correto do dispositivo de acesso venoso central deve ser confirmado por métodos apropriados para o local de colocação.

5.13.3 A administração ao doador de agentes farmacológicos ou biológicos deve ser realizada sob a supervisão de um médico licenciado e experiente no uso de tais agentes e no manejo de suas complicações.

- E 5.13.3.1** Doadores alogênicos e autólogos devem ser avaliados quanto ao risco de hemoglobinopatia antes da administração de um agente mobilizador.

5.13.4 A administração de anestesia local no doador deve ser realizada sob a supervisão de um médico habilitado. A sedação (cuidados de anestesia monitorada), anestesia regional ou geral deve ser administrada sob a supervisão de um anestesista. O manejo da dor no cuidado pós-procedimento deve estar disponível, se necessário.

5.13.5 A instituição coletora deve ter políticas, processos e procedimentos projetados para proteger a saúde e segurança do doador. Os critérios para interrupção da coleta devido a complicações médicas devem ser especificados.

5.13.5.1 Os procedimentos de coleta para sangue de cordão ou materiais gestacionais devem garantir a segurança da mãe de nascimento e do recém-nascido.

5.14 Coleta

Deve haver políticas, processos e procedimentos para cada método de coleta realizado na instituição.

F 5.14.1 Requisição Médica para Coleta

A instituição coletora deve obter um pedido médico antes do procedimento de coleta para todos os produtos de terapia celular, exceto para sangue de cordão ou materiais gestacionais. O pedido médico deve conter as metas de coleta. Padrão 5.15, se aplica.





5.14.2 Verificação da Aptidão Médica

5.14.2.1 Antes da coleta, a instituição coletora deve verificar se a avaliação da aptidão médica está completa. Padrões 5.12.1 e Padrão de Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.12C, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos; Padrão de Referência 5.12D, I, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.12E, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Cadáveres, se aplicam.

 **F 5.14.2.2** Antes de qualquer procedimento de coleta, a instituição coletora deve obter a aprovação final e a documentação do médico do doador, ou de outro médico que não esteja diretamente envolvido com os cuidados com o receptor, de que o doador está adequado para a doação, em conformidade com o Padrão de Referência 5.12A, Requisitos Gerais para Doadores de Produto de Terapia Celular; Padrão Referência 5.12B, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos; Padrão de Referência 5.12C, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos.

 **E 5.14.2.3** Para doadores de células coletadas por aférese, deve-se obter hemograma completo antes da mobilização e nas 24 horas anteriores de cada procedimento de coleta. Para doadores de medula óssea, deve-se obter hemograma completo antes da coleta.

 **F 5.14.2.4** Para cada dia de procedimento de coleta, um profissional de saúde, no local de coleta, deve confirmar que a condição clínica do doador permite a coleta e documentar que o estado de saúde do doador é aceitável para a doação. Padrão de Referência 5.12A Requisitos Gerais para Doadores de Produto de Terapia Celular, se aplica.

5.14.3 Verificação da Elegibilidade do Doador

No dia da coleta, a instituição coletora deve verificar se a determinação da elegibilidade do doador foi concluída e confirmar se a história clínica do doador não sofreu alteração, exceto para sangue de cordão ou materiais gestacionais. Padrão 5.12.8, se aplica.





 **F 5.14.4 Identidade do Doador**

No momento da coleta, a identidade do doador deve ser confirmada por pelo menos dois identificadores independentes.

- 5.14.4.1** Para sangue de cordão ou materiais gestacionais, a identidade da mãe de nascimento deve ser confirmada por pelo menos dois identificadores independentes.

5.14.5 Registros de Coleta

Um registro de coleta deve incluir:

1. Número de identificação da doação.
 2. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
 3. Nome e atributos do produto.
 4. Identificação unívoca do produto, se disponível.
 5. Data e hora da coleta.
 6. Nome e endereço da instituição coletora.
 7. Pormenores do produto coletado/processo de coleta.
 8. Identificação das pessoas responsáveis por cada etapa da coleta.
 9. Nomes, fabricantes, números de lote, datas de validade dos materiais e reagentes críticos e quantidades usadas na coleta.
 10. Identificação do equipamento usado na coleta
- Padrões 5.8.1, 7.2.1 e 7.3, se aplicam.

 **F 5.14.6 Revisão dos Registros de Coleta**

A instituição deve garantir que o registro de coleta para cada produto de terapia celular seja preciso e completo por um período de tempo especificado.

5.14.7 Disponibilidade de Registro de Coleta

Cada instituição que realiza coleta deve fornecer um registro de coleta para a instituição receptora do produto. Capítulo 4: Acordos e Contratos, se aplica.

5.14.7.1 Os registros devem incluir:

1. Número de identificação da doação.
2. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
3. Nome e atributos do produto.
4. Identificação unívoca do produto, se disponível.
5. Data e hora da coleta, incluindo fuso horário, se aplicável.
6. Nome e endereço da instituição coletora.





F 5.15 Metas da Coleta

As metas da coleta devem ser definidas.

5.15.1 Metas não concretizadas

Se as metas esperadas não forem atingidas, o Capítulo 7 – Desvios, não conformidades de produtos e serviços e eventos adversos, se aplica.

- 5.15.1.1** Se as metas esperadas não forem atendidas, o médico do receptor pretendido, a instituição processadora e outras partes pertinentes devem ser notificadas.

5.16 Acondicionamento

Assim que possível, após a coleta, cada órgão, componente de tecido ou produto de terapia celular deve ser acondicionado em um recipiente adequado, rotulado individualmente para o produto específico. Padrão de Referência 5.8.2A, Requisitos para Rotulagem de Produtos de Terapia Celular, se aplica.

- 5.16.1** A instituição deve verificar a acurácia do rótulo do recipiente de coleta e a identificação do doador próximo a ele.

- 5.16.1.1** Para coletas de sangue de cordão *in útero* ou de materiais gestacionais, a instituição coletora deve verificar a acurácia do rótulo do recipiente de coleta e a identificação do doador próximo a ele.

- 5.16.1.2** Para coletas de sangue de cordão *ex útero* ou de materiais gestacionais, a instituição coletora deve ter políticas, processos e procedimentos para conferir o rótulo no recipiente de coleta com a identificação do doador.

5.17 Processamento

Produtos de terapia celular devem ser testados durante o processamento em conformidade com o Padrão de Referência 5.17A, Testes de Processamento para CPH, Aférese e CPH, Medula Óssea; Padrão de Referência 5.17B, Testes de Processamento para CPH, Produtos de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.17C Testes de Processamento para Produtos de Terapia Celular Exceto CPH, Aférese; CPH, Medula Óssea; e CPH, Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais. As especificações para as seguintes etapas devem ser definidas para cada tipo de produto da terapia celular:

1. Células, tecidos e órgãos recebidos.
2. Produtos intermediários, se aplicável.
3. Produtos finais.





F 5.17.1 Pedido Médicos para Processamento, Preservação ou Armazenamento

A instituição (exceto instituições que processam sangue de cordão ou materiais gestacionais) que realiza processamento, preservação ou armazenamento deve obter um pedido do serviço de saúde fornecedor. O pedido deve conter informações que identifiquem, univocamente, o doador e o receptor. Instruções específicas para processamento e preservação celular devem ser fornecidas no pedido, como apropriado.

F 5.17.2 Registro de Processamento

Um registro de processamento completo deve incluir:

1. Número de identificação da doação.
2. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
3. Nome e atributos do produto.
4. Identificação unívoca do produto, se disponível.
5. Data e hora da coleta.
6. Nome e endereço da instituição processadora.
7. Todos os pormenores de etapas críticas do processamento, preservação e armazenamento. Para registros de criopreservação, padrão 5.19.3, se aplica.
8. Data e hora das etapas críticas, se aplicável.
9. Nomes das pessoas responsáveis por cada etapa.
10. Nomes, fabricantes, números de lote, datas de validade de todos os materiais críticos usados no processamento, preservação e armazenamento.
11. Quantidades de reagentes usados.
12. Identificadores dos equipamentos usados.
13. Documentação da distribuição ou destinação final do produto.
14. Revisão final como definido pelas políticas, processos e procedimentos da instituição.

E 5.17.3 Determinação dos Valores ou Faixas Aceitáveis

A instituição deve definir os métodos de testagem e os valores ou faixas aceitáveis para características críticas definidas de cada produto [por exemplo, recuperação de populações específicas de células, viabilidade celular, identificação celular e ensaios de potência, função(ões), pureza, como apropriado, e esterilidade]. Padrão de Referência 5.17A, Testes de Processamento para CPH, Aférese e CPH, Medula Óssea; Padrão de Referência 5.17B, Testes de Processamento para CPH, Produtos de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais; e Padrão de Referência 5.17C, Testes de Processamento para Produtos de Terapia Celular Exceto CPH, Aférese; CPH, Medula Óssea; e CPH, Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais, se aplicam.





F 5.17.4 Manejo de Incompatibilidade de Antígeno Eritrocitário

A instituição de processamento deve ter políticas, processos e procedimentos para o manejo de incompatibilidade de antígeno eritrocitário entre o doador e o receptor, quando aplicável.

5.17.5 Registros de Processamento

A(s) instituição(ões) de processamento, preservação ou armazenamento deve(m) fornecer:

1. Uma cópia completa do registro de processamento do produto uma vez que os registros de processamento dizem respeito à segurança, pureza e potência do produto envolvido ou
2. Um resumo do registro de processamento do produto para a instituição(ões) receptora(s) do produto. Capítulo 4, Acordos e Contratos, se aplica.

E 5.18 Armazenamento de Produtos Não Criopreservados

A instituição deve estabelecer para cada tipo de produto as especificações e as condições definidas de armazenamento, incluindo a faixa de temperatura para manter a viabilidade e a função.

5.18.1 Gerenciamento de Estoque de Produtos Não Criopreservados

- 5.18.1.1** Produtos de terapia celular devem ser mantidos sob condições definidas, incluindo faixa de temperatura entre doação e destinação final.
- 5.18.1.2** Alíquota(s) de produtos de terapia celular deve(m) ser mantida(s) sob condições definidas, incluindo faixa de temperatura.
- 5.18.1.3** O uso e a disposição de produtos de terapia celular (e alíquotas, se aplicável) devem ser definidos nas políticas, processos e procedimentos da instituição.
- 5.18.1.4** A instituição deve ter processos para garantir a rastreabilidade de cada produto (e alíquotas, se aplicável), da doação até a destinação final.

5.19 Criopreservação

Os produtos de terapia celular devem ser criopreservados usando um procedimento com velocidade controlada de congelamento, ou procedimento equivalente validado para manter a viabilidade. A temperatura do produto(s) e/ou processo





de congelamento deve(m) ser monitorado(s) de acordo com as políticas, processos e procedimentos da instituição.

5.19.1 Gerenciamento do Estoque de Produtos Criopreservados

5.19.1.1 Uma alíquota de produtos de terapia celular criopreservados deve ser conservada e armazenada sob condições equivalentes àquelas do produto de terapia celular. O uso e a disposição de alíquota(s) deve(m) ser definido(s) de acordo com as políticas, processos e procedimentos da instituição.

5.19.1.2 Um sistema de controle de estoque deve ser definido e validado para garantir que cada produto de terapia celular, alíquotas e amostras relacionadas possam ser localizados enquanto armazenados.

5.19.2 Requisitos Especiais para Sangue de Cordão

5.19.2.1 Os produtos de sangue de cordão devem ter pelo menos dois segmentos criopreservados integralmente afixados ao produto. Padrões 5.7.1.3 e Padrão de Referência 5.17B#5 Testes de Processamento para CPH, Produtos de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais; se aplicam.

 **E 5.19.2.1.1** A identidade do produto de sangue de cordão e o(s) segmento(s) deve(m) ser confirmada por duas pessoas ou por uma pessoa e um dispositivo eletrônico validado para satisfazer a função de identificação do rótulo, quando os segmentos integralmente afixados são removidos.

5.19.2.2 Os produtos de sangue de cordão criopreservados devem ser armazenados em temperaturas a -150°C ou inferiores, em nitrogênio líquido ou vapor.

F 5.19.3 Registros para Produtos Criopreservados

Além dos itens requeridos pelo Padrão 5.17.2, os registros de criopreservação devem incluir:

1. Número da identificação da doação.
2. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
3. Nome e atributos do produto.
4. Identificação unívoca do doador, se disponível.
5. Data e hora da coleta.





6. Concentração ou quantidade do(s) tipo(s) de célula(s) relevante(s).
7. Viabilidade celular.
8. Nome e volume ou concentração do(s) agente(s) crioprotetor(es).
9. Data e hora da criopreservação.
10. Registro da temperatura durante a criopreservação, se aplicável.
11. Temperatura final após criopreservação.
12. Local de armazenamento do produto criopreservado e das suas alíquotas para testes.

E 5.20 Datas de Validade e Estabilidade de Produtos

5.20.1 A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para definir e validar as datas de expiração. Padrão 5.8.2A, Requisitos para Rotulagem de Produtos para Terapia Celular (#13), se aplica.

5.20.2 Os produtos criopreservados devem ser monitorados por meio de um programa de estabilidade. Amostragem e avaliação devem ser realizadas, no mínimo, em uma base anual. O plano de amostragem da instituição deve ser incluído nas políticas, processos e procedimentos da instituição.

5.20.2.1 O programa de estabilidade deve incluir, no mínimo, a integridade do recipiente do produto e a recuperação das células viáveis da(s) população(ões) celular(es) pertinente(s).

5.20.3 Se os produtos criopreservados forem distribuídos após a data de expiração, a instituição deve ter um processo para revisar e aprovar a liberação do produto.

5.20.3.1 Se a instituição atribuir nova data de expiração do produto com base em dados documentados do programa de estabilidade, a instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para rotular novamente os produtos com nova data de expiração. Padrão de Referência 5.8.2A Requisitos para Rotulagem de Produtos para Terapia Celular, se aplica.

F 5.21 Descarte e Disposição

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos em relação ao descarte e à disposição de produtos e alíquotas que sejam consistentes com os requisitos descritos no processo de consentimento informado da instituição e nas leis e regulamentações aplicáveis. Padrão 4.3.6, se aplica.





5.22 Avaliação para disponibilizar Produto para a Distribuição

A instituição deve definir os requisitos para as inspeções e os resultados de testes necessários para tornar um produto disponível para a distribuição. A instituição deve garantir que esses requisitos sejam cumpridos antes da distribuição. Padrões 5.24.1, 5.28.2, 7.1.3, e 7.2.2.2, se aplicam.

5.22.1 Os produtos não devem estar disponíveis para distribuição ou incluídos nos registros até que o diretor médico, ou profissional por ele designado, e o representante do setor de qualidade, ou profissional por ele designado, tenham aprovado a liberação do produto.

 **F 5.22.2** Antes de um produto ser considerado apto para a distribuição, os registros pertinentes dos Padrões 5.22.2.1 e 5.22.2.2 devem ser revisados. A responsabilidade pela conclusão e revisão desses registros deve ser definida por um contrato/acordo entre as partes envolvidas.

5.22.2.1 Critérios de Doação

A revisão dos critérios de doação deve confirmar que:

1. O consentimento informado do doador foi obtido.
2. A determinação da elegibilidade do doador foi realizada, quando aplicável. Padrões 5.12 e 7.2, se aplicam.
3. O doador atendeu a outros critérios de seleção aplicáveis.
4. O pedido de coleta foi obtido.

5.22.2.2 Revisão de Processamento do Produto

A revisão do registro de processamento do produto final da terapia celular deve confirmar que:

1. O pedido de processamento foi obtido, se cabível.
2. Os requisitos especificados, conforme definidos nas políticas, processos e procedimentos aplicáveis, foram alcançados.
3. Os registros de processamento, criopreservação e armazenamento estão completos e contém as iniciais e/ou as assinaturas apropriadas, e os cálculos críticos foram verificados.
4. Os materiais e reagentes críticos apropriados e dentro do prazo de validade foram usados, e os números de lote registrados, de modo que se garanta a rastreabilidade.
5. Os equipamentos apropriados foram usados e os números de identificação registrados, de modo que se garanta a rastreabilidade.
6. A acurácia e completude da rotulagem do produto foi verificada.





7. Todos os testes para doenças infecciosas pendentes, se aplicáveis, foram concluídos.

E 5.22.2.3 Revisão de Registro do Produto

Antes da distribuição final, os seguintes itens devem ser revisados:

1. Listas de requisitos especificados.
2. Valores ou faixas aceitáveis para cada teste.
3. Valor real do produto para cada teste.
4. Indicação se cada valor obtido está dentro da faixa aceitável.
5. Documentação de que a revisão do produto foi aceitável e a identidade da pessoa que fez a determinação.
6. Comentários ou anotações se o produto não atende aos requisitos especificados.

5.22.3 Falha ao Atender aos Requisitos Especificados

Os produtos que não atenderem aos requisitos especificados serão considerados em não conformidade e não devem ser usados, exceto como definido no Padrão 7.2.2.2.

E 5.23 Distribuição

Quando da solicitação de distribuição, os seguintes itens devem ser revisados:

1. Documentação de que o produto foi solicitado.
2. Acurácia e completude da identificação e rotulagem do produto verificada por duas pessoas ou uma pessoa e um dispositivo eletrônico validado para cumprir a(s) função(ões) de identificação da rotulagem.
3. Condição do produto à inspeção visual.
4. Identificação do receptor, se aplicável.
5. Documentação da compatibilidade do receptor pretendido.
 - a) Compatibilidade quanto ao grupo ABO e outros antígenos, se aplicável.
 - b) Compatibilidade HLA, se aplicável.

- 5.23.1** As instruções para o manuseio, armazenamento e preparação dos produtos para administração devem estar disponíveis.

F 5.24 Liberação do Produto

Antes da liberação para uso, os seguintes itens devem ser revisados:

1. Pedido médico para liberação do produto.
2. Acurácia e completude da rotulagem do produto e identificação verificada por duas pessoas ou dispositivo eletrônico equivalente.





3. Condição do produto à inspeção visual.
4. Identificação do receptor.
5. Documentação da compatibilidade do receptor pretendido.
 - a) Compatibilidade quanto ao grupo ABO e outros antígenos, se aplicável.
 - b) Compatibilidade HLA, se aplicável.

 **F 5.24.1** A instituição que libera para uso deve revisar e verificar os seguintes itens no momento da distribuição/liberação para uso do produto final de terapia celular:

1. Nome do receptor e identificador(es) unívoco(s).
2. Número de identificação da doação.
3. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
4. Nome e atributos do produto.
5. Identificação unívoca do doador, se disponível.
6. Condição do produto à inspeção visual.
7. Nomes e/ou identificadores das pessoas que verificaram se o produto é o destinado para o receptor.
8. Identificação da pessoa que liberou o produto.
9. Identificação da pessoa a quem o produto foi consignado.
10. Data e hora da liberação.

5.24.2 À distribuição e liberação para uso de produtos alogênicos, as seguintes informações devem acompanhar o produto ou estar prontamente disponíveis onde quer que o produto esteja localizado:

1. Uma declaração de que o doador foi considerado elegível ou inelegível, ou de que a determinação da elegibilidade do doador está incompleta, informando o nome e o endereço da instituição que avaliou a elegibilidade do doador.
2. Uma declaração de que os testes para doenças infecciosas foram realizados por um laboratório certificado para realizar tais testes em amostras de humanos segundo as normas correntes da Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), ou que estejam de acordo com requisitos equivalentes, como determinado pela Center for Medicare & Medicaid Services (CMS). Para instituições testadoras localizadas fora dos Estados Unidos, o uso de um laboratório não americano como centro testador é permitido se autorizado pela autoridade competente daquele país como laboratório aprovado naquele país para testagem para doenças infecciosas.





3. Uma lista com interpretação dos resultados de toda triagem do doador e exames realizados, ou pendentes, para todas as doenças infecciosas.
4. Para um produto de um doador inelegível, uma declaração informando a(s) razão(ões) da inelegibilidade.
5. Instruções para o armazenamento e o manuseio dos produtos antes da sua administração.

