

CIRCULAR DE INFORMAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS DE TERAPIA CELULAR

Esta circular foi preparada em conjunto pelas seguintes associações: AABB (Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide), ABC (America's Blood Centers), AATB (American Association of Tissue Banks), ARC (American Red Cross), ASFA (American Society for Apheresis), ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation), CAP (College of American Pathologists), CBA (Cord Blood Association), FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy), ICCBBA (International Council for Commonality in Blood Banking Automation), ISCT (International Society for Cellular Therapy), JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT e EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation), MNDP (National Marrow Donor Program) e International NetCord Foundation.

Esta tradução corresponde a versão em inglês publicada em outubro de 2018 e deve ser distribuída com os produtos processados pelo Centro de Processamento Celular (CPC) do Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais (Cetebio), conforme exigido pelos "Padrões para Serviços de Terapia Celular" da AABB/ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular)".

Informação de contato

Se você deseja saber mais sobre terapia celular, você pode contatar qualquer uma das organizações que contribuiu para confecção desta circular.

AABB

www.aabcct.org

American Association of Tissue Banks (AATB)

www.aatb.org

American Red Cross (ARC)

www.redcross.org

American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)

www.asbmt.org

American Society for Apheresis (ASFA)

www.apheresis.org

America's Blood Centers (ABC)

www.americasblood.org

College of American Pathologists (CAP)

www.cap.org

Cord Blood Association (CBA)

www.cb-association.org

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)

www.factwebsite.org

ICCBBA

www.iccbba.org

International NetCord Foundation

www.netcord.org

International Society for Cellular Therapy (ISCT)

www.celltherapysociety.org

JACIE Accreditation Office

www.jacie.org

National Marrow Donor Program (NMDP)

www.nmdp.org



Sumário

Informação de contato	2
Informações para todos os usuários	4
Informações gerais	5
Doadores	5
Fontes de produtos de terapia celular	6
CPH, Medula	6
CPH, Aférese.....	6
CPH, Sangue de Cordão	7
Preparações de células nucleadas.....	7
CMN, Aférese	7
CN, Sangue de Cordão.....	7
CN, Sangue Total	7
CN, Medula.....	7
Descrição dos produtos de terapia celular	8
Mecanismo de ação.....	8
Indicações	8
Contraindicações	8
Produtos CPH, PLASMA REDUZIDO.....	9
Produtos CPH, ERITRÓCITOS REDUZIDO.....	9
Produtos CPH, CAMADA LEUCOCITÁRIA CONCENTRADA	9
Produtos CPH, CÉLULAS MONONUCLEARES CONCENTRADAS	9
Produtos CPH, CRIOPRESERVADA	9
Produtos CPH, CD34 CONCENTRADO.....	9
Outros produtos celulares	10
CMN, AFÉRESE; CN, SANGUE TOTAL e CN, MEDULA	11
Instrução para armazenamento e administração de produtos de terapia celular	11
Dose e administração	12
Armazenamento	12
Produtos de terapia celular não criopreservados	12
Produtos de terapia celular criopreservados.....	13
Rotulagem e documentação de suporte dos produtos de terapia celular	13
Etiqueta de risco biológico e avisos	15
Efeitos colaterais e riscos	15
Complicações imunológicas agudas	15
Complicações imunológicas tardias	19
Complicações não Imunológicas.....	20
Relato de reação adversa	25
Tabela 1A – Testes mínimos exigidos para avaliação de agentes de doenças passíveis de transmissão pelos produtos de terapia celular nos Estados Unidos*†	26
Tabela 1B – Testes mínimos exigidos para avaliação de agentes de doenças passíveis de transmissão pelos produtos de terapia celular na União Europeia (UE)*††.....	27
Tabela 2 – Etiquetas de risco biológico e de advertência em produtos de terapia celular Coletados, Processados e / ou Administrados nos Estados Unidos.	29
Referências	31
Informações específicas sobre o produto	33

	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Informações para todos os usuários

A Circular de Informações para a utilização de produtos de terapia celular (a partir de agora referida simplesmente como Circular) é uma complementação do conteúdo dos rótulos, uma vez que o espaço contido neles é limitado.¹ O foco desta Circular é restrito a produtos de terapia celular não licenciados que são minimamente manipulados. Esses produtos podem ser: Células Progenitoras-Hematopoéticas (CPH), leucócitos e outras células originadas da medula óssea (MO), do sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) ou produtos celulares coletados por aférese. Esta circular não se aplica aos produtos que já foram licenciados como produto de Terapia Celular nos Estados Unidos. Por decisão da autoridade competente nos Estados Unidos, produtos celulares podem ser designados como produtos biológicos licenciados, produtos médicos ou produtos medicinais de terapias avançadas.

Os princípios aqui expressos também podem ser aplicados a outros produtos de terapia celular. Os produtos de terapia celular são produtos biológicos que contêm células humanas vivas e são destinados ao uso no tratamento de pacientes.

O julgamento profissional baseado na avaliação clínica determinará produto a ser selecionado, a dose, a da velocidade de administração e as decisões referentes às situações não descritas neste documento.

ATENÇÃO: Como os produtos de terapia celular são derivados de sangue ou tecidos humanos, eles podem transmitir agentes infecciosos incluindo bactérias, vírus, fungos, protozoários e príons. Uma avaliação criteriosa do doador e testes laboratoriais são realizados para minimizar os riscos de transmissão de tais infecções, mas não pode eliminá-los completamente. A transmissão de doenças malignas tem sido relatada. Também podem ocorrer reações sépticas e tóxicas graves, com risco de vida, decorrentes da administração de produtos contendo toxinas bacterianas. Além disso, os produtos de terapia celular podem conter substâncias imunizantes, além das descritas no rótulo, tais como eritrócitos, leucócitos maduros, plaquetas e proteínas plasmáticas. Assim, esta Circular, em seu todo ou em parte, não pode ser interpretada como garantia implícita ou expressa da segurança ou competência de um produto descrito, mesmo quando destinado ao uso pretendido. A atenção às indicações específicas para produtos de terapia celular é necessária para evitar a administração inadequada.