5.24.3 Para doadores com elegibilidade incompleta, os registros fornecidos no momento da distribuição devem indicar os testes e a triagem que foram completados e aqueles que não foram ainda completados.

5.25 Programa Clínico

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para o cuidado ao paciente, incluindo a administração de terapias específicas e intervenções médicas.

5.25.1 Avaliação do Paciente (receptor)

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos que definam as indicações clínicas e os critérios de avaliação para o tratamento. Essa avaliação deve ser conduzida por um profissional da saúde e aprovada pelo médico.

5.25.2 A instituição deve garantir que os pedidos e a responsabilidade pelo cuidado ao paciente são definidas e comunicadas sempre que houver mudanças na responsabilidade.

F 5.26 Cuidado clínico do receptor

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos referentes ao cuidado clínico do receptor, incluindo o seguinte, se aplicável:

1. Hemocomponentes.
2. Quimioterapia.
3. Radioterapia.
4. Regimes de condicionamento.
5. Manejo de doenças infecciosas.
6. Doença do enxerto-versus-hospedeiro, síndrome da liberação de citocinas e outras complicações associadas à terapia celular.

5.26.1 Pedido médico

Pedidos para cuidado clínico do paciente devem identificar univocamente o paciente e o tratamento solicitado. Instruções específicas devem ser fornecidas no pedido.





5.26.1.1 Terapia(s) médica(s) devem ser solicitadas por médico ou profissional de saúde.

 **F 5.26.1.2** Pedidos para administração de produto de terapia celular devem identificar univocamente o receptor, o tipo de produto de terapia celular solicitado e a dose. O pedido deve ser obtido antes de o produto ser liberado para administração. Instruções específicas para a administração devem ser fornecidas.

5.27 Preparação do Receptor para a Administração de Produtos de Terapia Celular

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para a preparação do paciente para a administração de produto(s) de terapia celular, que devem abordar, no mínimo, o seguinte:

- 1) Administração do regime preparatório, se aplicável.
 - 2) Prevenção de toxicidades associadas ao produto de terapia celular.
 - 3) Manejo de toxicidades associadas ao produto de terapia celular.
- Padrão 5.28.1, se aplica.

5.28 Recebimento e Armazenamento de Produto

5.28.1 Recebimento e Administração de Produtos de Terapia Celular

A instituição clínica deve ter procedimentos para o recebimento e preparação de produtos. Padrões 5.7, 5.8, 5.10 e 5.22, se aplicam.

 **F 5.28.2** A instituição clínica deve revisar e verificar os seguintes itens no momento do recebimento do produto final de terapia celular:

- 1) Nome e identificador(es) unívoco do receptor pretendido.
- 2) Número de identificação da doação.
- 3) Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
- 4) Nome e atributos do produto.
- 5) Condição do produto à inspeção visual. Padrão 4.3.6, se aplica.
- 6) Resumo da determinação da elegibilidade do doador. Padrões 5.24.2 e 5.24.3, se aplicam.

5.28.3 Armazenamento na Instituição de Administração

A instituição de administração deve conservar o produto de acordo com as especificações fornecidas pela instituição de processamento. Padrão 4.3.6, se aplica.





F 5.29 Administração

Imediatamente antes da administração do produto final de terapia celular, duas pessoas [ou uma pessoa e um dispositivo eletrônico validado para realizar a(s) função(ões) de identificação da rotulagem] na instituição clínica devem confirmar a identidade do produto e do receptor pretendido. Os receptores pretendidos devem ser identificados por, ao menos, dois identificadores.

5.29.1 A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para a administração de produtos de terapia celular. Esses devem ser consistentes com a informação contida na atual *Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products*, brochura do investigador para produtos investigacionais e/ou bula para produtos de terapia celular licenciados.

5.29.2 A instituição clínica que assiste o paciente deve ter políticas, processos e procedimentos para monitoramento e observação do receptor de acordo com a natureza do procedimento e do tipo de produto.

Estes devem incluir:

1. Toxicidades à infusão e reações adversas resultantes da administração de produto de terapia celular.
2. Prevenção das toxicidades relacionadas ao regime de condicionamento.
3. Manejo das toxicidades relacionadas ao regime de condicionamento.
4. Identificação e manejo de incompatibilidade de antígenos eritrocitários.
5. Imunossupressão do receptor para produtos celulares alogênicos.
6. Tratamento ou profilaxia de doenças infecciosas.
7. Uso de hemocomponentes.
8. Manejo da doença do enxerto-versus-hospedeiro por produtos alogênicos.
9. Complicações da terapia celular imunoefetora.

 **F 5.29.3** Deve haver procedimentos para registro de eventos adversos e processos para comunicar tais eventos da instituição clínica para a instituição que liberou o produto para uso e/ou o Registro. Capítulo 7 Desvios, Produtos não conformes ou serviços, e Eventos Adversos; Padrões 4.3.4 e 4.3.5, se aplicam.

5.29.3.1 A responsabilidade pelo tratamento dos eventos adversos ao receptor deve ser definida. Padrão 7.3.2, se aplica.

F 5.29.4 Registros da administração

Os registros da administração devem incluir:





1. Nome e identificador(es) unívoco(s) do receptor previsto.
2. Número da identificação da doação.
3. Código de descrição do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
4. Nome e atributos do produto.
5. Pedido médico para a administração.
6. Confirmação do receptor e da identidade do produto antes da sua administração.
7. Nomes e/ou identificadores das pessoas que administraram o produto.
8. Datas e hora de início e término da administração do produto.
9. Todas as informações da administração, incluindo os sinais vitais do paciente e o horário de todos os eventos registrados.
10. Se quaisquer eventos adversos ocorreram, incluindo uma referência à documentação apropriada dos formulários de eventos adversos.
11. Registro de notificação se um evento adverso ocorreu.
12. Etapas críticas relacionadas com a administração do produto devem ser inseridas no prontuário médico do paciente pelo profissional de saúde qualificado que o solicita ou administra de acordo com o protocolo definido pela instituição. Um registro de anestesista (se anestesia é necessária) deve fazer parte do prontuário médico.

F 5.29.5 Registros do receptor

Os registros do receptor devem incluir:

1. Nome e identificador(es) unívoco(s) do receptor.
2. Número da identificação da doação.
3. Código do produto, tipo de coleta e código de aliquotagem.
4. Nome e atributos do produto.
5. História clínica e cirúrgica e exame físico.
6. Interpretação dos testes para marcadores de doenças infecciosas, se aplicável.
7. Consentimento informado assinado para a administração de produto de terapia celular.
8. Identificador(es) unívoco(s) do produto de terapia celular.
9. Se aplicável, interpretação de tipagem ABO, Rh e outros antígenos eritrocitários e, para receptores alogênicos, a documentação de:
 - a) Detecção e identificação de anticorpos antieritrocitários irregulares.
 - b) Avaliação da compatibilidade de grupos sanguíneos entre o doador e o receptor pretendidos.
10. Documentação dos resultados da tipagem HLA, se indicado.





5.29.6 A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos em relação à alta hospitalar e ao acompanhamento de pacientes após o procedimento de administração.

5.30 Monitoramento Pós-administração

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para o seguimento do receptor, incluindo a coleta de dados de resultado após a administração dos produtos de terapia celular e para comunicar esta informação à instituição coletora e/ou processadora. Isto deve incluir qualquer evento adverso imediato ou tardio, suspeito de estar associado ao produto de terapia celular.

5.30.1 Quando dados são informados ao Registro, os dados de resultados devem ser inseridos no banco de dados da instituição de forma a garantir que os dados possam ser questionados, extraídos, analisados e informados às partes interessadas de uma maneira consistente.





Padrão de Referência 5.8.2 A— Requisitos para Rotulagem de Produtos de Terapia Celular

| Item N.º | Elemento | Conclusão da Coleta ¹ | Rótulo em Andamento ¹ | Conclusão do Processamento | Distribuição e Liberação ² |
|----------|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Número de identificação da doação (Identificador alfa e/ou numérico unívoco do produto) ³ | P | P | P | P |
| 2 | Nome do produto | P | P | P | P |
| 3 | Atributos do produto ⁴ | A ⁵ | R | A ⁵ | P ⁶ |
| 4 | Código do produto ³ - Código de descrição do produto - Código do tipo de coleta - Código de aliquotagem | P | N/A | P | P |
| 5 | Identificador ou nome do doador ⁷ | A | N/A | A ⁵ | A ⁵ |
| 6 | Data da coleta | R | N/A | R | R |
| 7 | Horário da conclusão da coleta (fuso horário, se aplicável) ⁸ | R | N/A | R | R |
| 8 | Nome da instituição coletora/registo do doador | R | N/A | R | R |
| 9 | Volume ou peso aproximado do produto (se aplicável) | R | N/A | R | R |
| 10 | Nomes/volumes de anticoagulantes e de outros aditivos (se aplicável) | R | N/A | A ⁵ | A ⁵ |
| 11 | Nome e/ou identificador do receptor (se conhecido) | R | R | R | A ⁵ |
| 12 | Data e horário de validade (se aplicável) | N/A | N/A | A ⁹ | A |
| 13 | ABO e Rh do doador (se aplicável) | N/A | N/A | R | R |
| 14 | Compatibilidade eritrocitária (se aplicável) | N/A | N/A | N/A | R |
| 15 | Temperatura de armazenamento recomendada (em graus Celsius) | R | N/A | A | A |
| 16 | Nome e endereço da instituição que determina se o produto cumpre os critérios de liberação e põe o produto à disposição para distribuição. | N/A | N/A | N/A | R |
| 17 | Rótulo de risco biológico (se aplicável; vide padrão de Referência 5.8.2B, Requisitos para rotulagem de recipientes de transporte) | A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |

| Item Nº. | Elemento | Conclusão da Coleta ¹ | Rótulo em Andamento ¹ | Conclusão do Processamento | Distribuição e Liberação ² |
|----------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 18 | Frase: "Não irradiar" (se aplicável) | N/A | R | A ⁵ | A ⁵ |
| 19 | Frase: "Não usar filtros de leuorredução" (se aplicável) | N/A | N/A | A ⁵ | A ⁵ |
| 20 | Frase: "NÃO AVALIADO PARA SUBSTÂNCIAS INFECCIOSAS" e a afirmação "AVISO: informe ao paciente os riscos de doenças transmissíveis" (se aplicável) | A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |
| 21 | Frases: "AVISO: resultados reagentes de teste para [nome do agente da doença ou da doença]" e "AVISO: informe ao paciente os riscos de doenças transmissíveis" (se aplicável) | A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |
| 22 | Frase: "Apenas para uso autólogo" (se aplicável) | A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |
| 23 | Frase: "Apenas para uso em receptor pretendido" (se aplicável) | N/A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |
| 24 | Frase: "Identificar adequadamente o receptor pretendido e o produto" | N/A | A ⁵ | A ⁵ | A ⁵ |
| 25 | Frase: "CUIDADO: Nova droga - Limitado por lei Federal (ou Estados Unidos) para uso investigacional (se aplicável)" | N/A | N/A | N/A | A ⁵ |
| 26 | Frase: "Apenas para uso não clínico" (se aplicável) | N/A | R | A ⁵ | A ⁵ |

¹ O rótulo em andamento pode ser usado durante o processamento e antes da distribuição e liberação.

² A informação do rótulo final para distribuição deve estar aposta ou inserida no recipiente antes que o produto seja liberado ou transportado.

³ Padrão 5.8.1 se aplica

⁴ Características adicionais que definam univocamente um produto de terapia celular. Um grupo de atributos denominados "core conditions" é requerido; estas condições incluem anticoagulante e/ou aditivo, volume de coleta, temperatura de armazenamento. Terminologia de rotulagem deve estar de acordo com os requisitos de rotulagem vigentes do ICBBA ou do Eurocode, como aplicável.

⁵ Se afixar ou anexar as advertências e declarações aplicáveis ao recipiente for fisicamente impossível, então a rotulagem deve acompanhar as células humanas, tecidos e células e produtos baseados em células e tecidos.

⁶ Se o tamanho do rótulo impedir a exibição de todos os atributos do produto, o rótulo deve referir-se ao documentos de acompanhamento para a verificação dos detalhes.

⁷ Em casos em que a anonimidade do doador deve ser preservada, como nos produtos de Registros de Doadores não aparentados, essa informação não é requerida.

⁸ Fuso horário, aplicável apenas se a instituição coletora for diferente da instituição processadora.

⁹ Se a data de validade não estiver afixada nos produtos criopreservados ao final do processamento, então os registros de estudos de estabilidade devem estar disponíveis para demonstrar a data de validade na liberação do produto criopreservado.

P = afixado permanentemente; A = anexado (pode ser permanentemente afixado); R = registros de acompanhamento; N/A = não aplicável.



Padrão de Referência 5.8.2B—Requisitos para Rotulagem de Recipientes de Transporte

| Item Nº. | Elemento | Documento de Transporte* | Recipiente de Transporte Externo |
|----------|---|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | Rótulo de risco biológico (se aplicável) | R | N/A |
| 2 | Frase: “Não irradiar” (se aplicável) | R | A |
| 3 | Frase: “Não expor aos raios X” (se aplicável) | R | A |
| 4 | Frases: “Amostra biológica” ou “Células humanas para transplante”, ou equivalente | N/A | A |
| 5 | Data da distribuição | R | R |
| 6 | Nome e endereço da instituição que recebe o produto | R | A |
| 7 | Nome e telefone da pessoa de contato na instituição que recebe o produto | R | A |

*O documento de transporte deverá ser colocado dentro do recipiente de transporte.

R = registros de acompanhamento; N/A = não aplicável; A = afixado ou amarrado.

Padrão de Referência 5.9.5A – Requisitos para rotulagem e acondicionamento para transporte de produtos de terapia celular

- 1) Resumo dos registros de processamento; informe da determinação da elegibilidade do doador; resultados de exames para doença infecciosa; e registros de testes, incluindo nome, endereço e informação do contato de emergência para a instituição transportadora/expedidora.¹
- 2) Rótulo(s) de aviso para materiais acondicionados potencialmente tóxicos ou voláteis, incluindo gelo seco ou nitrogênio líquido.
- 3) Instruções para o recebimento e a abertura do recipiente.
- 4) Circular de informação para o uso de produtos de terapia celular vigente, certificado de análise, bula do fabricante, brochura do investigador ou equivalente.²
- 5) Notificação de materiais com risco biológico. (vide padrão 5.10.1).

¹21 CFR 1271.55(a), 21 CFR 1271.55(b), 21 CFR 1271.60(d)(2), 21 CFR 1271.65(b)(2), 21 CFR 1271.90(c) e 21 CFR 1271.370(c).

²Inclui, mas não se limita a uma descrição escrita do produto.





Padrão de Referência 5.12A – Requisitos gerais para doadores de produto de terapia celular

Elegibilidade do doador¹

¹FDA Guidance, August 8, 2007, “Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps).”

I. Serviços de Defesa do Doador

Todos os doadores alogênicos ou seus representantes legais devem ter a oportunidade de acesso aos serviços de defesa do doador.

II. Educação do Doador

A. O doador potencial [ou seu(s) representante(s) legalmente autorizado(s), se aplicável deve receber materiais educativos que descrevam o processo de doação e seus riscos e complicações potenciais. O doador potencial [ou seu(s) representante(s) legalmente autorizado(s), se aplicável] deve atestar, por escrito, que leu o material educativo, teve a oportunidade de fazer perguntas e obteve as respostas satisfatoriamente.

B. Os materiais educativos devem incluir os seguintes elementos:

- 1) Explicação geral das indicações e resultados da terapia celular.
- 2) Descrição geral do processo de doação, das alternativas de doação e dos riscos da doação.
- 3) Para doadores de medula óssea:
 - a) Informação sobre o procedimento de doação de medula óssea.
 - b) Riscos e desconfortos da doação de medula óssea.
 - c) Riscos gerais e desconfortos da anestesia.
- 4) Para doadores por aférese:
 - a) Informação sobre o procedimento de aférese.
 - b) Riscos e desconfortos do procedimento de coleta por aférese.
 - c) Possibilidade de colocação do dispositivo de acesso, juntamente com seus riscos e desconfortos, se o acesso venoso periférico não é adequado.
 - d) Riscos e desconfortos do fator de crescimento e/ou outros agentes farmacológicos, onde aplicável .

III. Determinação da Elegibilidade do Doador e aptidão médica

A. Todos os doadores

- 1) A instituição deve definir os critérios de elegibilidade e aptidão médica do





doador para proteger a segurança do doador e do receptor pretendido e, quando aplicável, identificar condições que possam afetar adversamente o valor terapêutico potencial do produto de terapia celular.

- a) Para doadores de sangue de cordão ou materiais gestacionais, além da avaliação do histórico médico da mãe e dos riscos de doenças infecciosas, a instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para avaliar o estado de saúde do doador recém-nascido que potencialmente possa afetar de maneira adversa a segurança do receptor ou o valor terapêutico do produto de terapia celular. Padrão 5.12A III B 3c, se aplica.
- 2) A aptidão médica deve ser determinada por um médico ou por médico que, no caso de doadores alogênicos, não estar diretamente envolvido com o cuidado do receptor.
 - a) Para doadores de sangue de cordão ou materiais gestacionais, a aptidão deve ser determinada por profissional da saúde.
 - b) Padrão 5.12.6.2, se aplica.
- 3) A instituição deve avaliar a elegibilidade e a aptidão médica do doador de acordo com critérios baseados no risco clínico e nos testes laboratoriais.
- 4) A determinação da elegibilidade e da aptidão médica devem ser realizadas e aprovadas em prazo e forma que forneça informações atualizadas e pertinentes de modo a proteger o receptor pretendido.
- 5) Os registros da elegibilidade e da aptidão médica do doador devem ser revistos antes da administração de um regime de condicionamento no receptor e no começo da mobilização.
- 6) O uso de produtos obtidos de doadores alogênicos que não cumprem os critérios de elegibilidade (considerado incompleto ou inelegível) deve requerer aprovação por escrito e documentação de necessidade médica urgente pelo médico do receptor. O produto deve ser rotulado apropriadamente.
- 7) Para os doadores com triagem ou resultados de testes incompletos, para completar a determinação de elegibilidade, a instituição deverá:
 - a) Completar a determinação da elegibilidade, se possível, ou registrar nos documentos a razão pela qual a elegibilidade não pôde ser concluída.
 - b) Comunicar os resultados da determinação da elegibilidade do doador para o médico do receptor.
 - c) Fornecer uma lista da triagem e dos testes concluídos e uma lista da triagem e dos testes que ainda não foram concluídos.
- 8) Para doadores considerados inelegíveis, as instituições aplicáveis devem manter registros de:
 - a) Razão pela qual o doador não cumpriu os critérios de elegibilidade.
 - b) Notificação ao doador de achados clinicamente significantes.
 - c) Identificação e disposição dos produtos coletados.





B. Requisitos Específicos do Doador

1) Doadores Alogênicos Vivos

- a) Avaliação e aprovação da aptidão médica e da elegibilidade devem ser realizadas antes que o receptor receba a terapia de condicionamento mieloablativa ou que o doador esteja preparado para doação.
- b) Avaliações provisórias da saúde, incluindo avaliação psicossocial, conforme o caso, devem ser realizadas por profissional da saúde durante as intervenções associadas à coleta (se cabível) e durante a própria coleta.
- c) A determinação da elegibilidade do doador deve ser revisada antes das intervenções associadas à coleta.
- d) Para cada procedimento de coleta, um profissional da saúde do local de coleta deve confirmar e registrar que o estado de saúde do doador permite a coleta e que o estado de saúde do doador é aceitável para doação.

2) Doadores Autólogos

Uma avaliação específica para o procedimento de doação deve ser realizada por um profissional de saúde e aprovada por um médico antes da coleta programada.

3) Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais

- a) História médica e genética pessoal e da família do possível doador de sangue de cordão ou materiais gestacionais deve ser obtida antes da coleta ou até sete dias após a coleta.
- b) Se a história médica é obtida mais de sete dias antes da coleta, a história de saúde deve ser revisada quanto a mudanças na exposição a doenças infecciosas na mãe de nascimento.
- c) No caso de mãe de aluguel, sua história médica deve ser obtida e documentada, além daquela dos pais biológicos. A história genética da mãe de aluguel não precisa ser obtida.

4) Doador Cadáver

- a) A avaliação da elegibilidade do doador deve ser realizada por meio de uma entrevista com um membro da família ou outra pessoa bem informada.
- b) Quando os órgãos ou tecidos são obtidos de doadores cadáveres, a instituição deve especificar o tipo de doador (doação após morte cerebral ou doação após morte cardíaca) pelo protocolo em uso.





Padrão de Referência 5.12B – Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos

I. Avaliação Clínica para proteger a segurança do doador

| | Obrigatório |
|--|-------------|
| Exame físico e histórico de saúde | Sim |
| Risco de hemoglobinopatia ¹ | Sim |
| Risco da anestesia, se aplicável | Sim |
| Acesso vascular | Sim |
| Gravidez em doadores do sexo feminino | Sim |

¹ Aplica-se apenas a doadores cuja hemoglobinopatia colocará o doador ou o receptor em risco

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-linfotrófico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); Contagem de células sanguíneas (Hemograma) .

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos (Padrão 5.12.2.6 se aplica).

II. Avaliação Clínica para proteger a segurança do receptor²

| | |
|---|-----|
| Triagem do doador para evidências clínicas e físicas de risco ou sintomas de doenças transmissíveis pertinentes ³ | Sim |
| Risco de hemoglobinopatia ¹ | Sim |
| Risco de qualquer condição, como doença maligna ou condição hereditária, que possa ser transferida ao receptor pelo transplante | Sim |
| Avaliar história de imunização/vacinação recente | Sim |

Histórico de comportamento de risco de exposição aos seguintes agentes infecciosos ou doenças²:

| | |
|--|-----|
| HIV | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| HTLV (viável, apenas para produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Sífilis | Sim |
| Vírus do Oeste do Nilo - WNV ⁴ | Sim |
| Vacina contra varíola | Sim |
| Encefalites espongiformes humanas transmissíveis | Sim |
| Malária (viagem ou residência em áreas endêmicas) ⁵ | Sim |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁵ | Sim |





| | |
|-------------------|-----|
| Sepse | Sim |
| Zika ⁶ | Sim |

¹Aplica-se apenas a doadores cuja hemoglobinopatia colocará o doador ou o receptor em risco.

²Registros médicos pertinentes como descrito na 21 CFR 1271.3(s).

³Doenças transmissíveis ou agentes infecciosos pertinentes estão descritos no 21 CFR 1271.3(r)(1)(i)(ii) e 1271.3(r)(2).

⁴Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, "Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", August 2007. Testing is per Guidance for Industry, "Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", September 2016, corrected May 2017.

⁵A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a inelegibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.

⁶Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, "Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products," March 2016, updated May 2018.

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-linfotrófico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); contagem de células sanguíneas (Hemograma).

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.

III. Testes laboratoriais para doadores alogênicos

| | |
|--|-----|
| HIV-1/2 | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| Sífilis | Sim |
| HTLV-1/2 (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| CMV (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Tipagem HLA, se aplicável ^{8,9} | Sim |
| ABO/Rh, se cabível ⁸ | Sim |
| Contagem de células sanguíneas (Hemograma), se aplicável | Sim |
| Vírus do Oeste do Nilo - WNV ⁴ | Sim |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁵ | Não |
| Zika ⁶ | Não |

²Registros médicos pertinentes como descrito na 21 CFR 1271.3(s).

³Doenças transmissíveis ou agentes infecciosos pertinentes estão descritos no 21 CFR 1271.3(r)(1)(i)(ii) e 1271.3(r)(2).

⁴Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, "Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", August 2007. Testing is per Guidance for Industry, "Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", September 2016, corrected May 2017.

⁵A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a inelegibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.





⁶Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, “Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products,” March 2016, updated May 2018.

⁷Nos Estados Unidos, realizar os testes para doenças ou agentes transmissíveis como requerido pelo FDA e interpretar os resultados positivos/reagentes como descrito na 21 CFR 1271.80(d)(1).

⁸ Testes devem ser realizados sempre que esta informação é necessária para a seleção e/ou uso clínico de um produto de terapia celular.

⁹ Loci HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 devem ser determinados. Todas as tipagens usadas para seleção final do doador devem usar tecnologia baseadas em DNA

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-lymfotrópico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); Contagem de células sanguíneas(Hemograma).

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.

Padrão de Referência 5.12C – Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Autólogos

I. Avaliação clínica para proteger a segurança do doador/receptor

| | Obrigatório |
|--|-------------|
| Exame físico e histórico de saúde | Sim |
| Risco de hemoglobinopatia ¹ | Sim |
| Risco da anestesia, se aplicável | Sim |
| Acesso vascular | Sim |
| Gravidez em doadores do sexo feminino | Sim |
| Sepse | Sim |

¹Aplica-se apenas a doadores cuja hemoglobinopatia colocará o doador ou o receptor em risco.

Contagem de células sanguíneas(Hemograma)

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.

II. Testes Laboratoriais^{4,5}

| | |
|--|-----|
| ABO/Rh, se aplicável ² | Sim |
| Contagem de células sanguíneas(Hemograma) se aplicável | Sim |

²Testes devem ser realizados sempre que esta informação é necessária para a seleção e/ou uso clínico de um produto de terapia celular.

Contagem de células sanguíneas(Hemograma)

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.





Padrão de Referência 5.12D – Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais

I. Avaliação Clínica para a proteger a segurança do doador

| | Obrigatório |
|-----------------------------------|-------------|
| Exame físico e histórico de saúde | Sim |

II. Avaliação Clínica para a a proteger a segurança do receptor^{1,2}

| | |
|---|-----|
| Triagem do doador para evidências clínicas e físicas de risco, ou sintomas de doenças transmissíveis pertinentes ³ | Sim |
| Risco de qualquer condição, como doença maligna ou condição hereditária, que possa ser transferida ao receptor pelo transplante | Sim |
| Avaliar história de imunização/vacinação recente | Sim |

História e comportamento de risco de exposição aos seguintes agentes infecciosos ou doenças^{1,2}:

| | |
|--|-----|
| HIV | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| HTLV (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Sífilis | Sim |
| Vírus do oeste do Nilo – WNV ⁴ | Sim |
| Vacina contra varíola | Sim |
| Encefalites espongiformes humanas transmissíveis | Sim |
| Malária (viagem ou residência em áreas endêmicas) ⁵ | Sim |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁵ | Sim |
| Sepse | Sim |
| Zika ⁶ | Sim |

¹Registros médicos pertinentes como descrito na 21 CFR 1271.3(s).

²Requerido para sangue de cordão ou materiais gestacionais com o potencial de uso alogênico.

³Doenças transmissíveis ou agentes infecciosos pertinentes estão descritos no 21 CFR 1271.3(r)(1)(i)(ii) e 1271.3(r)(2).

⁴ Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, “Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, August 2007. Testing is per Guidance for Industry, “Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, September 2016, corrected May 2017.

⁵A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a ineligibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.

⁶Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21





CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, “Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products,” March 2016, updated May 2018.

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-linfotrópico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); Contagem de células sanguíneas(Hemograma).

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.

III. Testes Laboratoriais⁶

| | |
|--|-----|
| HIV-1/2 | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| Sífilis | Sim |
| HTLV-1/2 (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| CMV (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Vírus do oeste do Nilo – WNV ⁴ | Sim |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁵ | Não |
| Zika ⁵ | Não |

³Requerido para sangue de cordão ou materiais gestacionais com o potencial de uso alogênico.

⁴ Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, “Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, August 2007. Testing is per Guidance for Industry, “Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, September 2016, corrected May 2017.

⁵A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a ineligibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.

⁶Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, “Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products,” March 2016, updated May 2018.

⁷Nos Estados Unidos, realizar os testes para doenças ou agentes transmissíveis como requerido pelo FDA e interpretar os resultados positivos/reagentes como descrito na 21 CFR 1271.80(d)(1).

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-linfotrópico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); Contagem de células sanguíneas(Hemograma).

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.





Padrão de Referência 5.12E – Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial para Doadores Cadáveres

I. Avaliação Clínica para a proteger a segurança do receptor¹

| | Obrigatório |
|---|-------------|
| Triagem do doador para evidências clínicas e físicas de risco, ou sintomas de doenças transmissíveis pertinentes ² | Sim |
| Risco de qualquer condição, como doença maligna ou condição hereditária, que possa ser transferida ao receptor pelo transplante | Sim |
| Avaliar história de imunização/vacinação recente | Sim |
| Relatório de autópsia e/ou do médico legista (se disponível) | Sim |

Histórico de comportamento de risco de exposição aos seguintes agentes ou doenças infecciosas¹:

| | |
|--|-----|
| HIV | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| HTLV (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Sífilis | Sim |
| Vírus do oeste do Nilo – WNV ³ | Sim |
| Vacina contra varíola | Sim |
| Encefalites espongiformes humanas transmissíveis | Sim |
| Malária (viagem ou residência em áreas endêmicas) ⁴ | Sim |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁴ | Sim |
| Sepse | Sim |
| Zika ⁵ | Sim |

¹Registros médicos pertinentes como descrito na 21 CFR 1271.3(s).

²Doenças transmissíveis ou agentes infecciosos pertinentes estão descritos no 21 CFR 1271.3(r)(1)(i)(ii) e 1271.3(r)(2) e avaliação física esta descrita no 21CFR 1271.3(o)

³Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, “Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, August 2007. Testing is per Guidance for Industry, “Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)”, September 2016, corrected May 2017.

⁴ A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a inelegibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.

⁵Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, “Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products,” March 2016, updated May 2018.





II. Testes Laboratoriais²

| | |
|--|-----|
| HIV-1/2 | Sim |
| HBV | Sim |
| HCV | Sim |
| Sífilis | Sim |
| HTLV-1/2 (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| CMV (viável, apenas produtos ricos em leucócitos) | Sim |
| Tipagem HLA, se aplicável ⁷ | Sim |
| ABO/Rh, se aplicável ⁷ | Sim |
| Vírus do oeste do Nilo - WNV ³ | Não |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas) ⁴ | Não |
| Zika ⁵ | Não |

³Nos Estados Unidos, o vírus do Oeste do Nilo (WNV) é considerado um agente de uma doença transmissível relevante ou uma doença como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) do FDA Guidance for Industry, "Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", August 2007. Testing is per Guidance for Industry, "Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Living Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)", September 2016, corrected May 2017.

⁴A partir desta data, nos Estados Unidos, o FDA não considera que estes fatores de risco implicam a inelegibilidade dos doadores; as políticas da instituição devem definir como os riscos do histórico de saúde e os resultados dos testes identificados para estas doenças afetam a determinação da elegibilidade.

⁵Nos Estados Unidos, o vírus da Zika é considerado agente de doença ou doença transmissível relevante, como definido no 21 CFR 1271.3(r)(2) by the FDA Guidance for Industry, "Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products," March 2016, updated May 2018.

⁶Nos Estados Unidos, realizar os testes para doenças ou agentes transmissíveis como requerido pelo FDA e interpretar os resultados positivos/reagentes como descrito na 21 CFR 1271.80(d)(1).

⁷Testes devem ser realizados sempre que esta informação é necessária para a seleção e/ou uso clínico de um produto de terapia celular ou de tecido.

HIV = vírus da imunodeficiência humana; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; HTLV = vírus T-linfotrófico humano; WNV = vírus do Oeste do Nilo; TSEs = encefalopatias espongiformes transmissíveis; CMV = citomegalovírus (anti-CMV, IgG e IgM); Contagem de células sanguíneas(Hemograma).

Estes *Padrões para Terapia Celular* são os requisitos mínimos e não são destinados a substituir quaisquer regulamentos locais ou federais que possam ser mais rigorosos. Padrão 5.12.2.6 se aplica.





Padrão de Referência 5.17A - Testes de Processamento para CPH, Aférese e CPH, Medula Óssea

Os seguintes testes devem ser realizados em cada produto de terapia celular, em etapas definidas, durante o processamento:

1. Contagem da célula e viabilidade específica para produto de terapia celular. Isto inclui:
 - a. Contagem total de células nucleadas.
 - b. Contagem de células CD34 +.
2. Contaminação microbiana (cultura para bactérias aeróbicas e anaeróbicas e para fungos) à conclusão do processamento.
 - a. Notificar o médico do receptor de resultados de cultura positiva.
 - b. Se os resultados afetam a saúde do doador, como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificar o médico do doador.
 - c. Se os resultados afetam o valor terapêutico do produto ou a saúde do receptor, como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificar o médico do receptor de resultados de cultura positiva.
3. Tipagem ABO e Rh deve ser realizada no produto de terapia celular ou na amostra do doador obtida no momento da coleta e comparada a registros prévios.





Padrão de Referência 5.17B – Testes de Processamento para CPH, Produtos de Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais

1. As tipagens ABO e Rh devem ser realizadas no sangue de cordão antes da criopreservação.
2. A tipagem HLA deve ser realizada em todos os produtos designados para possível uso alogênico. O teste deve ser realizado em uma amostra obtida do produto ou do doador. No mínimo, os loci *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-DRB1* devem ser determinados com tecnologias baseadas em DNA.
3. Os seguintes testes de processamento devem ser realizados em uma amostra obtida após o processamento, mas antes da adição de crioprotetor:
 - a) Contagem total de células nucleadas.
 - b) Viabilidade celular/CD45
 - c) Análise da CD34.
 - d) Contagem de células vermelhas nucleadas (eritroblastos) ou contagem corrigida do total de células nucleadas.
4. Testes para contaminação microbiana (cultura para bactérias aeróbicas e anaeróbicas e para fungos) devem ser realizados em uma amostra obtida após o processamento mas antes da adição de soluções crioprotetoras, se o crioprotetor for testado(cultura) separadamente ou adquirido como estéril e conectado como sistema fechado.

Caso contrário, os testes microbiológicos devem ser realizados após a adição do crioprotetor. Para produtos criopreservados para possível uso futuro, identificação da bactéria e sensibilidade à droga antibiótica deve ser realizada.

Se os resultados afetarem a saúde do doador como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificação de resultados de cultura positiva devem ser fornecidos a:

- a) Médico da mãe ou, se o médico não é identificado, notificar a mãe.
- b) Médico do receptor.

Se os resultados afetam o valor terapêutico do produto ou a saúde do receptor, como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificar o médico do receptor de resultados de cultura positiva.

5. Os seguintes testes devem ser realizados antes da liberação:
 - a) Tipagem confirmatória de HLA de uma amostra obtida de um segmento integralmente anexado para produtos do sangue de cordão autólogo e alogênico.
 - b) Se usado para reconstituição hematopoética, triagem de hemoglobino-patias de unidades do sangue de cordão alogênico ou amostra obtida do produto ou do doador.





-
- c) Ensaio de CD34 viáveis (medição direta) após criopreservação de um segmento integralmente anexado aos produtos que serão usados para reconstituição hematopoética.
 - d) Outros testes como requerido pelo Registro aplicável.
6. Testes de células cultivadas devem incluir a endotoxina e a pesquisa de micoplasma, a menos que não seja requerido para droga nova em investigação (IND) ou a aplicação de licença ou se aprovado pela autoridade competente.





Padrão de Referência 5.17C – Testes de Processamento para produtos de Terapia Celular exceto CPH, Aférese; CPH, Medula Óssea; e CPH, Sangue de Cordão ou Materiais Gestacionais

Os seguintes testes de processamentos devem ser realizados em cada produto de terapia celular, em etapas definidas, durante o processamento:

- 1) Se o produto final contém hemácias, tipagem para grupo ABO e Rh deve ser realizada antes da criopreservação
- 2) Testagem específica para produto de terapia celular deve incluir:
 - a. Para células T, contagem de células CD3 +
 - b. Para ilhotas, equivalentes de ilhotas (IEQ).
 - c. Para outros produtos de terapia celular, a contagem da célula pertinente deve ser definida pela instituição, quando aplicável.
 - d. Viabilidade celular, quando aplicável.
3. Contaminação microbiana (cultura para bactérias aeróbicas e anaeróbicas e para fungos) à conclusão do processamento.
 - a. Se os resultados afetam a saúde do doador, como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificar o médico do doador.
 - b. Se os resultados afetam o valor terapêutico do produto ou a saúde do receptor, como determinado pelo Diretor Médico apropriado, notificar o médico do receptor os resultados de cultura positiva.
4. Análise de expressão de antígeno específico para o produto de terapia celular, se aplicável.
5. Ensaio de potência específico para produto de terapia celular, como aplicável.
 - a. Ensaio de potência pertinente deve ser definido pela instituição.
6. Se o produto final contém hemácias, após receber ou antes da administração, tipagem ABO e Rh deve ser realizada numa amostra do produto de terapia celular ou amostra do doador obtida no momento da coleta e comparada a resultados prévios.
7. Testes de células cultivadas devem incluir a endotoxina e a pesquisa de micoplasma, a menos que não seja obrigatória para droga nova em investigação (IND) ou como aprovado pela autoridade competente.





6. DOCUMENTOS E REGISTROS

6.0 Documentos e Registros

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para garantir que documentos são identificados, analisados, aprovados e conservados e que registros são criados, armazenados e arquivados de acordo com as políticas de conservação de registros.

6.1 Controle de Documentos

A instituição deve estabelecer, implementar e manter políticas, processos e procedimentos para controlar todos os documentos relacionados aos requisitos destes *Padrões para Terapia Celular*. Os documentos devem ser protegidos de acesso não autorizado e acidental ou modificação, eliminação ou destruição não autorizada.

6.1.1 Formato

As políticas, processos e procedimentos estabelecidos pela instituição devem estar em formato padrão. Políticas, processos e procedimentos adicionais (como aquelas do manual do operador) podem ser incorporados por meio de referência.

6.1.2 Revisão, Aprovação e Distribuição de Documento

A instituição deve revisar e aprovar todos os documentos controlados antes do uso. O processo de controle dos documentos deve garantir que políticas, processos e procedimentos:

1. São revisados por pessoal treinado e/ou qualificado na área em questão.
2. São aprovados por um indivíduo autorizado.
3. São identificados com a versão atual e data em vigor.
4. Estão disponíveis em todos locais em que as operações abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular* são realizadas.
5. Prevenir o uso de documentos inválidos e obsoletos.
6. Identificação adequada de qualquer documento arquivado ou obsoleto como tais.

6.1.3 Alterações nos Documentos

- 6.1.3.1 Alterações nos documentos devem ser revisados e aprovadas por uma pessoa autorizada antes que procedimentos novos e/ou revisados se tornem efetivos.





6.1.3.2 A instituição deve ter políticas para rastrear as alterações em documentos.

 **E 6.1.4 Lista de Documentos**

A instituição deve manter listas completas de todas as políticas, processos, procedimentos, rótulos, formulários e outros documentos que estejam relacionados aos requisitos destes *Padrões para Terapia Celular*.

 **E 6.1.5 Revisão de Políticas, Processos e Procedimentos**

A revisão de cada política, processo e procedimento deve ser realizada por um indivíduo autorizado, ao menos a cada dois anos.

 **E 6.1.6 Conservação de Documento**

A instituição deve determinar quais documentos devem ser arquivados, destruídos ou definidos como obsoletos.

6.1.6.1 Os documentos devem ser armazenados de modo que se preservem a integridade e a legibilidade; protegidos de acesso não autorizado ou acidental, perda, destruição ou modificação; e seja acessível e recuperável.

6.1.7 Recuperação de Documentos

A instituição deve garantir que documentos sejam recuperáveis em tempo hábil, conforme definido pela instituição.

6.2 Controle de Registro

6.2.1 Registros Originais

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para a identificação, a coleta, a indexação, o acesso, o arquivamento, o armazenamento, a manutenção e a disposição dos registros originais. Todos os registros identificados no Padrão 6.2.1A, Retenção de Registros, devem ser conservados.