Esta Circular fornece algumas das regulações aplicáveis e estabelecidas pelas autoridades regulatórias tais com *Food and Drug Administration (FDA)*, *The Health Resources and Services Administration (HRSA)*, Diretiva 2004/23/EC (e outras diretivas da Comissão Europeia) do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia²⁻⁷. Esta Circular não é uma referência abrangente para regulamentações aplicáveis.

Os padrões internacionais para nomenclatura e rotulagem de produtos de terapia celular usando a terminologia ISBT 128 foram determinados pelo *International Cellular Therapy Coding and Labeling Advisory Group*.⁸⁻¹⁰ A nomenclatura aqui utilizada é consistente com a terminologia ISBT 128 e estava atualizada por ocasião da sua publicação.⁸⁻¹⁰ Entretanto, acrônimos, tais como CPH(SCUP), CMN(A) e CPH(M) são usados apenas como abreviaturas e não devem ser usados nos rótulos completos do produto (Verifique a terminologia padrão do ICCBBA⁸ para o uso apropriado de acrônimos). Os usuários desta Circular devem confirmar a terminologia em vigor antes de rotular um produto e distribuí-lo para uso em um paciente.



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Informações gerais

Esta circular foi preparada pela força tarefa “*Circular of Information for Cellular Therapy Products*”, composta por representantes AABB; *America’s Blood Centers (ABC), the American Red Cross (ARC), the American Society for Apheresis (ASFA), the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the College of American Pathologists (CAP), the Cord Blood Association (CBA), the Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), ICCBBA, the International Society for Cellular Therapy (ISCT), the Joint Accreditation Committee of ISCT e EBMT (JACIE), the National Marrow Donor Program (NMDP), e the World Marrow Donor Association (WMDA)*. Representantes do FDA e do HRSA participaram das deliberações desta força tarefa.

Esta Circular tem como objetivo fornecer informações gerais para aqueles que administram produtos de terapia celular e serve como uma complementação e esclarecimento das informações encontradas nos rótulos destes produtos. A força-tarefa optou por descrever apenas os produtos de terapia celular mais utilizados na prática clínica. **Nem todos os produtos de terapia celular são descritos nesta Circular.**

Para abordar outros produtos de terapia celular que não estão listados na Circular, este documento foi elaborado com uma seção de páginas em branco no final para permitir a inclusão de informações específicas da instituição. É importante que os usuários deste documento examinem esta seção da Circular quanto a qualquer informação adicional fornecida pela instituição de distribuição e / ou o fabricante do produto de terapia celular. A parte anterior a esta seção do documento não pode ser alterada.

Esta Circular foi feita para ser utilizada por instituições de diferentes países. A força tarefa se esforçou para contemplar as exigências legais Norte Americana e Europeias no texto do documento. Entretanto, a abordagem regulatória nos Estados Unidos, na Europa e em outros países difere em alguns aspectos. Os usuários devem consultar a autoridade reguladora apropriada para requisitos específicos relacionados às suas instalações.

No caso de produtos experimentais fabricados e administrados nos Estados Unidos, são exigidos documentos específicos (*IND-FDA approved investigational new drug e investigational device exemption*). Para produtos experimentais fabricados e administrados fora dos Estados Unidos outras regras locais podem ser aplicadas. O protocolo clínico relevante deve ser consultado para informações referentes às indicações de uso, detalhes específicos para administração dos produtos, bem como qualquer efeito tóxico esperado. Para estudos clínicos multicêntricos ou patrocinados por corporações as informações sobre indicações, administrações e toxicidade podem ser encontradas no projeto de pesquisa do investigador.

Doadores

Os produtos de terapia celular descritos nesta Circular são coletados de doadores para administração autóloga ou alogênica. A coleta de células progenitoras hematopoéticas (CPH) para uso autólogo frequentemente ocorre após a mobilização das células tronco e progenitoras do doador com fatores de crescimento, quimioterapia ou ambos. Doadores de outros produtos de terapia celular podem ou não necessitar de estimulação com fatores de crescimento, dependendo do protocolo utilizado. A coleta de CPH para uso alogênico usualmente ocorre após mobilização realizada apenas com fator de crescimento. Alguns produtos como as Células-Progenitoras Hematopoéticas da Medula Óssea (CPH, Medula ou CPH(M) e as células mononucleadas (CMN) coletadas por aférese [CMN,(A)] são frequentemente coletados do doador sem mobilização.

As normas técnicas brasileiras e as associações voluntárias de acreditação (AABB e FACT-JACIE) exigem a realização de testes de triagem para doenças passíveis de transmissão pelo



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

sangue nos doadores autólogos e alogênicos. As regulações federais americanas não exigem a realização desses testes nos doadores autólogos. Doadores alogênicos são triados através do uso de perguntas destinadas a detectar fatores de risco para doenças infecciosas transmissíveis pelo produto de terapia celular. Doadores alogênicos também são testados para doenças infecciosas transmissíveis (Consulte as Tabelas 1A e 1B). Este questionário deve ser baseado nas exigências promulgadas pelas agências regulatórias e critérios estabelecidos por organizações acreditadoras. Questionários e documentos auxiliares na triagem de doadores¹ foram desenvolvidos para produtos de terapia celular e para os doadores de sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP). O fornecimento de informações verdadeiras e precisas pelos doadores durante a avaliação da saúde / risco é essencial para a exclusão de doadores cujos produtos podem transmitir doenças aos receptores.

Alguns doadores alogênicos podem não preencher todos os critérios de elegibilidade, entretanto, por causa das condições clínicas do paciente eles podem ser aprovados para doação. Em tais situações, as informações sobre os requisitos que o doador não cumpriu devem ser incluídas no resumo dos registros / informações fornecidos ao centro de transplante. Os produtos de terapia celular de tais doadores devem ser rotulados de acordo (Ver Tabela 2.) Os produtos de terapia celular de um doador com triagem e / ou resultados de testes anormais podem ser administrados se o receptor tiver sido avisado do risco, se o médico do receptor tiver autorizado o uso do produto e se o produto estiver apropriadamente rotulado.