6.2.1.1 Rastreabilidade de Registro

O sistema de registro deve garantir a rastreabilidade do seguinte:

- 1) Atividades críticas realizadas;
- 2) O indivíduo que realizou a atividade;
- 3) A data de quando a atividade foi realizada;
- 4) Horário em que a atividade foi realizada, se aplicável;
- 5) Resultados obtidos;





- 6) Métodos usados;
- 7) Equipamentos usados;
- 8) Materiais críticos usados;
- 9) A instituição em que a atividade foi realizada.

6.2.2 Informações a Serem Conservadas

Os registros devem ser mantidos para demonstrar se um material, produto ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados, e que o sistema de qualidade está operando de modo efetivo. Registros de fornecedores devem ser um elemento dessa informação.

6.2.3 Legibilidade

Todos os registros devem ser legíveis e indelévels.

E 6.2.4 Alteração de Registro

As instituições devem estabelecer e manter processos para alterações de registros. A data e a identidade da pessoa que realiza a alteração devem ser registradas. As alterações nos registros não devem obscurecer as informações registradas anteriormente.

E 6.2.5 O resultado real de cada ação realizada deve ser registrado imediatamente e a interpretação final deve ser registrada após a conclusão dos testes.

6.2.6 Os registros devem ser criados simultaneamente com a realização de cada atividade crítica. O registro deve identificar o trabalho realizado, a pessoa que realizou a atividade e quando a mesma foi realizada.

E 6.2.7 Cópias

Antes da destruição dos registros originais, as cópias dos registros devem ser verificadas quanto ao seu conteúdo original e devem ser legíveis, completas e acessíveis.

6.2.8 Confidencialidade

A instituição deve ter políticas que garantam a confidencialidade dos registros de doadores, funcionários e pacientes.

6.2.9 Conservação

Os registros requeridos por estes *Padrões para Terapia Celular* devem ser





conservados por pelo menos dez anos a partir de sua elaboração (E) ou disposição final (F) do produto da terapia celular com o qual estão associados. Leis nacionais, estaduais ou locais podem ultrapassar esse período.

- 6.2.9.1** Se a data de administração é desconhecida, os registros devem ser conservados por 10 anos depois da data da distribuição, disposição ou expiração, qualquer que seja a última. Leis nacionais, estaduais ou locais podem ultrapassar esse período.

 **E 6.2.10 Revisão de Registro**

Os registros devem ser revisados quanto à acurácia, à completude e à conformidade com os padrões, leis e regulamentos aplicáveis.

6.2.11 Armazenamento de Registros

Os registros devem ser armazenados a fim de:

- 1) Preservar a sua legibilidade e a sua integridade durante o período completo de sua conservação;
- 2) Protegê-los de acesso acidental ou não autorizado, perda, deterioração, danificação, destruição, mistura ou modificação; e
- 3) Permitir sua pronta identificação.
- 4) Permitir sua recuperação em um período definido.

6.2.12 Destruição de Registros

A destruição de registros deve ser conduzida de modo que proteja seu conteúdo de caráter confidencial.

 **E 6.3 Registros Eletrônicos**

6.3.1 Acesso a Dados e Informações

O acesso a dados deve ser controlado. O acesso não autorizado e a liberação de dados e de informações devem ser prevenidos.

- 6.3.1.1** A autorização para o acesso e para a liberação de dados e informações deve ser definida, os indivíduos autorizados a entrar, a modificar, e a liberar resultados devem ser identificadas.

-  **E 6.3.1.1.1** Registros eletrônicos devem incluir a data e a identidade da pessoa que realizou a alteração.





6.3.2 Integridade dos Dados

A integridade dos dados deve ser mantida para garantir que os dados sejam recuperáveis e utilizáveis *.

*FDA Guidance for Industry, December 2018, "Data Integrity and Compliance with Drug cGMP Questions and Answers

- 6.3.2.1** Os dados devem ser enviados com precisão e confiabilidade de um ponto de entrada à distribuição final em tempo hábil.
- 6.3.2.2** Os dados devem ser recuperáveis durante todo o período de sua conservação.
- 6.3.2.2.1** A instituição deve ter processos para acessar registros arquivados em mídias ou plataformas que não estão mais em uso.

6.3.3 Meios de Armazenamento

Os meios de armazenamento de dados devem ser protegidos de danos ou de destruição não intencionada.

6.3.4 Dados de Reserva (backup)

A instituição deve definir todos os dados críticos e armazená-los rotineiramente (backup).

- 6.3.4.1** Os dados de reserva (backup) devem ser armazenados em um outro local seguro.
- 6.3.4.2** Os dados de reserva (backup) devem ser de acesso protegido contra perda ou modificação não autorizadas.
- 6.3.4.3** A capacidade de recuperar dados do sistema de reserva (backup) deve ser testada periodicamente.





Norma de Referência 6.2.1A - Retenção de Registros

| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|--|---------------------|---|---|
| Registros do Sistema Geral de Qualidade | | | |
| 1 | 1.0 | Responsabilidade, autoridade e relação do pessoal que realizam, verificam ou administram o trabalho abrangido por estes <i>Padrões para Terapia Celular</i> . | E |
| 2 | 1.1.3.1.1. | Gestão do Diretor Médico da Coleta ou revisão de 10 procedimentos de coleta de células | E |
| 3 | 1.1.4.1.1 | Gestão do Diretor Médico de Laboratório ou revisão de 10 procedimentos de processamento de produto celular | E |
| 4 | 1.1.4.2.1 | Gestão do Diretor de Laboratório ou revisão de 10 procedimentos de processamento de produto | E |
| 5 | 1.1.5.2.1 | Educação continuada pertinente do Diretor do Programa Clínico | E |
| 6 | 1.2.2 | Sistema de qualidade estabelecido. | E |
| 7 | 1.2.3.1 | Políticas, processos e procedimentos (versões atuais e obsoletas arquivadas) e outras documentações relacionadas ao sistema de qualidade. | E |
| 8 | 1.2.3.2 | Revisão e aprovação pelo Diretor Médico de Coleta de todas as políticas, processos e procedimentos médicos. | E |
| 9 | 1.2.3.3 | Revisão e aprovação pelo Diretor Médico de Laboratório de todas as políticas, processos e procedimentos médicos. | E |
| 10 | 1.2.3.4 | Revisão e aprovação do Diretor de Laboratório de todos os processos, políticas e procedimentos técnicos. | E |
| 11 | 1.2.3.5 | Revisão e aprovação do Diretor do Programa Clínico de todas as políticas, processos e procedimentos clínicos. | E |
| 12 | 1.2.4.1, 1.2.4.2 | Relatórios trimestrais elaborados pelo representante da qualidade à gerência executiva | E |
| 13 | 1.2.5 | Revisão do sistema de qualidade e dos registros relacionados pela gerência executiva. | E |
| 14 | 1.3 | Planos de operações emergenciais para responder aos efeitos de desastres ou de outras emergências. | E |
| 15 | 1.5 | Nível de risco associado com as atividades da instituição | E |
| 16 | 2.1.1 | Qualificação de trabalho para cada função. | E |
| 17 | 2.1.2 | Registros de nomes, assinaturas, iniciais ou códigos de identificação, incluindo datas de admissão. | E |





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|----------------|------------------------|--|--|
| 18 | 2.1.3 | Descrição das atividades para cada posição. | E |
| 19 | 2.1.4 | Identificação das necessidades de treinamento e seu provimento a todos os funcionários que realizam atividades que afetam o produto ou a qualidade do serviço; identificação das qualificações requeridas para os instrutores. | E |
| 20 | 2.1.5 | Registros pessoais de cada empregado. | F |
| 21 | 2.1.6 | Avaliações de competência | E |
| 22 | 2.1.7, 2.1.7.1 | Educação continuada (definição dos requisitos e verificação do seu cumprimento) de todos os empregados. | E |
| 23 | 3.2 | Qualificação e requalificação de equipamentos para o uso pretendido | F |
| 24 | 3.4.1 | Atividades de calibração dos equipamentos. | F |
| 25 | 3.4.2 | Equipamentos encontrados fora de calibração | F |
| 26 | 3.4.3 | Monitoramento, manutenção e reparo de equipamento. | F |
| 27 | 3.5 | Rastreabilidade de equipamento. | F |
| 28 | 3.6 | Implementação e modificação de software, hardware ou banco de dados. | F |
| 29 | 3.6.1.1 | Testagem de sistemas alternativos. | F |
| 30 | 4.1 | Revisão de Acordos/Contratos antes da aceitação e em intervalos definidos pela instituição. | E |
| 31 | 4.3.1 | Acordos/Contratos para o momento e a responsabilidade das pedidos médicas | F |
| 32 | 4.3.3 | Acordos/Contratos entre os departamentos ou instituições em relação à transferência de produtos | F |
| 33 | 4.3.4 | Acordos/Contratos para coleta, transporte, recebimento, manuseio e administração de produto de terapia celular, relato de eventos adversos e obtenção de dados de desfechos. | F |
| 34 | 4.3.5 | Acordos/Contratos entre a instituição processadora/expedidora e a instituição clínica ou de registro para a criação e a manutenção de registros; acordos/contratos para cada instituição acessar os registros pertinentes. | E |
| 35 | 4.3.6 | Condições para o armazenamento e a disposição dos produtos. | E |
| 36 | 4.4 | Reivindicações em materiais educacionais e promocionais. | F |

(Continua)





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|---------|---|--|---|
| 37 | 4.5 | Consentimento Informado do doador. | F |
| 38 | 4.6 | Autorização para doador cadáver | F |
| 39 | 4.7 | Consentimento Informado do paciente | F |
| 40 | 4.8.1, 4.8.2 | Avaliação, qualificação e seleção de fornecedores de materiais, serviços e produtos | F |
| 41 | 4.8.3 | Monitoramento de fornecedores (incluindo relato à gerência de falhas do fornecedor em atender aos requisitos especificados) | F |
| 42 | 4.8.4 | Notificação da instituição expedidora e do fabricante (se aplicável) quando materiais forem recebidos em condições inaceitáveis. | E |
| 43 | 5.1.2 | Participação em programa externo de teste de proficiência | E |
| 44 | 5.1.2.3 | Revisão dos resultados dos testes de proficiência pelo Diretor Médico ou pelo Diretor de Laboratório. | E |
| 45 | 5.2, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 | Controle de mudança de processo, desenvolvimento/validação e implementação de novos métodos. | E |
| 46 | 5.3 | Dados dos desfechos. | F |
| 47 | 5.4 | Controle de qualidade. | E |
| 48 | 5.5 | Qualificação de todos os materiais usados na coleta, processamento e/ou na administração dos produtos de terapia celular. | E |
| 49 | 5.5.5 | Validação e monitoramento de equipamentos, materiais e métodos empregados na limpeza e na esterilização de materiais não descartáveis. | E |
| 50 | 5.5.6 | Uso e identificação de materiais críticos que entram em contato com o paciente ou com o produto de terapia celular. | F |
| 51 | 5.5.6.1 | Bulas, certificados de análise ou qualquer documentação do fabricante, incluindo <i>RECALL</i> ou informes de defeito, avisos, etc, para todos os materiais críticos usados. | E |
| 52 | 5.9.2 | Qualificação das embalagens de expedição e requalificação periódica. | E |
| 53 | 5.10 | Atividades de inspeção e testagem. | E |





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|----------------|------------------------|---|--|
| 54 | 5.11.1 | Temperatura e umidade da área de armazenamento. | E |
| 55 | 5.11.1.1 | Para produtos de terapia celular armazenados em área de armazenamento aberta, registro da temperatura ambiente, pelo menos a cada 4 horas. | E |
| 56 | 5.11.3, 5.11.4 | Monitoramento de temperatura e/ou níveis de nitrogênio líquido em dispositivos de armazenamento e documentação da ativação de alarmes. | E |
| 57 | 5.14.1 | Pedido médico para a coleta. | F |
| 58 | 5.17.1 | Pedidos médicos para processamento, preservação ou armazenamento. | F |
| 59 | 5.20 | Programa de estabilidade para cada tipo de produto de terapia celular e datas de expiração. | E |
| 60 | 5.21 | Disposição dos produtos consistente com o termo de consentimento livre e esclarecido e com as leis e as regulamentações. | F |
| 61 | 5.26.1.2 | Pedidos médicos para administração. | F |
| 62 | 6.1.2 | Controle de documentos, incluindo revisão e aprovação de todos os documentos, antes de seu uso. | E |
| 63 | 6.1.3 | Revisão e aprovação de alterações em documentos. | E |
| 64 | 6.1.4 | Lista de todas as políticas, processos, procedimentos, rótulos e formulários ativos. | E |
| 65 | 6.1.5 | Revisão bianual de cada política, processo ou procedimento. | E |
| 66 | 6.1.6 | Documentos que são arquivados, destruídos ou tornados obsoletos. | E |
| 67 | 6.2.4 | Alteração de registro. | E |
| 68 | 6.2.5 | Resultado de cada ação realizada e a interpretação final. | E |
| 69 | 6.2.7 | Verificação de que as cópias dos registros contêm o conteúdo original de forma legível, completa e acessível antes que os registros originais sejam destruídos. | E |
| 70 | 6.2.10 | Revisão dos registros quanto à acurácia, completude e conformidade com os padrões, as leis e as regulamentações aplicáveis. | E |
| 71 | 6.3 | Registros eletrônicos. | E |
| 72 | 6.3.1.1.1 | Registros eletrônicos incluem a data e a identificação da pessoa que fez a alteração. | E |

(Continua)





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|---|-----------------|--|---|
| 73 | 7.0 | Captura, investigação, avaliação e reporte de falhas em satisfazer os requisitos internos e externos. | F |
| 74 | 7.2 | Identificação, documentação, avaliação, segregação e disposição de materiais e produtos não conformes. | F |
| 75 | 7.2.2.2 | Liberação autorizada de produtos não conformes. | F |
| 76 | 7.3.1 | Deteção, notificação e avaliação de eventos adversos no doador relacionados à coleta. | F |
| 77 | 7.3.2 | Avaliação de eventos adversos reportados. | F |
| 78 | 7.3.3 | Deteção, notificação, avaliação e tratamento de eventos adversos no receptor relacionados à administração. | F |
| 79 | 8.1 | Resultados das auditorias internas. | F |
| 80 | 8.2 | Participação em programas externos de auditoria. | E |
| 81 | 8.3 | Notificação dos resultados da auditoria à diretoria executiva; ações corretivas e preventivas (ou outras ações) adotadas em resposta aos resultados da auditoria. | E |
| 82 | 8.4 | Monitoramento de atividades clínicas. | E |
| 83 | 9.1, 9.2 | Ações corretivas e preventivas. | F |
| 84 | 10.1.3.1.1 | Investigação de alarme. | E |
| 85 | 10.2.1.1 | Monitoramento ambiental. | E |
| Registros Relativos à Elegibilidade do Doador/Gerenciamento de Problemas | | | |
| 86 | 5.12 | Determinação da elegibilidade do doador e verificação se os critérios da coleta (por exemplo, termo de consentimento livre e esclarecido) foram cumpridos, em conformidade com os Padrões de Referência 4.5A, 5.12A a 5.12E. | F |
| 87 | 5.12.2.2 | Testagem dos doadores para doenças infecciosas. | F |
| 88 | 5.12.2.4 | Testagem do doador em conformidade com os requisitos nos Padrões de Referência 5.12B a 5.12E. | F |
| 89 | 5.12.4 | Revisão dos registros de triagem e testagem para doenças infecciosas do doador antes da expedição ou do transporte internacional. | F |
| 90 | 5.12.5 | Determinação final da elegibilidade do doador. | F |
| 91 | 5.12.6.2 | Comunicação de resultados anormais sobre a história médica, triagem ou testagem que podem afetar a saúde do doador. | F |





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|---|-----------------------|---|---|
| 92 | 5.12.6.3 | Comunicação de resultados anormais na história médica, triagem ou testagem que possam afetar a saúde do receptor ou o valor terapêutico do produto de terapia celular. | F |
| 93 | 5.12.6.4 | Doadores inelegíveis. | E |
| 94 | 5.12.7 | Produtos de doadores inelegíveis. | F |
| 95 | 5.12.8.2 | Notificação ao médico da elegibilidade incompleta do doador. | E |
| 96 | 5.13.2 | Implantação de dispositivo em veia central por médico ou pessoa qualificada. | E |
| 97 | 5.13.3.1 | Avaliação de doadores alogênicos e autólogos para o risco de hemoglobinopatias antes da administração de um agente mobilizante. | E |
| 98 | 5.14.2.2, 5.14.2.4 | Aprovação final e documentação pelo médico do doador (ou por profissional da saúde, se apropriado) que o doador está apto a prosseguir com a doação em conformidade com os Padrão de Referência 5.12A, Requisitos gerais para doadores de produto de terapia celular. | F |
| 99 | 5.14.2.3 | Para doadores de células mobilizadas (aférese), hemograma completo obtido em até 24 horas antes de cada procedimento de coleta; para doadores de medula óssea, hemograma completo obtido antes da coleta. | E |
| 100 | 5.14.4 | Confirmação da identidade do doador, no momento da coleta, por dois identificadores. | F |
| 101 | 5.14.5 | Números de identificação e datas de validade dos números de lotes de todos os materiais descartáveis e aditivos usados na coleta. | F |
| 102 | 5.14.6 | Registro completo da coleta; revisão do registro da coleta. | F |
| Registros Relativos à Unidade/Receptor | | | |
| 103 | 4.3.8 | Envio de produtos de terapia celular. | F |
| 104 | 5.3.6.1 | Notificação dos eventos adversos pelos serviços assistenciais ao paciente à instituição de processamento ou expedidora. | F |
| 105 | 5.5.2.1 | Registros completos da inspeção de recebimento de materiais que entram em contato com o produto de terapia celular ou que afetam diretamente a qualidade do produto. | E |

(Continua)





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|---------|-----------------|--|---|
| 106 | 5.5.2.2 | Identificação de materiais usados em caráter emergencial. | E |
| 107 | 5.5.4 | Inspeção de reagentes <i>in house</i> . | E |
| 108 | 5.6.2.1 | Monitoramento e revisão da efetividade dos métodos de antissepsia. | E |
| 109 | 5.7.1 | Identificação unívoca e rastreabilidade dos produtos de terapia celular e de amostras da sua fonte até o destino final. | E |
| 110 | 5.8#2,3,5 | Controles de rotulagem. | E |
| 111 | 5.8.1 | Implementação ISBT 128. | E |
| 112 | 5.8.3 | Verificação da embalagem e da rotulagem do produto. | E |
| 113 | 5.9 | Transporte de produtos. | E |
| 114 | 5.9.3 | Monitoramento da temperatura para produtos não criopreservados. | F |
| 115 | 5.9.3.1 | Monitoramento contínuo da temperatura para produtos criopreservados. | F |
| 116 | 5.9.6 | Aceitação do produto e temperatura à expedição quando do recebimento. | E |
| 117 | 5.10.1 | Inspeção de células, tecidos e órgãos ao recebimento. | E |
| 118 | 5.10.2 | Inspeção e testagem de produtos durante o processamento. | E |
| 119 | 5.11.4 | Investigação e resolução quando alarmes dos dispositivos de armazenamento são ativados. | E |
| 120 | 5.15 | Definição das metas de coleta. | F |
| 121 | 5.17.2 | Registro completo do processamento. | F |
| 122 | 5.17.3 | Verificação de que valores ou faixas aceitáveis para características críticas definidas para cada produto foram obtidas. | E |
| 123 | 5.17.4 | Procedimentos usados para o manejo da incompatibilidade de antígenos eritrocitários. | F |
| 124 | 5.18 | Especificações para produtos específicos e condições aceitáveis de armazenamento de produtos não criopreservados. | E |
| 125 | 5.19.2.1.1 | Identificação dos segmentos por duas pessoas. | E |
| 126 | 5.19.3 | Registros completos da criopreservação. | F |
| 127 | 5.22.2 | Revisão dos critérios de doação, critérios finais do processamento. | F |





| Item N° | Norma Relevante | Registro a ser retido | Retenção após criação ou disposição final |
|----------------|------------------------|--|--|
| 128 | 5.22.2.3 | Requisitos finais dos produtos específicos. | E |
| 129 | 5.23 | Pedido para distribuição. | E |
| 130 | 5.24 | Expedição do produto. | F |
| 131 | 5.24.1, 5.28.2 | Revisão dos critérios de expedição. | F |
| 132 | 5.26 | Cuidados clínicos ao receptor. | F |
| 133 | 5.29 | Confirmação da identidade do produto e do receptor pretendido usando pelo menos dois identificadores. | F |
| 134 | 5.29.3 | Identificação de eventos adversos ocorridos durante a infusão dos produtos finais de terapia celular e comunicação à instituição expedidora. | F |
| 135 | 5.29.4, 5.29.5 | Registros completos da administração do produto e do receptor. | F |





7. DESVIOS E NÃO CONFORMIDADE DE PRODUTOS OU SERVIÇOS E EVENTOS ADVERSOS

F 7.0 Desvios e Não Conformidade de Produtos ou Serviços e Eventos Adversos

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos para identificar, investigar, avaliar e comunicar desvios, produtos ou serviços em não conformidade e eventos adversos.

7.1 Desvios

7.1.1 Os desvios devem ser relatados assim que possível, após sua detecção.

7.1.2 Os desvios devem ser avaliados para determinar a necessidade de ações corretivas e preventivas. Padrões 9.1 e 9.2, se aplicam.

7.1.3 Para desvios com potencial para afetar adversamente a segurança, a pureza ou a potência de um produto; a segurança do doador; a segurança do funcionário; ou a segurança de um paciente, deve-se obter a aprovação de um indivíduo qualificado para avaliar o desvio antes da liberação final do produto.

7.1.3.1 A aprovação da liberação deve ser feita pelo diretor médico da coleta, diretor médico do laboratório, diretor do laboratório, diretor do programa clínico e/ou médico do paciente, a depender das circunstâncias.

F 7.2 Controle de Serviços e Produtos Não conformes

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos para evitar o uso não intencional ou a liberação de materiais, produtos ou serviços não conformes. Esse controle deve fornecer identificação, documentação, avaliação, segregação (quando apropriado) e disposição de produtos e materiais não conformes.

7.2.1 Notificação ao Cliente

A instituição deve comunicar ao cliente:

1. Qualquer produto da terapia celular perdido, danificado ou inadequado para uso.
2. Produtos liberados ou serviços entregues que são determinados como não conformes, assim que possível.





7.2.2 Revisão e Disposição de Produtos e Serviços Não Conformes

Deve ser definida a pessoa autorizada a determinar a destinação de produtos e a revisão de serviços não conformes.

7.2.2.1 Um material ou produto não conforme deve ser tratado de uma das seguintes maneiras:

1. Remanipulado para atender aos requisitos especificados.
2. Aceito pelo cliente, após notificação da não conformidade.
3. Rotulado novamente, de acordo com os requisitos aplicáveis.
4. Destruídos.

F 7.2.2.2 Liberação Autorizada de Produtos Não Conformes

Um produto não conforme deve ser liberado como exceção somente quando há uma necessidade clínica documentada para o seu uso e quando aprovado pelo diretor médico.

7.2.2.2.1 É requerido o seguinte:

1. Notificação ao médico do receptor sobre valores ou resultados fora de especificação ou não conformes.
2. Documentação da aprovação do médico do receptor para o uso do produto. Padrão 5.25.1, se aplica.

7.2.3 Produtos Contaminados com Microrganismos

A instituição deve ter políticas, processos e procedimentos sobre o gerenciamento dos produtos da terapia celular com resultados positivos para cultura microbiana incluindo:

1. Rotulagem do produto.
2. Investigação da causa.
3. Notificação a outras instituições e/ou departamentos envolvidos na coleta, no processamento e na distribuição do produto.
4. Notificação ao médico do doador, se isso afeta a sua saúde.
5. Notificação ao médico do receptor.
6. Acompanhamento do receptor e análise dos resultados.
7. Relatório às agências reguladoras, se apropriado.

7.3 Eventos Adversos

 **F 7.3.1** A instituição coletora deve ter um processo para detectar, monitorar, avaliar, gerenciar e comunicar os eventos adversos de doadores.





-
-  **F 7.3.2** A instituição clínica deve ter um processo para detectar, monitorar, avaliar, gerenciar e comunicar os eventos adversos do receptor relacionados à terapia celular.

 -  **F 7.3.3** A instituição de processamento deve estabelecer processo para avaliar os eventos adversos comunicados.

 - 7.3.4** Devem ser mantidos os registros de eventos adversos e as investigações, avaliações e notificações a ele relacionadas.

 - 7.3.5** Resultados das investigações e análises devem ser comunicados entre todas as instituições envolvidas com a coleta, o processamento e administração, como apropriado.

7.4 Comunicação

A comunicação de desvios, produtos não conformes e eventos adversos devem estar de acordo com as políticas da instituição, com estes *Padrões para Terapia Celular* e com as leis e regulamentações aplicadas.





8. AUDITORIAS INTERNAS E EXTERNAS

8.0 Auditorias Internas e Externas

A instituição deve realizar auditorias que verifiquem se o sistema de qualidade e as atividades operacionais estão de acordo com os requisitos especificados.

E 8.1 Auditorias Internas

A instituição deve estabelecer, implementar e manter políticas, processos e procedimentos para o agendamento, realização, documentação e revisão das auditorias internas. As auditorias internas devem ser realizadas por pessoal independente daqueles com responsabilidade direta pela atividade que está sendo avaliada.

E 8.2 Auditorias Externas

A instituição deve participar de um programa de auditoria externa aplicável às atividades nela realizadas. Padrão 1.0, se aplica.

E 8.3 Gerenciamento dos Resultados da Auditoria

Os resultados das auditorias devem ser:

1. Revisados pelo pessoal responsável pela área auditada.
2. Avaliados para determinar a necessidade de ações corretivas e preventivas (Capítulo 9, Melhoria de Processo, se aplica).
3. Comunicados ao pessoal apropriado.
4. Relatados à gerência executiva.

E 8.4 Monitoramento de Atividades Clínicas

As instituições que realizam atividades clínicas devem ter um programa que monitore e aborde as práticas de assistência ao paciente para todas as terapias celulares. Deve ser monitorado o seguinte:

1. Prática de pedidos.
2. Identificação do paciente.
3. Coleta de amostra e rotulagem.
4. Erros de medicação.
5. Eventos de quase-erro.
6. Eventos adversos.
7. Capacidade dos serviços em atender às necessidades dos pacientes.
8. Conformidade com recomendações de especialistas na área.
9. Aderência aos protocolos de pesquisa ou brochura do investigador, se aplicável.





-
10. Pontos de processos críticos (por exemplo, a transferência de responsabilidades, a confirmação da identificação do paciente antes da intervenção médica) para a conformidade com políticas, processos, procedimentos e protocolos.

8.5 Monitoramento de Qualidade

A instituição deve ter um processo para coletar e avaliar periodicamente dados de indicadores da qualidade, incluindo eventos adversos





9. MELHORIA DE PROCESSO

9.0 Melhoria de Processo

A instituição deve estabelecer, implementar e manter políticas, processos e procedimentos para planos de ações corretivas e preventivas para abordar a causa raiz dos desvios e das não conformidades. A gerência deve revisar as informações pertinentes sobre as ações corretivas ou preventivas adotadas. Quaisquer ações corretivas ou preventivas adotadas para eliminar as causas das não conformidades, reais ou potenciais, devem ser proporcionais à magnitude dos problemas e os riscos encontrados.

F 9.1 Ação Corretiva

O processo para a ação corretiva deve incluir:

1. Investigação da causa raiz das não conformidades relacionadas ao produto, ao processo e ao sistema de qualidade.
2. Investigação das reclamações.
3. Determinação da ação corretiva necessária para eliminar a causa das não conformidades.
4. Garantia de que a ação corretiva é revisada e considerada efetiva.

F 9.2 Ação Preventiva

O processo para a ação preventiva deve incluir:

1. Análise das fontes apropriadas de informação (tais como políticas, processos e procedimentos que afetam a qualidade do produto ou do serviço, resultados da auditoria, resultados de teste de proficiência, registros do controle de qualidade, reclamações do cliente e outros dados associados) para detectar, analisar e eliminar causas potenciais de não conformidades.
2. Determinação das etapas necessárias para abordar quaisquer problemas que requeiram ações preventivas.
3. Início da ação preventiva e aplicação dos controles para garantir que ela é efetiva.

9.3 Melhoria de Desempenho

A instituição deve rastrear e identificar tendências em informações relacionadas com o desempenho do sistema operacional e de qualidade para identificar oportunidades de melhoria. Padrão 5.3, se aplica.





10. SEGURANÇA E INSTITUIÇÕES

10.0 Segurança e Instituições

A instituição deve estabelecer e manter políticas, processos e procedimentos delineados para minimizar riscos à saúde e segurança dos empregados, doadores, pacientes, voluntários e outras pessoas afetadas no ambiente de trabalho. Instalações, ambiente e equipamentos adequados devem estar disponíveis para manter as operações seguras. Regulamentações local, estadual e nacional, se aplicam. Padrão 2.1.4, se aplica.

10.1 Segurança

10.1.1 As políticas, processos e procedimentos devem identificar e abordar os riscos existentes na instituição – inclusive biológico, químico e, onde aplicável, a segurança radioativa – e intervenção apropriada para limitar a exposição, e deve incluir um sistema para monitorar o treinamento e a aderência a ele.

10.1.2 Os materiais que oferecem risco biológico devem ser manuseados e descartados de modo que minimizem o potencial da exposição humana a agentes infecciosos.

10.1.3 Quando estiver envolvido nitrogênio líquido, riscos específicos devem ser abordados.

10.1.3.1 A instituição deve dispor de um sistema para monitorar os níveis de oxigênio e um sistema de alarme que seja acionado em condições que ainda permitam a adoção de medidas.

 **E 10.1.3.1.1** A ativação do alarme requer, por parte do pessoal, investigação e documentação das condições da ativação do alarme e a adoção de ações corretivas imediatas, quando necessário.

10.2 Instituições

A instituição deve ser projetada para garantir a segurança do doador, do paciente, do funcionário e do produto e deve ser adequada para as atividades realizadas. Padrão 5.6, se aplica.





10.2.1 Controles Ambientais

A instituição deve projetar, aprovar e implementar um sistema de controle ambiental que monitore as seguintes condições:

1. Otimização da segurança do doador, do paciente e do funcionário.
2. Garantia da integridade e da segurança do produto.
3. Minimização da contaminação ou da exposição acidental a agentes de doenças infecciosas.

 **E 10.2.1.1** O grau de monitoramento ambiental deve ser específico à manipulação do produto de terapia celular realizada.

10.2.2 A instituição clínica deve ter acesso, no próprio local ou prontamente disponível, a serviços para gerenciar antecipadamente eventos adversos e fornecer atendimento médico de emergência.

10.3 Controles Operacionais Gerais

O acesso às instituições utilizadas para coleta, processamento, preservação e armazenamento deve ser limitado a indivíduos autorizados.





GLOSSÁRIO

Acordo/Contrato: Um contrato, solicitação, ou entendimento entre duas ou mais partes, entre uma instituição e seus clientes. Acordos podem ser por escrito ou verbais, embora contratos verbais devam ser documentados (por exemplo, um resumo em escrito do acordo deve estar disponível).

Ação Corretiva: Uma atividade realizada para eliminar a causa de uma não conformidade existente ou outra(s) situação(ões) indesejada(s) para evitar recorrência.

Ação preventiva: Atividade executada para eliminar o potencial para a não conformidade ou outras situações indesejáveis.

Administração: Com relação aos produtos da terapia celular, o ato de entregar o produto a um receptor, incluindo, mas não limitado a infusão, transplante, implante, ou injeção.

Agente Biológico: Um agente biológico é uma substância à base de proteína a partir de organismo vivo ou de seus produtos e usado na prevenção, diagnóstico, ou tratamento de câncer e outras doenças. Os agentes biológicos incluem anticorpos, interleucinas, e vacinas.

Analito: Substância ou constituinte químico que é testado.

Aptidão Médica: avaliação de doadores de terapia celular para riscos relacionados ao processo de doação e riscos não infecciosos potenciais ao receptor.

Armazenamento: O estado de ser mantido em um local enquanto não é usado, transferido, enviado ou transportado.

Atividades Clínicas: Tarefas realizadas por equipes integradas de assistência a pacientes ligados por um sistema uniforme de gestão de qualidade e refletida na estrutura organizacional.

Atributos: Características adicionais que define univocamente um produto de terapia celular.

Autoridade Competente: Agência responsável sob sua lei nacional por regulamentações aplicáveis à terapia celular.

Autorização (em relação à coleta do doador cadáver): Um registro legal fornecendo permissão para recuperação pós-morte de células/tecidos para uso subsequente.





Auditoria: Exame sistemático e independente para determinar se as atividades obedecem às atividades planejadas e se essas atividades são implementadas efetivamente e são adequadas para atingir objetivos. As auditorias também incluem comparações de resultados com resultados esperados. Os tipos de auditoria incluem as internas, externas, revisão por pares e autoavaliações.

Bacteremia: Resposta inflamatória sistêmica devido a um agente infeccioso e acompanhada por achados laboratoriais e clínicos característicos.

Brochura do Investigador: Compilação de dados clínicos e não clínicos sobre os produtos de terapia celular investigacionais usados na pesquisa de seres humanos. Ele descreve a formulação e os efeitos do produto, incluindo informação relacionada à segurança, eficácia, risco de eventos adversos e monitoramento pertinente ao produto investigacional.

Calibrar: Configurar ou alinhar equipamento de medida contra um padrão conhecido.

Células Cultivadas: Células que são expandidas e/ou diferenciadas *in vitro* em meios que requerem o monitoramento dos níveis de gás, temperatura, umidade e esterilidade.

Células Mononucleadas (MNC): Linfócitos e monócitos no produto coletado.

Células Progenitoras Hematopoéticas (CPHs): Células hematopoéticas pluripotentes primitivas, capazes de autorrenovação e/ou diferenciação, assim como maturação em qualquer linhagem hematopoética (granulócitos, monócitos, eritrócitos, e plaquetas) incluindo células progenitoras de linhagens restritas e comprometidas, salvo especificadas, independente da fonte (por exemplo, medula, sangue periférico mobilizado, ou sangue de cordão umbilical).

Células-tronco mesenquimais: Um produto terapêutico celular definido como células multipotentes com habilidade para diferenciação em tecidos não hematopoéticos de origem mesodérmica.

Certificado pelo Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS): que tenha atendido os requisitos das Clinical Laboratory Improvement Amendments de 1988 através de inspeção pelo CMS, uma instituição de validação, ou uma agência estatal isenta.

Cliente: destinatário de um produto ou serviço provido pelo fornecedor. Um cliente pode ser interno (isto é, outro departamento ou pessoa dentro da mesma organização), ou externo (isto é, uma pessoa ou organização que recebe um produto, serviço, ou informação, mas não é parte da instituição que os fornece).





Código de produto: Um código ISBT 128 de 8 caracteres que contém o código de descrição do produto com 5 caracteres, o código de tipo de coleta com 1 caractere e um código de aliquotagem de dois caracteres.

Coleta: ato de obter um(s) produto(s) da terapia celular de um doador por métodos aprovados pela instituição, incluindo, mas não limitado a, aférese, coleta de medula, coleta de sangue de cordão ou materiais gestacionais, ou por coleta de órgão ou tecido de um doador.

Comitê de Ética Independente: Um órgão independente (por exemplo, um conselho de revisão ou comitê que é institucional, regional, nacional ou supranacional), consistindo de profissionais médicos e membros não médicos. O grupo é responsável por garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos seres humanos envolvidos em um ensaio e em fornecer garantia pública dessa proteção, revisando e aprovando e/ou fornecendo uma opinião profissional em um protocolo de ensaio, incluindo a aptidão do(s) investigador(es), instituições e os métodos e materiais usados no recrutamento de participantes e obtenção e documentação do consentimento informado dos sujeitos do ensaio. O status legal, composição, função, operações e requisitos regulamentares pertencentes aos comitês de ética independentes podem diferir entre os países, mas o comitê de ética deve promover boa prática clínica.

Competência: habilidade de uma pessoa em realizar uma tarefa específica de acordo com procedimentos.

Conclusão do Processamento: O ponto no processamento em que nenhuma ação adicional é necessária para ser tomada com um produto de terapia celular antes de ele ser armazenado.

Conformidade/Aderência: cumprimento dos requisitos.

Consentidor(es): indivíduo(s) cujo(s) consentimento é obtido para a coleta de produtos da terapia celular. Para a coleta de sangue de cordão ou materiais gestacionais, pode-se incluir, mas não é limitado à mãe de nascimento do doador recém-nascido, mãe biológica, mãe de aluguel, e quaisquer guardiões legais (quando aplicável). Para doador cadáver, pode-se incluir o doador, o parente mais próximo do doador, ou um representante autorizado legalmente.

Contagem Total de Células Nucleadas (CTCN): número total de células nucleadas em um volume de um produto de terapia celular. As células nucleadas incluem as populações de leucócitos (WBC) tais como neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e eritrócitos nucleados (NRBCs). A contagem total de células nucleadas é calculada pela





seguinte fórmula: $CTCN = (WBCs + NRBCs) \times \text{volume}$. A contribuição dos NRBCs, se existir, deve ser observada separadamente.

Contaminação: introdução de matéria química ou biológica indesejada do ambiente ou de outro produto da terapia celular.

Controle de processo: esforços feitos para padronizar e controlar processos a fim de produzir saídas previsíveis.

Controle de Qualidade: um componente de um programa de gestão da qualidade que inclui as atividades e os controles usados para determinar a acurácia e a confiabilidade dos reagentes, materiais, procedimentos analíticos, e equipamentos do estabelecimento para garantir sua função apropriada.

Criopreservação: processo de congelamento e armazenamento de produtos da terapia celular em temperaturas baixas para preservar células que, após o descongelamento, retêm um grau significativo de sua viabilidade e função pré-congelamento.

Crioprotetor: uma solução ou aditivo que, quando combinado com células vivas, fornece proteção de danos induzidos pelo processo de congelamento e/ou descongelamento.

Crítico: elementos (tais como materiais, equipamentos, etapas, ou tarefas) que afetam diretamente a qualidade do produto e serviço da unidade.

Custódia Legal: pessoa responsável legalmente pelo doador até a sua maioridade.

Dados de Indicadores da Qualidade: Informações que podem ser coletadas e usadas para determinar se uma organização está cumprindo seus objetivos da qualidade, conforme definido pela alta administração em sua política da qualidade. Os indicadores são medidos por dados de movimento ou regressão em relação a essas intenções da qualidade. Os dados usados para monitorar um indicador de qualidade podem consistir em dados de fonte única ou dados de fontes múltiplas, desde que esteja claro como os dados se reunirão para definir o indicador.

Designado: uma pessoa com experiência apropriada ou expertise cuja autoridade lhe é concedida para assumir uma responsabilidade específica.

Desvio: falha em seguir as políticas, processos e procedimentos apropriados ou cumprir os critérios aceitáveis da instituição, destes *Padrões para Terapia Celular*, ou leis e





regulamentações aplicáveis. Os desvios podem ser planejados ou não. Nem todos os desvios resultam em um produto ou resultado inaceitável.

Deve: Um termo usado para indicar um requisito.

Diretor de Laboratório: pessoa qualificada com grau de doutorado, responsável por todos os aspectos técnicos do serviço de produto de terapia celular.

Diretor do Programa Clínico: um médico qualificado, que é certificado e licenciado para praticar medicina em pelo menos uma especialidade ou subespecialidade e que é responsável por todos os aspectos do programa clínico.

Diretor Médico de Laboratório: médico qualificado que tem responsabilidade total e autoridade para todos os aspectos médicos do serviço de produto de terapia celular.

Disponível para Distribuição: determinação de que um produto atingiu exigências pertinentes (por exemplo, elegibilidade do doador, processamento do produto, etc.) e pode ser liberado para uso clínico.