Fontes de produtos de terapia celular

CPH, Medula

Preparações de CPH(M) são coletadas como fonte de CPH. Elas são obtidas por meio de múltiplas punções e aspirações da crista ilíaca posterior de um doador autólogo ou alogênico. A medula óssea é colocada em um recipiente estéril com solução eletrolítica e anticoagulante apropriada. A suspensão de células é filtrada para remover gordura, partículas ósseas e detritos celulares. O volume de CPH(M) varia entre 100 mL e 2.000 mL. A medula óssea contém eritrócitos maduros, leucócitos, plaquetas, células progenitoras comprometidas com todas as linhagens, mastócitos, adipócitos, plasmócitos e células-tronco hematopoéticas pluripotentes. Algumas destas células são capazes de reconstituir o sistema hematológico e linfóides receptores autólogos e alogênicos. Usualmente estas células são processadas antes da administração, mas algumas vezes são infundidas sem processamento. Os processamentos mais frequentes para CPH(M) alogênicas são a redução de volume dos eritrócitos ABO-incompatível, a remoção de plasma incompatível, a seleção de progenitores CD34+ e a remoção de linfócitos T do doador. O processamento mais comum nos produtos autólogos é a redução de volume por meio da remoção de plasma e hemácias antes da criopreservação.

CPH, Aférese

Preparações de CPH(A) são coletadas como fonte de CPH obtida de sangue periférico utilizando a tecnologia de aférese, frequentemente após administração de fator de crescimento hematopoético recombinante ou outros agentes. Doadores autólogos podem também ter sido submetidos à mobilização com quimioterapia. O concentrado de CPH(A) alogênico é frequentemente infundido sem necessidade de processamento prévio. O processamento, quando necessário, inclui

1-Exemplos de tal questionário, com base no que é chamado de questionário do doador uniforme, foram preparados e podem ser acessados no site da AABB (www.aabb.org) em "Programas e Serviços" > "Medicina de Transusão" > "Questionários Históricos dos Doadores".



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

a redução ou remoção de hemácias ABO-incompatível, remoção de plasma ABO- incompatível, seleção de progenitores CD34+ ou a remoção de linfócitos T do doador. Nos produtos para uso autólogo, o processamento mais comum é a redução de volume pela retirada de plasma antes da criopreservação e a seleção de células progenitoras CD34+. Esses produtos podem ser descongelados e lavados para remoção de dimetil sulfoxido (DMSO).

CPH, Sangue de Cordão

Preparações de CPH, Sangue de Cordão [CPH(SCUP)] são coletadas como fonte de CPH obtidas do sangue de cordão umbilical e da placenta, na terceira fase do trabalho de parto ou após a dequitação da placenta. Após a limpeza completa do cordão umbilical, o sangue é coletado por gravidade para uma bolsa contendo anticoagulante. Antes da criopreservação, o sangue de cordão umbilical usualmente é processado para remoção de hemácias e plasma. Os produtos contendo CPH(SCUP) são tipicamente armazenados com o agente crioprotetor dimetil sulfoxido (DMSO) a 10% em bolsas de criopreservação com segmentos acoplados, designados como fonte de material para testes adicionais de verificação da identidade e potência. As unidades de sangue de cordão umbilical criopreservados são transportadas para centros de transplante antes do início do condicionamento do paciente e são tipicamente descongeladas utilizando método de lavagem ou de reconstituição antes da infusão. Os produtos que não sofreram redução de eritrócitos devem ser lavados ou diluídos para diminuir os potenciais efeitos de hemólise. Produtos CPH(SCUP) que não são eritrócito-reduzidos e possuem incompatibilidade ABO devem ser cuidadosamente avaliados quanto à necessidade de processamento adicional para reduzir a quantidade de hemácias incompatíveis no produto final antes da infusão.

Preparações de células nucleadas

CMN, Aférese

Preparações de CMN(A) contêm células nucleadas coletadas do sangue periférico por procedimento de aférese objetivando uso clínico diferente das CPH. A coleta autóloga de CMN é geralmente realizada para processamento adicional. A CMN alógena são frequentemente utilizadas para infusão de linfócitos do doador (DLI). A dose de CMN(A) é determinada por políticas institucionais, e frequentemente é baseada no número de células T (por exemplo, células CD3+), células nucleadas ou células mononucleadas.

CN, Sangue de Cordão

Preparações de CN(SCUP) são coletadas como fonte de células nucleadas (CN) obtidas do sangue de cordão umbilical e placentário, coletado na terceira fase do trabalho de parto ou após a dequitação da placenta e são destinadas para uso clínico diferente das CPH.

CN, Sangue Total

Preparações de CN(ST) contêm células nucleadas coletadas do sangue periférico, destinadas para uso clínico diferente das CPH.

CN, Medula

Preparações de CN(M) contêm células nucleadas coletadas da medula óssea, destinadas para uso clínico diferente das CPH.



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Descrição dos produtos de terapia celular

Produtos de terapia celular consistem em produtos de células somáticas [por exemplo, CPH(A); CPH(M); CPH(SCUP); CMN(A); CN(ST)], que são coletados do doador e utilizados para processamento e/ou administração em pacientes.

Produtos de CPH contêm células-tronco e progenitoras capazes de prover a reconstituição hematológica e imunológica após regime de condicionamento mieloblástico ou não mieloblástico. Esses produtos contêm células progenitoras hematopoéticas pluripotentes e comprometidos com certas linhagens, bem como linfócitos.

Mecanismo de ação

CPH administradas via endovenosa migram para medula óssea, onde elas se dividem e diferenciam em células maduras. Essas células são liberadas para circulação sanguínea, restaurando a hematopoese.

O tempo entre administração das CPH até a recuperação adequada ou a normalização da contagem das células sanguíneas é variável. O transplante alogênico pode induzir o efeito enxerto-versus-tumor que é benéfico no receptor que recebe o transplante para tratamento de doenças malignas.

Produtos alogênicos podem também ser utilizados para prover linfócitos adicionais do doador para aumentar o efeito enxerto-versus-leucemia. Outras aplicações de produtos de terapia celular podem ter diferentes mecanismos de ação dependendo do tipo de celular e do uso clínico.

Indicações

Produtos de CPH alogênicos são utilizados para prover a reconstituição hematopoética após condicionamento mieloblástico ou não mieloblástico no tratamento de uma grande variedade de doenças. Para alguns pacientes com doenças malignas, o produto tem o objetivo de reconstituição do sistema imunológico e imunoterapia. As CPH autólogas são coletadas e usadas após mieloblastose ou terapia mielotóxica para melhorar a reconstituição hematopoética. A terapia destinada para tratar pacientes com malignidades e a CPH autóloga é administrada para minimizar morbidade e mortalidade causada pelo efeito mielotóxico da terapia. Aplicações adicionais podem ser usadas como indicado em ensaios clínicos e protocolos de pesquisa.

Contraindicações

CMN(A) e CN(ST) são geralmente contraindicados para pacientes que evoluem com doença do enxerto contra hospedeiro grave. Políticas institucionais e protocolos, assim como leis federais estabelecem as contra indicações específicas para administração de produtos de terapia celular. Informações adicionais sobre contra indicações podem ser incluídas ao final deste documento, se fornecido pelo centro de origem do produto de terapia celular.

A seção a seguir fornece descrições de produtos de terapia celular comuns no formato de descrição do produto, consistentes com os padrões de informações e rotulagem da ISBT 128.

Os concentrados de CPH contêm células-tronco multipotentes capazes de auto renovação e diferenciação em qualquer linhagem hematopoética, células-progenitoras restritas às linhagens e células progenitoras já comprometidas. Podem ser coletados da medula óssea [CPH(M)], sangue



 <p>FUNDAÇÃO HEMOMINAS</p>	<p align="center">Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p align="center">CCD: 333</p>
--	--	--------------------------------

periférico mobilizado ou não[CPH(A)], sangue total mobilizado [CPH(ST)] ou do sangue de cordão umbilical e placentário [CPH(SCUP)]. Estes produtos podem ser submetidos à redução de volume ou outras manipulações, conforme descrito abaixo.

Produtos CPH, PLASMA REDUZIDO

CPH, AFÉRESE Plasma reduzido	CPH, SANGUE DE CORDÃO Plasma reduzido	CPH, MEDULA ÓSSEA Plasma reduzido
---------------------------------	--	--------------------------------------

Estes produtos contêm os elementos celulares do produto de CPH originalmente coletado que permanecem após a remoção do volume do plasma por centrifugação.

Produtos CPH, ERITRÓCITOS REDUZIDO

CPH, SANGUE DE CORDÃO Eritrócitos reduzido	CPH, MEDULA ÓSSEA Eritrócitos reduzido
---	---

Estes produtos contêm o concentrado de CPH remanescentes após a remoção de eritrócitos maduros por sedimentação, centrifugação ou lise.

Produtos CPH, CAMADA LEUCOCITÁRIA CONCENTRADA

CPH, SANGUE DE CORDÃO Camada leucocitária concentrada	CPH, MEDULA ÓSSEA Camada leucocitária concentrada
--	--

A camada leucocitária é a porção do concentrado de CPH que contém as células nucleadas após a remoção de plasma e dos eritrócitos maduros por sedimentação e centrifugação.

Produtos CPH, CÉLULAS MONONUCLEARES CONCENTRADAS

CPH, SANGUE DE CORDÃO Células mononucleares concentradas	CPH, MEDULA ÓSSEA Células mononucleares concentradas
---	---

Estes são principalmente células mononucleares que permanecem após a depleção de células vermelhas maduras, leucócitos polimorfonucleares e plasma pela separação das células com base em sua densidade. Isso é conseguido usando dispositivos ou soluções de gradiente de densidade.

Produtos CPH, CRIOPRESERVADA

CPH, AFÉRESE Criopreservada	CPH, SANGUE DE CORDÃO Criopreservada	CPH, MEDULA ÓSSEA Criopreservada
--------------------------------	---	-------------------------------------

Estas são CPH que foram congeladas usando soluções crioprotetoras e recipientes adequados para o propósito.

Produtos CPH, CD34 CONCENTRADO

CPH, AFÉRESE CD34 concentrado	CPH, SANGUE DE CORDÃO CD34 concentrado	CPH, MEDULA ÓSSEA CD34 concentrado
----------------------------------	---	---------------------------------------



 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Esses produtos contêm os elementos celulares de CPH que foram enriquecidos pela seleção de células CD34 +.

Outros produtos celulares

São produtos de células nucleadas (CN) obtidas de qualquer fonte (medula óssea, sangue periférico, sangue total, sangue de cordão umbilical e placentário), com intenção de uso clínico diferente do concentrado de CPH. Eles podem ser categorizados em acordo com a sua subpopulação específica.



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

CMN, AFÉRESE; CN, SANGUE TOTAL e CN, MEDULA

Estes produtos são frequentemente usados para DLI. Eles são coletados de doadores e contêm uma mistura de células maduras nucleadas (linfócitos T e B, granulócitos e outros), hemácias e plasma.