Disposição: para produtos da terapia celular, o estado final ou controle de um produto da terapia celular em uma determinada instituição. Para registros, a disposição ocorre no final do período de retenção.

Disposição Final: estado final do produto após o qual nenhuma ação adicional pode ser tomada, por exemplo, descartado ou infundido.

Distribuição: ato de liberar um produto da terapia celular ou um produto não conforme autorizado que cumpre os requisitos aplicáveis.

Doador Alogênico: um indivíduo de quem produtos da terapia celular são coletados para outra pessoa. Essa pessoa pode ou não ser geneticamente relacionada ao receptor.

Doador Autólogo: uma pessoa que age como seu próprio doador de produto de terapia celular.

Doador Cadáver: um doador falecido cujos produtos da terapia celular ou órgãos são coletados. Se a doação ocorrer após a morte cardíaca, testes de doença infecciosa devem ser realizados utilizando os kits de teste que são especificamente autorizados ou aprovados para uso em doadores cadáver.





Doador de Sangue de Cordão: recém-nascido que é a fonte de um produto da terapia celular.

Doador Inelegível: uma designação aplicada a um doador cujo produto pode apresentar risco de transmissão de doença infecciosa quando detectada por teste e/ou histórico de triagem do doador.

Doador: uma pessoa viva ou falecida que é a fonte do produto da terapia celular.

Documento (substantivo): informação escrita ou gerada eletronicamente (isto é, manuais de qualidade, políticas, processos, procedimentos, contratos, rótulos ou formulários).

Elegibilidade: com relação aos doadores, a avaliação de doadores de terapia celular para fatores de risco e evidência clínica de agentes ou doenças infecciosas pertinentes ou doenças com a finalidade de prevenir a introdução, transmissão e propagação de doenças infecciosas. Um doador pode ser elegível ou inelegível (vide “doadores inelegíveis”). Alternativamente a determinação pode ser incompleta (por exemplo, a triagem é incompleta ou teste do doador não é realizado em prazo especificado pelo kit de teste de acordo com as instruções do fabricante).

Emitir: Liberar um produto final da terapia celular para uso clínico (ex. transferência física de um produto da terapia celular para o serviço médico responsável por administrar o produto para o paciente por infusão, injeção ou outro método).

Envio: O ato físico de transferir um produto de terapia celular dentro ou entre instituições. Durante o transporte, o produto deixa o controle de pessoal treinado na origem ou recebimento instituição.

Enxertia: Reconstituição da hematopoese do receptor com células brancas, células vermelhas e plaquetas do doador. O enxerto de outros tipos de células geralmente será mostrado pelas evidências de função do enxerto específico ao órgão de enxerto.

Equipamento: um item, instrumento, ou dispositivo durável, usado em um processo ou procedimento. Exemplos de equipamentos incluem equipamentos de produção (ex. separador celular, congelador, dispositivo de seleção e centrífuga) ou equipamentos de inspeção, medição ou teste (ex. termômetro, contador celular, balanças).

Equipe de Defesa: Um serviço pelo qual um indivíduo ou uma equipe imparcial que tem conhecimento de terapia celular e cujo interesse está centrado no bem-estar do sujeito e fala em nome do sujeito. O sujeito pode ser um doador ou receptor. O





serviço ajuda o sujeito a compreender o processo, os procedimentos e os riscos ou benefícios potenciais.

Estabelecer: definir, documentar, e implementar, para então seguir, analisar, e quando necessário, rever em uma base contínua.

Estabilidade: A habilidade de um produto em manter as características de qualidade e de resistir à mudança ou deterioração.

Esterilidade: Uma condição asséptica que significa ausência de microrganismos vivos.

Evento Adverso: uma resposta suspeita ou comprovada desfavorável à coleta ou administração de produtos da terapia celular, manifestada por sinais ou sintomas.

Exceção: uma ação ou condição que não faz parte das operações normais.

Fabricar: todas as etapas na preparação e testagem de um produto de terapia celular, da avaliação do doador até a disponibilização do produto para distribuição.

Fatores de Crescimento: citocinas recombinantes que promovem a proliferação e/ou diferenciação de tipos celulares ou linhagens específicas. Alguns fatores de crescimento podem ser usados *in vivo* (ex. mobilização das células progenitoras hematopoéticas) ou *ex vivo* (ex. expansão celular, desenvolvimento de vacina e terapia celular adotiva).

Fluxo de Trabalho: movimento físico planejado de pessoas, materiais, ou dados associados a um processo, ou a sequência temporal planejada das atividades associadas a um processo.

Fornecedor: uma organização ou um indivíduo que fornece um produto ou um serviço. Um fornecedor pode ser ambos

Função: atividade fisiológica adequada, especial ou normal de um produto da terapia celular que pode ser quantitativa e qualitativamente avaliada (ex. por ensaios *in vitro* ou *in vivo*).

Garantia da Qualidade: confiança de que as políticas, processos, e procedimentos que influenciam a qualidade do produto e do serviço estão funcionando como esperado, individualmente e coletivamente.

Gerência Executiva: nível mais alto de pessoal dentro de uma organização, incluindo empregados e contratados independentes, que têm responsabilidade e autoridade para





com a operação da instituição e autoridade para estabelecer ou alterar a política de qualidade e sistema de qualidade da instituição. A gerência executiva pode ser um indivíduo ou um grupo de indivíduos (por exemplo, diretor médico, diretor do laboratório, diretor executivo, comitê de qualidade).

Identidade: conjunto de fatores que distingue um produto de outro. Para produtos da terapia celular, a identidade é muitas vezes estabelecida em termos de marcadores positivos e negativos expressados pelas células.

Ilhotas: um produto de terapia celular que consiste de ilhotas pancreáticas de Langerhans parcialmente purificadas. As células betas produtoras de insulina no interior de tais ilhotas compõem o componente funcional do produto.

In vitro: observável em um ambiente artificial.

In vivo: dentro de um organismo vivo.

Informação de Saúde Protegida (ISP): informação de saúde individualmente identificável que pode ser ligada a uma determinada pessoa que está relacionada com o estado de saúde física ou mental, tipo e pagamento de cuidados de saúde prestados. Identificadores comuns de informação de saúde incluem nomes, números de seguro social, endereços e datas de nascimento. ISP pode ser em formato eletrônico, oral ou escrito.

Inspeção Final e Teste: uma atividade (como medir, examinar, ou testar uma ou mais características de um produto ou serviço) que compara os resultados com requisitos especificados para estabelecer se a conformidade é atingida para cada característica.

Inspeccionar (Inspeção): medir, examinar, ou testar uma ou mais características de um produto ou serviço e comparar os resultados com requisitos específicos.

Instituição: um local onde quaisquer atividades abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular* são realizadas. Essas atividades incluem a determinação da elegibilidade do doador, coleta, processamento, armazenamento, distribuição, liberação, administração e atividades relacionadas ao cuidado com o paciente. A acreditação da AABB é garantida a unidades especificadas para atividades específicas.

Instituição Clínica: instituição(ões) responsável(eis) pela administração do produto e pelas atividades relacionadas ao cuidado paciente.





Instituição de Coleta: uma instituição diretamente responsável pela realização da determinação da elegibilidade do doador, triagem do doador, e coleta de produtos da terapia celular ou uma instituição que garante, por meio de acordos/contratos, que uma ou mais destas atividades são executadas de acordo com estes *Padrões para Terapia Celular*.

Instituição de Processamento: Unidade envolvida no recebimento do produto a partir da unidade de coleta. A unidade de processamento pode realizar fabricação, testagem e/ou distribuição do produto.

Instituição Emissora: instituição que libera o produto de terapia celular para uso clínico.

Instituição Intermediária: qualquer instituição que não a da coleta e a administradora que manipula ou realiza atividades abrangidas por estes *Padrões para Terapia Celular*.

Instituição Receptora: Uma instituição que recebe produtos ou serviços.

Instituição de envio: Uma Instituição responsável por entregar um produto sob sua custódia a um outro local.

Intervenção Associada à Coleta: qualquer evento para assistir a coleta de um produto da terapia celular, tais como medicamentos para mobilizar células, colocação de uma via para acesso mais fácil, etc.

Liberação: Remoção de um produto do estado de quarentena ou em andamento com a finalidade de distribuição.

Local Externo: unidade de armazenamento físico ou um meio de armazenamento eletrônico que fornece redundância confiável de dados.

Mãe Biológica: a mulher que é a fonte do óvulo.

Mãe de Aluguel: a mulher que carrega o óvulo fertilizado de outra mulher.

Mãe de Nascimento: a mulher que carrega o feto até a termo.

Manter: manter em estado atual; preservar ou reter; manter em um estado de validade.

Manual da Qualidade: um documento que descreve o sistema de qualidade da instituição.





Materiais: bens ou itens de consumo usados em um processo ou procedimento para preparar o produto ou serviço de terapia celular. Reagentes (se comprados ou preparados internamente/*in house*) são um tipo de material crítico

Materiais de entrada: materiais no momento do recebimento na Instituição.

Materiais Educacionais e Promocionais: informação disponível pela unidade de terapia celular para doadores potenciais, pacientes, e outros, incluindo, mas não limitado a 1) solicitações de benefícios terapêuticos no website da instituição, informação da instituição em propagandas, em materiais de marketing, e em documentos de inscrição, e 2) informações fornecidas pela instituição à mídia em que explique a coleta, processamento, uso, benefícios, e alternativas à doação.

Materiais gestacionais: qualquer tecido coletado na hora do nascimento ou próximo dela; por exemplo, tecido de cordão umbilical, tecido de placenta ou fluido amniótico.

Material Fonte: Células, tecido, ou órgãos coletados de um doador que não foram manipulados ou processados.

Método novo: um método ou procedimento inovador que está sendo avaliado e introduzido na prática da instituição. O método pode não ter passado por revisão por pares interna ou externa ou aprovação pelo comitê de ética independente.

Métodos de Assepsia: métodos delineados para eliminar o risco de contaminação microbiana a um produto, reagente, amostra, ou pessoa em um laboratório ou estabelecimento clínico.

Monitoramento Contínuo: um mecanismo que permite a vigilância de um processo ou sistema pretendido para garantir a operação adequada e a detecção de exceções de controle.

Monitoramento de Ambiente: políticas, processos e procedimentos usados para monitorar qualquer um dos seguintes: temperatura, umidade, partículas e contaminação microbiana em uma área específica. Quando apropriado, o programa deve incluir locais de amostragem, frequência de amostragem e ações investigativas e corretivas que devem ser seguidas quando os limites especificados são excedidos.

Não conformidade: falha em cumprir os requisitos.

Não competente: relacionado a doadores, um indivíduo que não tem capacidade legal para tomar decisões médicas para si próprio.





Necessidade médica urgente: Coleta e uso de um produto de terapia celular de um doador inelegível ou de um doador cuja a elegibilidade é incompleta quando nenhum produto comparável está disponível e o receptor provavelmente sofrerá morbidade grave ou morte se não receber o produto.

Nova droga investigacional (IND): Uma droga ou produto biológico investigacional administrado a humanos sob um protocolo ou programa de pesquisa autorizado pela autoridade competente.

Número de Identificação da Doação (DIN): código de 13 caracteres que identifica produtos de um evento único de doação que permite que cada evento seja univocamente identificado. O DIN contém 3 elementos: número de identificação da instituição com 5 caracteres alfanuméricos (FIN), código do ano com 2 caracteres numéricos (DIN) e sequência numérica de 6 caracteres (DIN).

Objetivo da Coleta: resultado desejado do processo de coleta.

Organização: uma instituição, uma parte dela, ou uma entidade ponte entre várias instituições que têm suas próprias funções e gerência executiva.

Paciente: um indivíduo submetido a tratamento médico. Nestes *Padrões para Terapia Celular*, um paciente é um indivíduo que pode receber um produto da terapia celular e cuidado relacionado. O indivíduo também pode ser um objeto de pesquisa.

Padrão: Um conjunto de requisitos especificados em que uma Instituição pode basear seus critérios para produtos, componentes, e/ou serviços fornecidos.

Padrão de Referência: Requisitos específicos definidos pela AABB (vide Requisitos específicos). Os Padrões de referência definem como ou em quais parâmetros uma atividade deve ser executada e são mais detalhadas do que os requisitos de sistema contidas nestes *Padrões para Terapia Celular*.

Partes: entidades ou indivíduos que participam de um contrato.

Política: um princípio geral documentado que guia as decisões atuais e futuras.

Política da Qualidade: visão global, intenções e direção de uma organização para atingir a qualidade, expressa formalmente pela gerência executiva.





Potência: atividade terapêutica de um produto conforme indicado por testes laboratoriais apropriados ou desenvolvidos adequadamente ou dados clínicos controlados.

Preparação para Administração: preparação de um produto de terapia celular distribuído para administração. As etapas de preparação tipicamente são mínimas e ocorrem imediatamente antes da liberação de um produto para a administração.

Procedimento: descrição de como a atividade é para ser executada; isto é, um procedimento operacional padrão.

Processamento: qualquer atividade realizada em um produto da terapia celular, além de recuperação, triagem de doadores, testagem de doador, armazenamento, rotulagem, acondicionamento ou distribuição. Tais atividades de processamento incluem testagem para micro-organismos, preparação, esterilização, etapas para inativar ou remover agentes adventícios, preservação para armazenamento, e remoção do armazenamento.

Processo: conjunto de tarefas e atividades relacionadas que cumpre um objetivo de trabalho; isto é, que transforma a entrada em saída de produtos e serviços. Esta transformação pode ser atingida por uma atividade ou por uma série de atividades inter-relacionadas.

Produto: resultado tangível de um processo ou procedimento. Nota: o produto da terapia celular fornecido a uma instituição intermediária pela instituição de coleta é um produto para a instituição de coleta, mas um material para a instituição intermediária.

Produto da Terapia Celular: produtos à base de células somáticas (isto é, células-tronco ou diferenciadas) que são coletados de um doador e destinados à manipulação e/ou administração.

Produto Específico para o Paciente: um produto coletado e/ou preparado exclusivamente para um receptor particular autólogo ou alogênico.

Produto Final de Terapia Celular: um produto da terapia celular que está pronto para liberação ou distribuição final.

Produto ou Serviço Não Conforme: produto ou serviço que não satisfaz um ou mais requisitos especificados.

Produtos Celulares Combinados: produtos provindos de duas ou mais diferentes fontes celulares.





Produtos ricos em leucócitos: os produtos ricos em leucócitos são definidos no momento da coleta, mesmo se o processamento posterior remover os leucócitos. Alguns exemplos de produtos ricos em leucócitos incluem, mas não estão limitados a: células tronco progenitoras hematopoéticas, tais como produtos de aférese, medula óssea, sangue de cordão umbilical/placenta ou materiais gestacionais e preparações de células nucleadas, como células mononucleares coletadas por aférese. Alguns órgãos e tecidos podem ser ricos em leucócitos.

Programa de Estabilidade: Um programa de amostragem contínua destinado a avaliar a capacidade de um produto de terapia celular permanecer dentro das especificações durante todo o período de reteste ou data de validade, como apropriado. Os parâmetros avaliados em um programa de estabilidade podem incluir todos ou qualquer dos seguintes: identidade, viabilidade, potência, esterilidade e integridade do recipiente.

Profissional de saúde: um indivíduo empregado por uma instituição que esteja qualificado por educação, treinamento e experiência para desempenhar as funções atribuídas.

Pureza: domínio de uma população celular-alvo, definida por marcadores de células específicas e com mínima ou nenhuma contaminação de células negativas para os mesmos marcadores.

Qualidade: características de um produto ou de um serviço que afetam sua habilidade de cumprir os requisitos, incluindo aqueles definidos durante a revisão do acordo/contrato.

Qualificação (equipamento ou fornecedores): verificação que atributos especificados requeridos para concluir a tarefa desejada foram atendidos.

Qualificação (indivíduos): aspectos da educação, treinamento e experiência de um indivíduo que são necessárias para ele atingir com sucesso os requisitos de uma função.

Qualificação (materiais): para materiais que entram em contato com o paciente ou produto de terapia celular, verificar que são estéreis, de grau apropriado e sua conformidade para o uso pretendido e, sempre que possível, aprovados para uso humano pelo United States Food and Drug Administration (FDA) ou por autoridade competente.

Quarentena: armazenamento de produtos da terapia celular, reagentes, ou materiais, a fim de evitar a liberação imprópria e/ou contaminação cruzada, em uma área fisicamente separada identificada claramente para tal uso, ou por identificação de um produto através do uso de outros procedimentos, incluindo a designação automatizada, para a mesma finalidade.





Rastreabilidade: Habilidade de seguir o histórico de um processo, produto, material ou insumo crítico ou serviço em ambas as direções pela revisão de documentos e registros.

Reagente: uma substância usada para executar um procedimento analítico ou de fabricação. Uma substância usada (como na detecção ou medição de um componente ou na preparação de um produto) por causa de sua atividade biológica ou química. Os reagentes podem ser comprados prontamente para uso ou preparados dentro da instituição (in-house).

Reagentes de produção própria (*in house*): vide reagentes.

Recipiente de Coleta: qualquer receptáculo apropriado para a coleta de um produto específico.

Recipiente de Transporte Externo: um recipiente feito de material adequado para suportar o vazamento de conteúdos, impacto de choques, mudanças de pressão e temperatura, perfuração, e outros incidentes de manipulação ordinária.

Recipiente de Transporte Interno: uma caixa, recipiente ou bolsa que carrega um produto rotulado durante o transporte interno em um recipiente de transporte externo.

Regime Preparatório: qualquer regime de agentes quimioterapêuticos imunossuppressores e/ou mielossuppressores e/ou terapia de radiação, que é dado para preparar o receptor antes da administração de um produto de terapia celular.

Registro: Informação capturada por escrita ou eletronicamente que fornece a evidência objetiva das atividades executadas ou resultados alcançados, tais como registros de teste ou resultados de auditoria. Os registros não existem até que a atividade tenha sido executada.

Registro (banco de dados): Uma organização que mantém uma base de dados de doadores ou produtos de terapia celular ou produtos e coordena a aquisição de produtos da terapia celular para transplante.

Regulamento: Uma regra promulgada por autoridades nacional, estadual, ou local para implementar as leis decretadas por órgãos legislativos.

Requisitos do Ciclo de Vida: os estágios e duração do planejamento inicial de um programa de software de um sistema de informação até ser retirado de circulação; isto é, do conceito, ao desenvolvimento do software, mudanças de negócio, análises, até ser retirado de circulação.





Requisitos Especificados: As expectativas para produtos ou serviços. Os requisitos especificados podem ser definidos por clientes, agências reguladoras (como o FDA), por padrões da prática, ou organizações de acreditação (como a AABB).

Resumo de registros: uma versão condensada dos testes requeridos e registros de triagem que contém a identidade do laboratório de testagem, lista e interpretação de todos os testes laboratoriais para doenças infecciosas requeridos, lista dos documentos revisados como parte dos registros médicos pertinentes e nome da pessoa ou estabelecimento que determinou a conformidade do tecido humano para transplante.

Retrabalho: Pode incluir o reprocessamento, retestagem, (além de exames para doenças infecciosas), ou outras etapas no processo de fabricação que estejam fora da sequência de processamento normal ou que não são fornecidas especificamente no processo.

Rotulagem: informação requerida ou selecionada para acompanhar um produto de terapia celular, que pode incluir conteúdo, identificação, descrição de processos, requisitos de armazenamento, data de validade, instruções preventivas, e/ou indicações para uso.

Rótulo: inscrição afixada ou anexada para a identificação de um produto.

Rótulo (afixado): um rótulo que está em contato físico com o recipiente.

Rótulo (anexado): um rótulo que é fixado com segurança ao recipiente do produto por meio de uma amarração ou método alternativo.

Rótulo (que acompanha): informação do produto que está disponível com ele , ou é disponível eletronicamente.

Rótulo em andamento: Um rótulo usado para identificar um produto de terapia celular em qualquer etapa intermediária do processamento quando um rótulo completo não pode ser usado devido a limitações de espaço ou tamanho.