Instrução para armazenamento e administração de produtos de terapia celular

As seguintes instruções dizem respeito aos produtos de terapia celular descritos nesta Circular:

- Todos os produtos devem ser mantidos em um ambiente controlado e armazenados sob condições apropriadas, conforme descrito nas regulamentações do FDA e regulamentações aplicáveis exigidas pelas autoridades locais e nacionais, bem como agências de regulação e / ou acreditação relevantes (por exemplo, AABB, FACT-JACIE, NetCord-FACT, padrões NMDP ou WMDA¹²⁻¹⁶).
- Nota: Se a administração de um produto de terapia celular estiver atrasada, a instituição de distribuição / emissão deve ser contatada para obter instruções sobre o armazenamento adequado do produto durante o atraso.
- Antes da administração do produto, é essencial coordenar a preparação do paciente e do produto para que o produto seja infundido no momento adequado, de acordo com o procedimento operacional padrão da instituição. A coordenação da infusão pode incluir a confirmação do número de bolsas e do tipo de produto (fresco ou criopreservado), verificação da ordem de infusão do produto, verificação do consentimento para infusão e verificação da obstrução do acesso intravenoso para infusão do produto.
 - O receptor pretendido e a bolsa contendo o produto devem ser devidamente identificados em acordo com o procedimento operacional padrão da instituição antes que o produto seja administrado.
 - O produto deve ser inspecionado quanto a mudanças na integridade da bolsa e na sua antes da administração, em acordo com o procedimento operacional padrão da instituição. Qualquer dúvida sobre o produto deve ser direcionada para a instituição de distribuição / emissão do produto.
 - A técnica asséptica deve ser empregada ao manusear e administrar o produto.
 - Os produtos *não* podem ser administrados com filtros destinados à remoção de leucócitos.
 - Os produtos podem ser filtrados através de um filtro de 170 a 260 *microns* destinados à remoção de coágulos.
 - Os produtos devem ser homogeneizados antes do uso.
 - Os produtos *não* podem ser irradiados.
 - Nenhuma medicação ou solução pode ser adicionada ou infundida através do mesmo equipo que os produtos, com exceção de cloreto de sódio a 0,9% ou soluções aprovadas pela instituição, conforme indicado pela instituição de distribuição. A observação periódica do paciente é necessária durante e após a administração para detectar reações adversas. Os sinais vitais devem ser registrados no mínimo antes e após a administração, ou mais frequentemente, se necessário, conforme descrito no procedimento operacional padrão da instituição.
 - A sequência e o momento das infusões de vários produtos devem ser executados em acordo com os procedimentos operacionais padrão da instituição de administração. O



	<p align="center">Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p align="center">CCD: 333</p>
--	--	--------------------------------

tempo adequado entre as infusões do produto deve permitir a avaliação das reações adversas.

Dose e administração

O número mínimo de CPH necessário para a enxertia de um receptor que sofreu regime mieloablativo não está determinado para todas as fontes de CPH. Entretanto, critérios de elegibilidade para alguns protocolos podem ordenar um número mínimo de células coletadas ou infundidas. Alguns exemplos de populações celulares quantificadas para determinar dose de CPH são as células CD34 positivas, a quantidade de células mononucleares ou nucleadas e o número de unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos (CFU-GM). O número de CMN, AFÉRESE ou CMN, SANGUE TOTAL é determinado por políticas institucionais, sendo geralmente baseado no número de células T, células nucleadas ou de células mononucleares. Para dosagem específica e administração de outros produtos de terapia celular, devem ser seguidas instruções especiais ou a brochura do investigador. Tais informações podem ser encontradas no final deste documento, se fornecidas pela instituição de distribuição. A administração de qualquer produto de terapia celular só deve ser iniciada após identificação apropriada do produto e do receptor, seguindo as políticas institucionais. Os fabricantes geralmente recomendam o uso de filtros de 170 a 260 *microns* com o objetivo de remover coágulos ou agregados celulares. Algumas instituições podem ter políticas específicas quanto ao uso de filtros para produtos de terapia celular (veja a seção específica da instituição no final deste documento). A infusão de CPH deve ser iniciada de forma lenta e com um período suficiente de observação com intuito de detectar sinais ou sintomas decorrentes de complicações infecciosas ou imunológicas agudas. Após este período, a taxa de infusão pode ser acelerada conforme tolerância do receptor. O tempo de administração será determinado pelo volume infundido e se as células do produto são previamente criopreservadas ou a fresco. Se os produtos criopreservados não forem lavados para remover o DMSO, deve-se ter o cuidado de infundir diariamente no máximo 1mL de DMSO por kg de peso do receptor (por exemplo-100mL à 10% de solução contem 10mL de DMSO).

Armazenamento

Os produtos de terapia celular podem ser armazenados em estado fresco ou criopreservado. É responsabilidade da instituição de armazenamento estabelecer medidas para manter as condições que impedirão troca, contaminação e contaminação cruzada de produtos de terapia celular, suprimentos e reagentes (CFR 1271.260). Políticas e protocolos institucionais ditam requisitos de armazenamento específicos que incluem duração e temperatura de armazenamento. Esta informação pode ser incluída no rótulo do produto, que também deve indicar a dose da célula e a data de validade (se definida).

Se um produto vier transportado de outra instituição, ele deve ser armazenado em acordo com as instruções da etiqueta ou instruções fornecidas na documentação anexa. Se houver um atraso inesperado na administração e o produto precisar ser mantido para infusão após a data de validade, a instituição de distribuição / emissão e / ou instituição de processamento de células deverá(ão) ser contatada(s) para instruções adicionais de manuseio e armazenamento.

Produtos de terapia celular não criopreservados



Rua Goiabeiras, nº 779 - Distrito Industrial Genesco Aparecido de Oliveira - Lagoa Santa, MG
ANEXO I DO MNP-T.CETEBIO.GTCE-150 VERSÃO 00 ANO 2019

12 de 33

	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Produtos frescos podem ser transportados de instituições de coleta distantes ou submetidos a armazenamento local de curto prazo antes da administração.

Produtos de terapia celular criopreservados

Os produtos criopreservados podem ser recebidos e armazenados a longo prazo em acordo com as instruções do fabricante ou por método validado. Esses produtos podem ser descongelados no laboratório local de processamento de células, com ou sem processamento adicional, ou descongelados à beira do leito, imediatamente antes da infusão. Esses produtos devem ser infundidos o mais rapidamente possível após o descongelamento.