Revisão de acordo/contrato: atividades sistemáticas conduzidas por duas ou mais partes antes da finalização do acordo/contrato para garantir que as exigências sejam adequadamente definidas, livres de ambiguidades, documentadas, e executáveis pelo fornecedor.

Saída: produto, informação ou serviço que resulta da realização de um processo ou procedimento.





Sangue de Cordão: porção de sangue de um feto ou recém-nascido que permanece na placenta ou no cordão umbilical após o nascimento do recém-nascido e o clampeamento do cordão umbilical. O sangue de cordão umbilical é tipicamente rico em células progenitoras hematopoéticas.

Serviço: Trabalho ou atividades executadas para cumprir as necessidades de um cliente. O resultado intangível de um processo.

Sistema de Qualidade: Estrutura organizacional, responsabilidades, políticas, processos, procedimentos e recursos estabelecidos pela gerência executiva para atingir a política da qualidade.

Sistema: Um subgrupo de atividades relacionadas realizadas por uma determinada instituição. As atividades que lidam com a manutenção do produto e a qualidade do serviço estão organizadas em um sistema de qualidade.

Subprodutos: Porções do produto original de terapia celular retidos para uso não clínico. Exemplos incluem frações de células e plasma removido.

Tecido: Qualquer agregação de células e/ou material intercelular associado que usualmente forma uma unidade funcional, e, no contexto da terapia celular, destinado a um transplante ou implante.

Técnicas Estatísticas: Métodos matemáticos estabelecidos usados para coletar, analisar, e apresentar dados.

Terapia Médica: Provisão direta de intervenção médica solicitada por um médico (ex. coleta de células progenitoras hematopoéticas por aférese, administração de um agente farmacológico a um paciente ou administração de um produto de terapia celular).

Terapia mieloablativa: tratamento de um paciente com um agente (por exemplo, quimioterapia ou radiação gama) que provoca a aplasia irreversível da medula.

Teste de proficiência: avaliação externa estruturada dos métodos laboratoriais que avalia o desempenho do sistema de testes .

Trabalho de Parto: período caracterizado por contrações uterinas dolorosas regulares, um grau substancial substancial de apagamento e dilatação do colo do útero mais rápida de 5 cm até dilatação completa para o primeiro trabalho de parto e para subseqüentes.





Transferência: Ato de realocar um produto final de terapia celular ou seus precursores intermediários em andamento.

Transporte: O ato físico de transferir um produto de terapia celular dentro ou entre instituições. Durante o transporte, o produto não deixa o controle dos funcionários treinados na instituição de origem ou destinatária.

Triagem do Doador: processo de identificação de fatores de risco para doenças transmissíveis pertinentes por meio de revisão de entrevista sobre o histórico médico atual do doador (para incluir comportamentos de alto risco), resultados de exame físico e outros registros médicos pertinentes.

Validação: Demonstração com evidência objetiva de que os requisitos para uma aplicação particular ou uso pretendido foram cumpridos. A validação fornece a garantia de que processos e procedimentos novos ou modificados são capazes de atenderem consistentemente aos requisitos especificados antes da implementação.

Velocidade Controlada de Congelamento: Um procedimento que usa um dispositivo para controlar a temperatura de um produto durante o processo de congelamento.

Verificação: Confirmação, pelo exame de evidência objetiva, de que os requisitos especificados foram cumpridos.

Vestimenta de Laboratório: Vestimenta usada no laboratório como proteção contra contaminação da pessoa ou produto. Pode incluir luvas, jalecos, toucas, máscaras, protetor para calçado, e luvas estéreis.

Viabilidade: Capacidade de vida comprovada; indicando (*in vivo* ou *in vitro*) capacidade de desempenhar funções fisiológicas.





CRUZAMENTO DE PADRÕES

| 10th | 9th |
|-----------|-----------|
| 1.0 | 1.0 |
| 1.1 | 1.1 |
| 1.1.1 | 1.1.1 |
| 1.1.2 | NEW |
| 1.1.3 | 1.1.2 |
| 1.1.3.1 | 1.1.2.1 |
| 1.1.3.1.1 | 1.1.2.1.1 |
| 1.1.4 | 1.1.3 |
| 1.1.4.1 | 1.1.3.1 |
| 1.1.4.1.1 | 1.1.3.1.1 |
| 1.1.4.2 | 1.1.3.2 |
| 1.1.4.2.1 | 1.1.3.2.1 |
| 1.1.4.3 | 1.1.3.3 |
| 1.1.5 | 1.1.4 |
| 1.1.5.1 | 1.1.4.1 |
| 1.1.5.2 | 1.1.4.2 |
| 1.1.5.2.1 | 1.1.4.2.1 |
| 1.1.5.3 | 1.1.4.3 |
| 1.2 | 1.2 |
| 1.2.1 | 1.2.1 |
| 1.2.2 | 1.2.2 |
| 1.2.3 | 1.2.3 |
| 1.2.3.1 | 1.2.3.1 |
| 1.2.3.2 | 1.2.3.2 |
| 1.2.3.3 | 1.2.3.3 |
| 1.2.3.4 | 1.2.3.4 |
| 1.2.3.5 | 1.2.3.5 |
| 1.2.3.6 | 1.2.3.6 |
| 1.2.4 | 1.2.4 |
| 1.2.4.1 | 1.2.4.1 |
| 1.2.4.2 | 1.2.4.2 |
| 1.2.5 | 1.2.5 |
| 1,3 | 1,3 |

| 10th | 9th |
|---------|---------|
| 1.3.1 | 1.3.1 |
| 1.4 | 1.4 |
| 1.5 | NEW |
| 1.5.1 | NEW |
| 1.6 | 1.5 |
| 1.7 | 1.6 |
| 1.8 | 1.7 |
| 1.8.1 | 1.7.1 |
| 1.8.2 | 1.7.2 |
| 2.0 | 2.0 |
| 2.1 | 2.1 |
| 2.1.1 | 2.1.1 |
| 2.1.2 | 2.1.2 |
| 2.1.3 | 2.1.3 |
| 2.1.4 | 2.1.4 |
| 2.1.5 | 2.1.5 |
| 2.1.6 | 2.1.6 |
| 2.1.6.1 | NEW |
| 2.1.6.2 | NEW |
| 2.1.6.3 | NEW |
| 2.1.6.4 | 2.1.6.1 |
| 2.1.7 | 2.1.7 |
| 2.1.7.1 | 2.1.7.1 |
| 2,2, #1 | 2,2, #1 |
| 2,2, #2 | 2,2, #2 |
| 2,2, #3 | 2,2, #3 |
| 2,2, #4 | NEW |
| 3.0 | 3.0 |
| 3.1 | 3.1 |
| 3.2 | 3.2 |
| 3.2.1 | 3.2.1 |
| 3.2.2 | 3.2.2 |
| 3.2.3 | 3.2.3 |





| 10th | 9th |
|-----------|-----------|
| 3.3 | NEW |
| 3.4 | 3.3 |
| 3.4.1 | 3.3.1 |
| 3.4.2 | 3.3.2 |
| 3.4.3 | 3.3.3 |
| 3.5, #1 | NEW |
| 3.5, #2 | 3.4, #1 |
| 3.5, #3 | 3.4, #2 |
| 3.6 | 3.5 |
| 3.6.1 | 3.5.1 |
| 3.6.1.1 | 3.5.1.1 |
| 3.6.2 | NEW |
| 4,0 | 4,0 |
| 4,1 | 4,1 |
| 4.1.1 | 4.1.1 |
| 4.1.2 | 4.1.2 |
| 4,2 | 4,2 |
| 4,3 | 4,3 |
| 4.3.1 | 4.3.1 |
| 4.3.1, #1 | 4.3.1, #1 |
| 4.3.1, #2 | 4.3.1, #2 |
| 4.3.1, #3 | 4.3.1, #3 |
| 4.3.2 | 4.3.2 |
| 4.3.3, #1 | 4.3.3, #1 |
| 4.3.3, #2 | 4.3.3, #2 |
| 4.3.3, #3 | NEW |
| 4.3.4 | 4.3.4 |
| 4.3.5, #1 | 4.3.5, #1 |
| 4.3.5, #2 | 4.3.5, #2 |
| 4.3.6 | 4.3.6 |
| 4.3.7 | 4.3.7 |
| 4.3.8 | 4.3.8 |
| 4,4 | 4,4 |
| 4.4.1 | 4.4.1 |
| 4.4.2 | 4.4.2 |
| 4,5 | 4,5 |

| 10th | 9th |
|-----------|-----------|
| 4.5.1 | 4.5.1 |
| 4.5.2 | 4.5.2 |
| 4.5.2.1 | Novo |
| 4.5.3, #1 | 4.5.3, #1 |
| 4.5.3, #2 | 4.5.3, #2 |
| 4,6 | 4,6 |
| 4.6.1 | 4.6.1 |
| 4.6.2 | 4.6.2 |
| 4.6.3 | 4.6.3 |
| 4,7 | 4,7 |
| 4.7.1 | 4.7.1 |
| 4.7.2 | 4.7.2 |
| 4.7.3 | 4.7.3 |
| 4,8 | 4,8 |
| 4.8.1 | 4.8.1 |
| 4.8.1.1 | 4.8.1.1 |
| 4.8.2 | 4.8.2 |
| 4.8.3 | 4.8.3 |
| 4.8.4 | 4.8.4 |
| 4.5A | 4.5A |
| 4.7A | 4.7A |
| 5,0 | 5,0 |
| 5,1 | 5,1 |
| 5.1.1 | 5.1.1 |
| 5.1.2 | 5.1.2 |
| 5.1.2.1 | 5.1.2.1 |
| 5.1.2.2 | 5.1.2.2 |
| 5.1.2.2.1 | 5.1.2.2.1 |
| 5.1.2.3 | 5.1.2.3 |
| 5.1.2.3.1 | 5.1.2.3.1 |
| 5,2 | 5,2 |
| 5.2.1 | 5.2.1 |
| 5.2.2 | 5.2.2 |
| 5.2.3 | 5.2.3 |
| 5.2.3.1 | 5.2.3.1 |
| 5.2.4 | 5.2.4 |





| 10th | 9th |
|-----------|--------------|
| 5.2.4.1 | 5.2.4.1 |
| 5,3 | 5,3 |
| 5.3.1 | 5.3.1, 5.3.2 |
| 5.3.2, #1 | 5.3.3, #1 |
| 5.3.2, #2 | 5.3.3, #2 |
| 5.3.2, #3 | 5.3.3, #3 |
| 5.3.2, #4 | 5.3.3, #4 |
| 5.3.2, #5 | Novo |
| 5.3.3 | 5.3.4 |
| 5.3.4 | 5.3.5 |
| 5.3.5 | 5.3.6 |
| 5.3.6 | 5.3.7 |
| 5.3.6.1 | 5.3.7.1 |
| 5,4 | 5,4 |
| 5.4.1 | 5.4.1 |
| 5.4.2 | 5.4.2 |
| 5,5 | 5,5 |
| 5.5.1 | 5.5.1 |
| 5.5.2 | 5.5.2 |
| 5.5.2.1 | 5.5.2.1 |
| 5.5.2.2 | 5.5.2.2 |
| 5.5.3 | 5.5.3 |
| 5.5.3.1 | 5.5.3.1 |
| 5.5.3.1.1 | 5.5.3.1.1 |
| 5.5.4 | 5.5.4 |
| 5.5.5 | 5.5.5 |
| 5.5.6 | 5.5.6 |
| 5.5.6.1 | 5.5.6.1 |
| 5,6 | 5,6 |
| 5.6.1 | 5.6.1 |
| 5.6.2 | 5.6.2 |
| 5.6.2.1 | 5.6.2.1 |
| 5.6.3 | 5.6.3 |
| 5.6.4 | 5.6.4 |
| 5.6.4.1 | 5.6.4.1 |
| 5,7 | 5,7 |

| 10th | 9th |
|------------|------------|
| 5.7.1 | 5.7.1 |
| 5.7.1.1 | 5.7.1.1 |
| 5.7.1.2 | 5.7.1.2 |
| 5.7.1.3 | 5.7.1.3 |
| 5,8 | 5,8 |
| 5.8.1 | 5.8.1 |
| 5.8.1.1 | 5.8.1.1 |
| 5.8.1.1.1 | 5.8.1.1.1 |
| 5.8.1.2 | 5.8.1.2 |
| 5.8.1.3 | 5.8.1.3 |
| 5.8.2 | 5.8.2 |
| 5.8.2.1 | 5.8.2.1 |
| 5.8.2.2 | 5.8.2.2 |
| 5.8.3 | 5.8.3 |
| 5.8.3.1 | 5.8.3.1 |
| 5.8.3.2 | 5.8.3.2 |
| 5.8.3.3 | 5.8.3.3 |
| 5.8.4 | 5.8.4 |
| 5,9 | 5,9 |
| 5.9.1 | 5.9.1 |
| 5.9.2 | 5.9.2 |
| 5.9.3 | 5.9.3 |
| 5.9.3.1 | 5.9.3.1 |
| 5.9.4 | 5.9.4 |
| 5.9.5 | 5.9.5 |
| 5.9.6 | 5.9.6 |
| 5,10 | 5,10 |
| 5.10.1, #1 | 5.10.1, #1 |
| 5.10.1, #2 | 5.10.1, #2 |
| 5.10.1, #3 | 5.10.1, #3 |
| 5.10.1, #4 | 5.10.1, #4 |
| 5.10.1, #5 | 5.10.1, #5 |
| 5.10.1, #6 | 5.10.1, #6 |
| 5.10.1, #7 | 5.10.1, #7 |
| 5.10.1, #8 | 5.10.1, #8 |
| 5.10.1, #9 | 5.10.1, #9 |





| 10th | 9th |
|-------------|-------------|
| 5.10.1, #10 | 5.10.1, #10 |
| 5.10.1, #11 | 5.10.1, #11 |
| 5.10.1, #12 | 5.10.1, #12 |
| 5.10.1, #13 | 5.10.1, #13 |
| 5.10.1, #14 | 5.10.1, #14 |
| 5.10.1.1 | 5.10.1.1 |
| 5.10.1.2 | 5.10.1.2 |
| 5.10.2, #1 | 5.10.2, #1 |
| 5.10.2, #2 | 5.10.2, #2 |
| 5.10.2, #3 | 5.10.2, #3 |
| 5,11 | 5,11 |
| 5.11.1 | 5.11.1 |
| 5.11.1.1 | 5.11.1.1 |
| 5.11.2 | 5.11.2 |
| 5.11.3 | 5.11.3 |
| 5.11.3.1 | 5.11.3.1 |
| 5.11.3.2 | 5.11.3.2 |
| 5.11.4 | 5.11.4 |
| 5,12 | 5,12 |
| 5.12.1 | 5.12.1 |
| 5.12.1.1 | 5.12.1.1 |
| 5.12.1.2 | 5.12.1.2 |
| 5.12.1.3 | 5.12.1.3 |
| 5.12.1.3.1 | 5.12.1.3.1 |
| 5.12.1.4 | 5.12.1.4 |
| 5.12.1.5 | 5.12.1.5 |
| 5.12.1.5.1 | 5.12.1.5.1 |
| 5.12.1.5.2 | 5.12.1.5.2 |
| 5.12.1.6 | 5.12.1.6 |
| 5.12.1.7 | 5.12.1.7 |
| 5.12.2 | 5.12.2 |
| 5.12.2.1 | 5.12.2.1 |
| 5.12.2.1.1 | 5.12.2.1.1 |
| 5.12.2.1.2 | 5.12.2.1.2 |
| 5.12.2.2 | 5.12.2.2 |
| 5.12.2.3 | 5.12.2.3 |

| 10th | 9th |
|------------|------------|
| 5.12.2.4 | 5.12.2.4 |
| 5.12.2.5 | 5.12.2.5 |
| 5.12.2.5.1 | 5.12.2.5.1 |
| 5.12.2.6 | 5.12.2.6 |
| 5.12.2.7 | 5.12.2.7 |
| 5.12.2.8 | 5.12.2.8 |
| 5.12.2.8.1 | 5.12.2.8.1 |
| 5.12.2.9 | 5.12.2.9 |
| 5.12.2.10 | 5.12.2.10 |
| 5.12.3 | 5.12.3 |
| 5.12.3.1 | 5.12.3.1 |
| 5.12.3.2 | 5.12.3.2 |
| 5.12.4 | 5.12.4 |
| 5.12.5 | 5.12.5 |
| 5.12.6 | 5.12.6 |
| 5.12.6.1 | 5.12.6.1 |
| 5.12.6.2 | 5.12.6.2 |
| 5.12.6.2.1 | 5.12.6.2.1 |
| 5.12.6.2.2 | 5.12.6.2.2 |
| 5.12.6.3 | 5.12.6.3 |
| 5.12.6.4 | 5.12.6.4 |
| 5.12.6.4.1 | 5.12.6.4.1 |
| 5.12.7 | 5.12.7 |
| 5.12.7.1 | 5.12.7.1 |
| 5.12.8 | 5.12.8 |
| 5.12.8.1 | 5.12.8.1 |
| 5.12.8.1.1 | 5.12.8.1.1 |
| 5.12.8.2 | 5.12.8.2 |
| 5.12.9 | 5.12.9 |
| 5.12.9.1 | 5.12.9.1 |
| 5.12.9.2 | 5.12.9.2 |
| 5.12.10 | 5.12.10 |
| 5.12.10.1 | 5.12.10.1 |
| 5,13 | 5,13 |
| 5.13.1 | 5.13.1 |
| 5.13.2 | 5.13.2 |





| 10th | 9th |
|-------------|---------------|
| 5.13.3 | 5.13.3 |
| 5.13.3.1 | 5.13.3.1 |
| 5.13.4 | 5.13.4 |
| 5.13.5 | 5.13.5 |
| 5.13.5.1 | 5.13.5.1 |
| 5,14 | 5,14 |
| 5.14.1 | 5.14.1 |
| 5.14.2 | 5.14.2 |
| 5.14.2.1 | 5.14.2.1 |
| 5.14.2.2 | 5.14.2.2 |
| 5.14.2.3 | 5.14.2.3 |
| 5.14.2.4 | 5.14.2.4 |
| 5.14.3 | 5.14.3 |
| 5.14.4 | 5.14.4 |
| 5.14.4.1 | 5.14.4.1 |
| 5.14.5 | 5.14.5 |
| 5.14.5, #1 | 5.14.5.1, #1 |
| 5.14.5, #2 | 5.14.5.1, #2 |
| 5.14.5, #3 | 5.14.5.1, #3 |
| 5.14.5, #4 | 5.14.5.1, #4 |
| 5.14.5, #5 | 5.14.5.1, #5 |
| 5.14.5, #6 | 5.14.5.1, #6 |
| 5.14.5, #7 | 5.14.5.1, #7 |
| 5.14.5, #8 | 5.14.5.1, #8 |
| 5.14.5, #9 | 5.14.5.1, #9 |
| 5.14.5, #10 | 5.14.5.1, #10 |
| 5.14.6 | 5.14.6 |
| 5.14.7 | Novo |
| 5.14.7.1 | Novo |
| 5.15 | 5.15 |
| 5.15.1 | 5.15.1 |
| 5.15.1.1 | 5.15.1.1 |
| 5.16 | 5.16 |
| 5.16.1 | 5.16.1 |
| 5.16.1.1 | 5.16.1.1 |
| 5.16.1.2 | 5.16.1.2 |