Rotulagem e documentação de suporte dos produtos de terapia celular

No momento da liberação, os produtos de terapia celular terão as seguintes informações no rótulo do produto, em um rótulo anexo ou na documentação de acompanhamento:

- Nome do produto, incluindo a indicação de qualquer modificação ou qualificação.
- Indicador único.
- Volume aproximado.
- Nome e volume do anticoagulante e outros aditivos.
- Data e hora da coleta.
- Data e hora de expiração (se aplicável).
- Temperatura de armazenamento recomendada.
- Identificação e endereço do local de coleta ou registro do doador.
- Identificação e endereço do local de processamento/distribuição.
- Declarações sobre transmissão de doenças infecciosas.
- Aviso de “não irradiar”.
- Risco biológico ou outra etiqueta de aviso (se aplicável).
- Declarações relativas a identificação do receptor.
- Identificação do doador e (se aplicável) o nome.
- Nome e identificador do receptor.
- Tipagem ABO e Rh(D) do doador.
- Tipagem ABO e Rh(D) da unidade de sangue de cordão umbilical.
- Resultado do teste de compatibilidade de hemácias (se aplicável)

Muitos produtos serão acompanhados de documentação adicional que incluem requisitos regulatórios. Esses registros acompanhantes incluirão:

- Uma declaração indicando se o doador foi considerado elegível ou inelegível ou se a determinação de elegibilidade do doador está incompleta.
- Um resumo dos dados utilizados para determinar a elegibilidade do doador.
- Relatório com os resultados dos testes de doenças infecciosas.
- Para doadores inelegíveis, uma declaração indicando as razões para a inelegibilidade.
- Para produtos disponibilizados antes da conclusão da elegibilidade do doador:
 - Os resultados de triagem e teste de qualquer doador que tenham sido concluídos.
 - Uma lista de todas as triagens e testes que ainda não foram concluídos.



 <p>FUNDAÇÃO HEMOMINAS</p>	<p>Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p>CCD: 333</p>
--	---	-----------------

Padrões internacionais para nomenclatura e etiquetagem dos produtos de terapia celular usando o sistema ISBT 128 foram publicados pelo *International Cellular Therapy and Labeling Advisory Group*.⁸⁻¹⁰



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Etiqueta de risco biológico e avisos

A aplicação de rótulos de risco biológico e advertência nos produtos de terapia celular encontra-se resumida na **Tabela 2** e é definida por políticas e procedimentos específicos da instituição. O FDA define os requisitos para o uso de etiquetas de risco biológico e de advertência para produtos sujeitos às regulamentações conforme definido na 21 CFR 1271, implementado em 25 de maio de 2005. Como tal, os produtos de terapia celular sujeitos a estes regulamentos do FDA exigem o uso desses rótulos conforme especificado pelo FDA para uma determinação de elegibilidade do doador "incompleta" ou "inelegível". Consulte a 21 CFR 1271 para orientação sobre rotulagem específica. A aplicação dessas etiquetas se estende além dos requisitos definidos pela FDA, como a CPH, Medula, com base na adesão voluntária aos padrões da indústria profissional e orientação específica da instituição ou outras leis aplicáveis. Perguntas sobre a interpretação de qualquer rótulo em um produto específico devem ser direcionadas para a instituição que distribui o produto.

Efeitos colaterais e riscos

A infusão de produtos de terapia celular pode resultar em reações leves, moderadas ou graves. Os seguintes efeitos secundários e perigos dizem respeito à administração de produtos de terapia celular.

Complicações imunológicas agudas


1. Reação hemolítica aguda é uma das complicações mais graves na administração de produtos de terapia celular e é frequentemente causada pela incompatibilidade ABO maior ou menor ou incompatibilidade de outro grupo sanguíneo entre o doador e o receptor. Reações hemolíticas agudas podem ser imediatas e ocorrer até 24 horas após a infusão.

Sinais e sintomas de reações hemolíticas agudas podem incluir um ou mais dos seguintes:

- Tremores;
- Febre;
- Dor de cabeça;
- Sensação de queimação ao longo da veia;
- Sangramento anormal;
- Lombalgia;
- Rubor facial;
- Dor no peito, respirações rápidas e laboriosas;
- Taquicardia;
- Choque;
- Hemoglobinúria;
 - Desenvolvimento de um teste de antiglobulina direto positivo;
 - Elevação da lactato desidrogenase (LDH) ou bilirrubina;

Tratamento:



 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
---	--	----------

- Medidas para manter ou corrigir a pressão arterial; corrigir coagulopatia, se presente; promover e manter o fluxo de urina.



Prevenção:

- Depleção de hemácias.
- Remoção do plasma.

2. Reação febril não hemolítica pode refletir a ação de citocinas, presentes no produto ou geradas por anticorpos receptores contra os leucócitos infundidos. Essas reações ocorrem com maior frequência em pacientes previamente aloimunizados por transfusão ou gravidez.

Sinais e sintomas de reações não-hemolíticas febris incluem:

- Elevação da temperatura de 1º C ou mais (pouco depois ou até 2 horas após a administração do produto e na ausência de outro estímulo pirético).
- Calafrios.

Tratamento:

- Antitérmico

Prevenção:

- Antitérmico

3. Reações alérgicas/anafilactoides/anafiláticas provavelmente estão relacionadas com a presença de substâncias atópicas capazes de interagir com os anticorpos presentes no plasma dador ou receptor. Em casos raros, pode ocorrer anafilaxia. Estas reações foram notificadas em doentes com deficiência de IgA que possuem anticorpos específicos para IgA da classe IgG e / ou IgE e que recebem até mesmo pequenas quantidades de plasma contendo IgA. Reações alérgicas ao hidroxietilamido (HES) ou DMSO usados no processamento de produtos de terapia celular ou criopreservação podem ocorrer em pacientes sensibilizados.

Sinais e sintomas de reações alérgicas incluem:

- Urticária;
- Prurido;
- Broncoespasmo ou laringoespasmo;
- Hipotensão;
- Dispneia;
- Edema facial, glótico e / ou laríngeo.
- Outros sintomas como queimação e rubor facial, dor abdominal, náusea, vômito, diaforese, diarreia e tontura.

Tratamento:

- Anti-histamínicos;
- Em casos graves, líquidos, epinefrina e / ou esteroides.