| 10th | 9th |
|-------------|-------------|
| 5.17 | 5.17 |
| 5.17.1 | 5.17.1 |
| 5.17.2, #1 | 5.17.2, #1 |
| 5.17.2, #2 | 5.17.2, #2 |
| 5.17.2, #3 | 5.17.2, #3 |
| 5.17.2, #4 | 5.17.2, #4 |
| 5.17.2, #5 | 5.17.2, #5 |
| 5.17.2, #6 | 5.17.2, #6 |
| 5.17.2, #7 | 5.17.2, #7 |
| 5.17.2, #8 | 5.17.2, #8 |
| 5.17.2, #9 | 5.17.2, #9 |
| 5.17.2, #10 | 5.17.2, #10 |
| 5.17.2, #11 | 5.17.2, #11 |
| 5.17.2, #12 | 5.17.2, #12 |
| 5.17.2, #13 | 5.17.2, #13 |
| 5.17.2, #14 | 5.17.2, #14 |
| 5.17.3 | 5.17.3 |
| 5.17.4 | 5.17.4 |
| 5.17.5 | 5.17.5 |
| 5.18 | 5.18 |
| 5.18.1 | 5.18.1 |
| 5.18.1.1 | 5.18.1.1 |
| 5.18.1.2 | 5.18.1.2 |
| 5.18.1.3 | 5.18.1.3 |
| 5.18.1.4 | 5.18.1.4 |
| 5.19 | 5.19 |
| 5.19.1 | 5.19.1 |
| 5.19.1.1 | 5.19.1.1 |
| 5.19.1.2 | 5.19.1.2 |
| 5.19.2 | 5.19.2 |
| 5.19.2.1 | 5.19.2.1 |
| 5.19.2.1.1 | 5.19.2.1.1 |
| 5.19.2.2 | 5.19.2.2 |
| 5.19.3, #1 | 5.19.3, #1 |
| 5.19.3, #2 | 5.19.3, #2 |
| 5.19.3, #3 | 5.19.3, #3 |





| 10th | 9th |
|-------------|-------------|
| 5.19.3, #4 | 5.19.3, #4 |
| 5.19.3, #5 | 5.19.3, #5 |
| 5.19.3, #6 | 5.19.3, #6 |
| 5.19.3, #7 | 5.19.3, #7 |
| 5.19.3, #8 | 5.19.3, #8 |
| 5.19.3, #9 | 5.19.3, #9 |
| 5.19.3, #10 | 5.19.3, #10 |
| 5.19.3, #11 | 5.19.3, #11 |
| 5.19.3, #12 | 5.19.3, #12 |
| 5.20 | 5.20 |
| 5.20.1 | 5.20.1 |
| 5.20.2 | 5.20.2 |
| 5.20.2.1 | 5.20.2.1 |
| 5.20.3 | 5.20.3 |
| 5.20.3.1 | 5.20.3.1 |
| 5.21 | 5.21 |
| 5.22 | 5.22 |
| 5.22.1 | 5.22.1 |
| 5.22.2 | 5.22.2 |
| 5.22.2.1 | 5.22.2.1 |
| 5.22.2.2 | 5.22.2.2 |
| 5.22.2.3 | 5.22.2.3 |
| 5.22.3 | 5.22.3 |
| 5.23 | 5.23 |
| 5.23.1 | 5.23.1 |
| 5.24 | 5.24 |
| 5.24.1, #1 | 5.24.1, #1 |
| 5.24.1, #2 | 5.24.1, #2 |
| 5.24.1, #3 | 5.24.1, #3 |
| 5.24.1, #4 | 5.24.1, #4 |
| 5.24.1, #5 | 5.24.1, #5 |
| 5.24.1, #6 | 5.24.1, #6 |
| 5.24.1, #7 | 5.24.1, #7 |
| 5.24.1, #8 | 5.24.1, #8 |
| 5.24.1, #9 | 5.24.1, #9 |
| 5.24.1, #10 | 5.24.1, #10 |

| 10th | 9th |
|------------|------------|
| 5.24.2 | 5.24.2 |
| 5.24.3 | 5.24.3 |
| 5.25 | 5.25 |
| 5.25.1 | 5.25.1 |
| 5.25.2 | 5.25.2 |
| 5.26 | 5.26 |
| 5.26.1 | 5.26.1 |
| 5.26.1.1 | 5.26.1.1 |
| 5.26.1.2 | 5.26.1.2 |
| 5.27 | 5.27 |
| 5.28 | 5.28 |
| 5.28.1 | 5.28.1 |
| 5.28.2 | 5.28.2 |
| 5.28.2, #1 | 5.28.2, #1 |
| 5.28.2, #2 | 5.28.2, #2 |
| 5.28.2, #3 | 5.28.2, #3 |
| 5.28.2, #4 | 5.28.2, #4 |
| 5.28.2, #5 | 5.28.2, #5 |
| 5.28.2, #6 | 5.28.2, #6 |
| 5.28.3 | 5.28.3 |
| 5.29 | 5.29 |
| 5.29.1 | 5.29.1 |
| 5.29.2 | 5.29.2 |
| 5.29.2, #1 | 5.29.3, #1 |
| 5.29.2, #2 | 5.29.3, #2 |
| 5.29.2, #3 | 5.29.3, #3 |
| 5.29.2, #4 | 5.29.3, #4 |
| 5.29.2, #5 | 5.29.3, #5 |
| 5.29.2, #6 | 5.29.3, #6 |
| 5.29.2, #7 | 5.29.3, #7 |
| 5.29.2, #8 | 5.29.3, #8 |
| 5.29.2, #9 | Novo |
| 5.29.3 | 5.29.4 |
| 5.29.3.1 | 5.29.4.1 |
| 5.29.4, #1 | 5.29.5, #1 |
| 5.29.4, #2 | 5.29.5, #2 |





| 10th | 9th |
|-------------|-------------|
| 5.29.4, #3 | 5.29.5, #3 |
| 5.29.4, #4 | 5.29.5, #4 |
| 5.29.4, #5 | 5.29.5, #5 |
| 5.29.4, #6 | 5.29.5, #6 |
| 5.29.4, #7 | 5.29.5, #7 |
| 5.29.4, #8 | 5.29.5, #8 |
| 5.29.4, #9 | 5.29.5, #9 |
| 5.29.4, #10 | 5.29.5, #10 |
| 5.29.4, #11 | 5.29.5, #11 |
| 5.29.4, #12 | 5.29.5, #12 |
| 5.29.5, #1 | 5.29.6, #1 |
| 5.29.5, #2 | 5.29.6, #2 |
| 5.29.5, #3 | 5.29.6, #3 |
| 5.29.5, #4 | 5.29.6, #4 |
| 5.29.5, #5 | 5.29.6, #5 |
| 5.29.5, #6 | 5.29.6, #6 |
| 5.29.5, #7 | 5.29.6, #7 |
| 5.29.5, #8 | 5.29.6, #8 |
| 5.29.5, #9 | 5.29.6, #10 |
| 5.29.5, #10 | 5.29.6, #11 |
| 5.29.6 | 5.29.7 |
| 5.30 | 5.30 |
| 5.30.1 | Novo |
| 5.8.2A | 5.8.2A |
| 5.8.2B | 5.8.2B |
| 5.9.5A | 5.9.5A |
| 5.12A | 5.12A |
| 5.12B | 5.12B |
| 5.12C | 5.12C |
| 5.12D | 5.12D |
| 5.12E | 5.12E |
| 5.17A | 5.17A |
| 5.17B | 5.17B |
| 5.17C | 5.17A |
| 6.0 | 6.0 |
| 6.1 | 6.1 |

| 10th | 9th |
|------------|------------|
| 6.1.1 | 6.1.1 |
| 6.1.2, #1 | 6.1.2, #1 |
| 6.1.2, #2 | 6.1.2, #2 |
| 6.1.2, #3 | 6.1.2, #3 |
| 6.1.2, #4 | 6.1.2, #4 |
| 6.1.2, #5 | 6.1.2, #5 |
| 6.1.2, #6 | 6.1.2, #6 |
| 6.1.3 | 6.1.3 |
| 6.1.3.1 | 6.1.3.1 |
| 6.1.3.2 | 6.1.3.2 |
| 6.1.4 | 6.1.4 |
| 6.1.5 | 6.1.5 |
| 6.1.6 | 6.1.6 |
| 6.1.6.1 | 6.1.6.1 |
| 6.1.7 | 6.1.7 |
| 6.2 | 6.2 |
| 6.2.1 | 6.2.1 |
| 6.2.1.1 | 6.2.1.1 |
| 6.2.2 | 6.2.2 |
| 6.2.3 | 6.2.3 |
| 6.2.4 | 6.2.4 |
| 6.2.5 | 6.2.5 |
| 6.2.6 | 6.2.6 |
| 6.2.7 | 6.2.7 |
| 6.2.8 | 6.2.8 |
| 6.2.9 | 6.2.9 |
| 6.2.9.1 | 6.2.9.1 |
| 6.2.10 | 6.2.10 |
| 6.2.11, #1 | 6.2.11, #1 |
| 6.2.11, #2 | 6.2.11, #2 |
| 6.2.11, #3 | Novo |
| 6.2.11, #4 | 6.2.11, #3 |
| 6.2.12 | 6.2.12 |
| 6,3 | 6,3 |
| 6.3.1 | 6.3.1 |
| 6.3.1.1 | 6.3.1.1 |





| 10th | 9th |
|-----------|-----------|
| 6.3.1.1.1 | 6.3.1.1.1 |
| 6.3.2 | 6.3.2 |
| 6.3.2.1 | 6.3.2.1 |
| 6.3.2.2 | 6.3.2.2 |
| 6.3.2.2.1 | Novo |
| 6.3.3 | 6.3.3 |
| 6.3.4 | 6.3.4 |
| 6.3.4.1 | 6.3.4.1 |
| 6.3.4.2 | 6.3.4.2 |
| 6.3.4.3 | 6.3.4.3 |
| 6.2.1A | 6.2.1A |
| 7,0 | 7,0 |
| 7,1 | 7,1 |
| 7.1.1 | 7.1.1 |
| 7.1.2 | 7.1.2 |
| 7.1.3 | 7.1.3 |
| 7.1.3.1 | 7.1.3 |
| 7,2 | 7,2 |
| 7.2.1 | 7.2.1 |
| 7.2.2 | 7.2.2 |
| 7.2.2.1 | 7.2.2.1 |
| 7.2.2.2 | 7.2.2.2 |
| 7.2.2.2.1 | 7.2.2.2.1 |
| 7.2.3 | 7.2.3 |
| 7,3 | 7,3 |
| 7.3.1 | 7.3.1 |
| 7.3.2 | 7.3.2 |
| 7.3.3 | 7.3.3 |

| 10th | 9th |
|------------|------------|
| 7.3.4 | 7.3.4 |
| 7.3.5 | 7.3.5 |
| 7,4 | 7,4 |
| 8,0 | 8,0 |
| 8,1 | 8,1 |
| 8,2 | 8,2 |
| 8,3 | 8,3 |
| 8,4 | 8,4 |
| 8,5 | NEW |
| 9,0 | 9,0 |
| 9.1, #1 | 9.1, #1 |
| 9.1, #2 | 9.1, #2 |
| 9.1, #3 | 9.1, #3 |
| 9.1, #4 | 9.1, #4 |
| 9,2 | 9,2 |
| 9,3 | 9,3 |
| 10,0 | 10,0 |
| 10,1 | 10,1 |
| 10.1.1 | 10.1.1 |
| 10.1.2 | 10.1.2 |
| 10.1.3 | 10.1.3 |
| 10.1.3.1 | 10.1.3.1 |
| 10.1.3.1.1 | 10.1.3.1.1 |
| 10,2 | 10,2 |
| 10.2.1 | 10.2.1 |
| 10.2.1.1 | 10.2.1.1 |
| 10.2.2 | 10.2.2 |
| 10,3 | 10,3 |





BOLETINS ABHH/AABB

Os Boletins da ABHH/AABB são um mecanismo para a publicação de esclarecimentos de padrões de Bancos de Sangue/Serviços de Transfusão e Terapia celular:

- 1) Consta no Padrão AABB, mas não devem ser seguidos no Brasil por serem menos restritivos que as normas brasileiras.
- 2) É item sugerido como boas práticas, mas não é obrigatório.
- 3) No Brasil seguirá o fluxo via ABHH.





BOLETIM N° #01/21

De: ABHH – Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Para: Todos os centros acreditados

Assunto: Atualização do padrão para Serviços de Terapia Celular ABHH/AABB – 5ª EDIÇÃO

Segue abaixo a lista dos Padrões que não se aplicam ao Brasil de forma parcial ou total:

Item do Padrão

1.6 Comunicação de Preocupações

A gerência executiva da instituição deve garantir que a instituição tenha um processo pelo qual as pessoas possam anonimamente comunicar preocupações sobre qualidade ou segurança. As informações do contato para a gerência executiva e com a AABB devem estar prontamente disponíveis ao pessoal.

Análise da ABHH

Para instituições acreditadas pelo programa AABB/ABHH a comunicação de preocupações deve ser realizada diretamente ao escritório da ABHH pelo e-mail acreditacao@abhh.org.br.

Item do Padrão

1.8 Pesquisa com Seres Humanos

A gerência executiva deve garantir que são seguidas as leis e regulamentações a respeito de pesquisa em seres humanos, bem como quaisquer requisitos estipulados pelo Comitê de Ética da Instituição.

Análise da ABHH

No Brasil também devem ser obedecidas as regras do sistema CEP/CONEP e da ANVISA.





Item do Padrão

- 4.4.2** Afirmações terapêuticas e científicas não devem promover ou fazer propaganda de terapias experimentais com células para administração fora do contexto de um ensaio clínico ou fora do contexto de um protocolo aprovado pelo comitê de ética independente.

Análise da ABHH

No Brasil, os ensaios clínicos devem ser aprovados pelo sistema CEP/CONEP e, eventualmente, pela ANVISA.

Item do Padrão

C 5.4 Controle de Qualidade

A instituição deve estabelecer um programa de controle de qualidade que seja suficientemente abrangente para garantir que materiais (incluindo reagentes), equipamentos e procedimentos analíticos funcionem como especificados.

Análise da ABHH

No Brasil, a norma técnica define os testes de controle de qualidade mínimos que devem ser realizados para cada tipo de produto.

Item do Padrão

- 5.12.2.8.1** Para instituições não submetidas a leis e regulamentações dos Estados Unidos, o teste de DNA do vírus da hepatite B (HBV) é aceitável no lugar do teste anti-HBc.

Análise da ABHH

Este padrão não se aplica para o Brasil, pois de acordo com a norma vigente, a realização do teste anti-HBc é obrigatória.

Item do Padrão

5.12.9 Produtos de Doadores com Elegibilidade Incompleta

Produtos de doadores alogênicos com determinação incompleta da elegibilidade (triagem e/ou testagem do doador incompletas, de acordo com os





requisitos da Autoridade Competente) devem ser fornecidos somente sob necessidade médica urgente, e devem ser rotulados com as declarações “Não avaliado para substâncias infecciosas” e “AVISO: Avisar o paciente para os riscos de doenças transmissíveis”. Padrão 5.24.2, se aplica.

- 5.12.9.1** Se a testagem para doença infecciosa é realizada em uma amostra que não atende aos requisitos do fabricante do kit de teste, o produto deve ser considerado com tendo uma determinação incompleta da elegibilidade do doador e deve ser rotulado com a frase “Não avaliado para substâncias infecciosas.”, mesmo se todos os testes e a triagem de doadores estiverem concluídos e se não houver resultados anormais.

5.12.10 Rotulagem para Produtos Autólogos

Unidades autólogas devem ser rotuladas com a frase “Apenas para uso autólogo” e, se a testagem ou a triagem não tiverem sido completadas de acordo com o requisito da Autoridade Competente, devem ser rotuladas com a declaração “Não avaliado para substâncias infecciosas”. Padrão de Referência 5.9.5A, Requisitos para Rotulagem e Acondicionamento para Transporte de Produtos de Terapia Celular.

Análise da ABHH

No Brasil não é aceita a triagem do doador e/ou testagem incompletas, exceto em situações em que o produto foi criopreservado utilizando critérios de elegibilidade do doador menos restritivos que os da legislação vigente no momento da utilização do mesmo. Neste último caso este Padrão deve ser seguido.

Item do Padrão

- E 5.13.2** Quando um dispositivo de acesso venoso central é usado para um procedimento de coleta, os seguintes requisitos devem ser aplicados:
- 1) O dispositivo de acesso venoso central deve ser colocado por uma pessoa qualificada (sob a supervisão de um médico autorizado, caso o indivíduo não seja médico).

Análise da ABHH

No Brasil, apenas médico é autorizado a implantar cateter central.





Item do Padrão

- 5.13.4** A administração de anestesia local no doador deve ser realizada sob a supervisão de um médico habilitado. A sedação (cuidados de anestesia monitorada), anestesia regional ou geral deve ser administrada sob a supervisão de um anestesista. O manejo da dor no cuidado pós-procedimento deve estar disponível, se necessário.

Análise da ABHH

No Brasil, apenas médico anestesista é autorizado a administrar anestesia.

Item do Padrão

- 5.26.1.1** Terapia(s) médica(s) devem ser solicitadas por médico ou profissional de saúde.

Análise da ABHH

No Brasil, apenas o médico é autorizado a solicitar terapias.

Item do Padrão

- 5.12.A III A# 7** Para os doadores com triagem ou resultados de testes incompletos, para completar a determinação de elegibilidade, a instituição deverá:

- a) Completar a determinação da elegibilidade, se possível, ou registrar nos documentos a razão pela qual a elegibilidade não pôde ser concluída.
- b) Comunicar os resultados da determinação da elegibilidade do doador para o médico do receptor.
- c) Fornecer uma lista da triagem e dos testes concluídos e uma lista da triagem e dos testes que ainda não foram concluídos.

Análise da ABHH

No Brasil não é aceita a triagem do doador e/ou testagem incompletas, exceto em situações em que o produto foi criopreservado utilizando critérios de elegibilidade do doador menos restritivos que os da norma vigente no momento da utilização do mesmo. Neste último caso este Padrão deve ser seguido.





Item do Padrão

5.12.A III B# 1

- d) Para cada procedimento de coleta, um profissional da saúde do local de coleta deve confirmar e registrar que o estado de saúde do doador permite a coleta e que o estado de saúde do doador é aceitável para doação.

Análise da ABHH

O responsável por confirmar e autorizar a coleta é um médico.

Item do Padrão

5.12.A III B# 2

- 2) Doadores Autólogos
Uma avaliação específica para o procedimento de doação deve ser realizada por um profissional de saúde e aprovada por um médico antes da coleta programada.

Análise da ABHH

O responsável por confirmar e autorizar a coleta é um médico.

Item do Padrão

5.12.B III, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Alogênicos Vivos

Análise da ABHH

No Brasil, o teste para Doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) é obrigatório para doadores de células alogênicos vivo.

No Brasil, o teste para Vírus do Oeste do Nilo (WNV) não é obrigatório para doadores de células alogênicos vivos.





Item do Padrão

5.12D III, Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Mães de Doadores de Sangue de Cordão ou de Materiais Gestacionais

Análise da ABHH

No Brasil, o teste para Doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) é obrigatório para doadores de sangue de cordão.

No Brasil, o teste para Vírus do Oeste do Nilo (WNV) não é obrigatório para doadores de sangue de cordão.

Item do Padrão

5.12E II - Avaliação Clínica e Testagem Laboratorial de Doadores Cadáveres

Análise da ABHH

No Brasil, o teste para Doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) é obrigatório para doadores cadáveres.

Item do Padrão

6.1.5 Revisão de Políticas, Processos e Procedimentos

A revisão de cada política, processo e procedimento deve ser realizada por um indivíduo autorizado, ao menos a cada dois anos.

Análise da ABHH

Pelas normas brasileiras os procedimentos operacionais padrão devem ser reavaliados anualmente.





6.2.9 Conservação

Os registros requeridos por estes *Padrões para Terapia Celular* devem ser conservados por pelo menos dez anos a partir de sua elaboração (E) ou disposição final (F) do produto da terapia celular com o qual estão associados. Leis nacional, estadual ou local podem ultrapassar esse período.

Análise da ABHH

De acordo com a norma brasileira, os registros considerados críticos devem ser mantidos por no mínimo 20 anos contados da distribuição ou descarte das células e os não-críticos devem ser mantidos por, no mínimo, 5 anos contados da distribuição ou descarte das células.







**aa
BB**[®]
*Advancing Transfusion and
 Cellular Therapies Worldwide*

ABHH[®]
 Associação Brasileira
 de Hematologia, Hemoterapia
 e Terapia Celular