Prevenção:

- A pré-medicação com anti-histamínicos pode ser usada para mitigar reações leves.
- A lavagem de produtos pode ajudar a prevenir sintomas, mas esse procedimento é geralmente indicado para pacientes com histórico de reações graves / anafiláticas.



 <p>FUNDAÇÃO HEMOMINAS</p>	<p>Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p>CCD: 333</p>
--	---	-----------------



Rua Goiabeiras, nº 779 - Distrito Industrial Genesco Aparecido de Oliveira - Lagoa Santa, MG
ANEXO I DO MNP-T.CETEBIO.GTCE-150 VERSÃO 00 ANO 2019

18 de 33

	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

4. Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão (TRALI) ocorre quando uma permeabilidade agudamente aumentada da microcirculação pulmonar permite um extravasamento massivo de fluidos e proteínas para os espaços alveolares e interstício pulmonar. Em muitos casos, a ocorrência de TRALI está associada à presença de anticorpos leucocitários (por exemplo, anti-HLA) no doador ou no receptor. Como tal, estas reações são raras em receptores de produtos HLA compatíveis.

Na ausência de evidências de outra causa de comprometimento pulmonar, os **sinais e sintomas** da TRALI incluem:

- Desconforto respiratório agudo dentro de 6 horas após a administração;
- Hipoxemia;
- Infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax.

Tratamento:

- Suporte respiratório

Prevenção:

- A redução do plasma ou a lavagem do produto podem ajudar a reduzir o risco de TRALI no cenário de um enxerto com anticorpos conhecidos anti-HLA ou anticorpo anti-neutrófilo humano (HNA), mas esses procedimentos são raramente realizados para esta indicação.

Complicações imunológicas tardias

1. A aloimunização para antígenos de hemácias, leucócitos, plaquetas ou proteínas plasmáticas pode ocorrer após a infusão de produtos celulares. A imunização primária não se torna aparente até dias ou semanas após o evento de imunização e, geralmente, não causa sintomas ou alterações fisiológicas. Entretanto, em pacientes que desenvolveram aloanticorpos, se produtos de terapia sanguínea ou celular que expressam os antígenos relevantes forem subsequentemente administrados, pode haver a remoção acelerada de elementos celulares da circulação e / ou sintomas sistêmicos que podem contribuir para a falência do enxerto, aplasia de células vermelhas e refratariedade transfusional.

Tratamento:

- Uso seletivo de componentes do sangue para suporte de transfusão que são negativos para o antígeno reconhecido pelo aloanticorpo.

2. Reação hemolítica tardia pode ocorrer de duas formas diferentes. Anticorpos clinicamente significativos para antígenos de hemácias em pacientes previamente aloimunizados são geralmente detectados por testes pré-transfusionais. Ocasionalmente, entretanto, os níveis podem diminuir abaixo do limite de detecção. Nestes casos, os antígenos nas hemácias transfundidas podem estimular a produção anamnésica de anticorpos. Os níveis de anticorpos podem atingir um nível circulante significativo, enquanto os eritrócitos transfundidos ainda estão presentes na circulação, levando à hemólise. O intervalo de tempo habitual para o reaparecimento do anticorpo é de 2 a 14 dias após a administração do produto. A hemólise tardia também pode ocorrer em receptores que recebem transplantes plasma-incompatíveis, seja em relação aos antígenos ABO ou a outros antígenos eritrocitários. Nesse cenário, os linfócitos B do doador infundidos podem produzir anticorpos contra os antígenos dos eritrócitos, destruindo assim as



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

hemácias remanescentes do receptor entre 1 a 3 semanas após a administração do produto de CPH. Essa reação pode ser súbita, grave e ameaçar a vida. Portanto, os receptores em risco devem ser monitorados para essa ocorrência. Sinais e sintomas de reações hemolíticas tardias podem incluir:

- Febre inexplicada;
- Redução inexplicada da hemoglobina / hematócrito;
- Ictericia leve;
- Teste da antiglobulina direta positiva;
- Elevação da desidrogenase láctica ou bilirrubina;
- Hemoglobinemia e hemoglobinúria (rara);
- Sintomas de hemólise aguda intravascular (raro).

Tratamento:

- Uso de eritrócitos negativos para antígenos, se a transfusão for necessária.
- Casos mais graves podem exigir tratamento semelhante a uma reação hemolítica aguda e uma reposição mais rápida de hemácias negativas para o antígeno.

Prevenção:

- Fornecer hemácias após o transplante que seja compatível com o doador e o receptor.

3. A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD) pode ser aguda ou crônica e ocorre frequentemente em receptores alogênicos de produtos de terapia celular. A DECH ocorre quando os linfócitos T viáveis no produto infundido enxertam e reagem contra antígenos teciduais no receptor.

Sinais e sintomas:

- Grande variedade de danos imunomediados no tecido e órgão.

Tratamento:

- Imunossupressão pós-transplante, de acordo com diretrizes e políticas institucionais.

Prevenção:

- Uso de enxertos de doadores HLA compatíveis.
- Incorporação da imunossupressão no regime de transplante.

Complicações não Imunológicas

1. Toxicidade DMSO é a complicação mais comum da administração de produtos criopreservados. O DMSO é um crioprotetor usado para criopreservar produtos de terapia celular. Efeitos colaterais e os sintomas são geralmente associados à liberação de histamina. Sinais e sintomas:

- Tosse;
- Rubor;
- Erupção cutânea;
- Aperto no peito e dispnéia;



 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
---	--	----------

- Náusea e vômito;
- Instabilidade hemodinâmica.



Tratamento:

- Diminuir a taxa de infusão;
- Mediar com anti-histamínicos e esteróides;
- Tratar os sintomas.

Prevenção

- Terapia com anti-histamínico profilático;
- Redução da taxa de administração;
- Remover o DMSO do produto lavando as células antes da administração em receptores com doença renal e cardíaca significativa pode reduzir o risco de sintomas. Geralmente, não é necessário lavar todos os produtos celulares descongelados, pois isso pode resultar em perda celular não intencional. Unidades de sangue do cordão umbilical que não tiveram as hemácias depletadas antes da criopreservação devem ser lavadas antes da administração ao receptor.

2. Reações Séptica podem resultar de contaminação bacteriana de produtos de terapia celular, mas raramente causam efeitos agudos, graves ou com risco de vida. O reconhecimento imediato de uma possível reação séptica é essencial. A ocorrência de febre (> 1°C de aumento de temperatura) durante ou imediatamente após a administração do produto sugere a possibilidade de contaminação bacteriana e / ou a presença de endotoxina no produto. Possíveis sinais e sintomas de reações à infusão séptica incluem:

Os sinais e sintomas incluem:

- Febre com calafrios;
- Hipotensão;
- Pele seca e ruborizada;
- Dor abdominal e nas extremidades;
- Vômitos;
- Diarréia com sangue.

Tratamento:

- Uso imediato e apropriado de agentes antimicrobianos com modificação baseada na avaliação dos resultados da hemocultura do paciente e do produto celular, quando disponíveis.

Prevenção:

- Técnica asséptica apropriada durante todos os aspectos da coleta, manipulação e infusão de produtos.
- A profilaxia antibiótica apropriada deve ser considerada ao usar produtos não-conformes com resultados de cultura positivo, de acordo com o protocolo institucional e as autoridades competentes nacionais.

3. Embolia gordurosa, pequenas gotículas de gordura nos produtos da medula óssea, podem bloquear a perfusão capilar e causar desconforto respiratório. Sinais e sintomas da síndrome da embolia gordurosa incluem:

- Dispneia;



- Hipóxia;
- Aperto no peito;
- Tosse;
- Petéquias.
- Confusão (mudança do estado mental).

Tratamento

- Oxigenoterapia suplementar.
- Ventilação, se necessário.
- Corticosteroides, incluindo a metilprednisolona, que reduziram a hipoxemia pós-traumática que se acredita ser decorrente da síndrome da embolia gordurosa.

Prevenção:

- Filtração de produtos de medula óssea com filtros de 170 – 260 microns antes da infusão.

4. A transmissão de Doenças Infecciosas e / ou Agentes de Doenças pode ocorrer porque os produtos de terapia celular são coletados de sangue e / ou tecidos humanos. As doenças podem ser causadas por agentes conhecidos ou desconhecidos. Os critérios de seleção do doador, a triagem e os testes, são elaborados para minimizar o risco potencial de transmissão de doenças. Esses procedimentos visam identificar potenciais doadores com o risco aumentado de infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus linfotrópico de células-T humanas (HTLV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HVC) e sífilis, bem como outros agentes (Veja a seção "Doadores"). Essas medidas não eliminam totalmente o risco de transmissão desses agentes. O citomegalovírus (CMV) pode, imprevisivelmente, estar presente em produtos contendo leucócitos de doadores previamente infectados com este vírus, que podem persistir ao longo da vida, apesar da presença de anticorpos séricos. Até 70% dos doadores podem ser soropositivos para CMV. A transmissão do CMV pode ser preocupante em receptores de transplantes imunocomprometidos se forem soronegativos para CMV. A administração de produtos de terapia celular soronegativos para CMV reduz o risco de transmissão de CMV. Para alguns agentes infecciosos, não há testes de rotina para prevenir ou prevenir a transmissão da doença.

Tratamento:

- Com base no agente infeccioso específico.

Prevenção:

- Minimiza-se por procedimentos robustos de triagem, identificação de doadores infectados e rotulagem adequada.

5. Sangramento Devido à Excesso de Anticoagulação pode ocorrer se heparina ou outros anticoagulantes foram adicionados ao produto durante a coleta e / ou processamento e permanecer no produto de terapia celular quando administrado.

Tratamento

- Anticoagulante específico;



- Um agente de reversão pode ser considerado.

Prevenção

- Produto/anticoagulante específico;
- As taxas de infusão podem ser ajustadas dependendo das condições clínicas e os produtos podem ser lavados, quando a perda de células não é preocupante.

6. Sobrecarga circulatória que leva ao edema pulmonar pode ocorrer após a infusão de volumes excessivos ou a taxas excessivamente rápidas. O edema pulmonar deve ser tratado rapidamente e agressivamente. Em doentes sob risco, a perfusão de preparações colóides (incluindo produtos plasmáticos e o plasma em suspensão em produtos de terapia celular) deve ser reduzida ao mínimo. Sinais e sintomas de sobrecarga circulatória podem incluir:

- Dispnéia;
- Edema periférico;
- Rápido aumento da pressão arterial;

Tratamento:

- Diurese

Prevenção:

- Minimizar o volume das preparações coloidais e, se for o caso, reduzir o volume do produto para infusão;
- Reduzir a taxa de infusão.

7. Ahipotermia está relacionada com a temperatura do produto de terapia celular e a taxa de infusão e pode ser causada pela infusão rápida de grandes volumes de produtos frios. A hipotermia acarreta risco de arritmia cardíaca ou parada cardíaca. Um dispositivo de aquecimento do sangue não deve ser usado a menos que aprovado pela instituição do produto de terapia celular.

Tratamento:

- Aquecer o paciente.

Prevenção

- Diminuir a taxa de infusão quando clinicamente apropriado

8. Hemólise não imunológica pode resultar da lise de hemácias no produto, que pode ocorrer a qualquer momento durante o processamento, criopreservação, descongelamento e infusão. Essa lise pode ser causada por estresse osmótico, lesão mecânica, estresse de cisalhamento, co-administração com fluidos incompatíveis ou anormalidades intracelulares de hemácias, como hemoglobinopatias ou deficiências enzimáticas. Alguma hemoglobinúria pode ser vista mesmo com produtos contendo apenas pequenas quantidades de hemoglobina livre e não indica necessariamente uma reação.

Sinais e sintomas:

- Podem ser os mesmos que ocorrem nas reações hemolíticas, aguda ou tardia.

Tratamento:



- Mesmo tratamento das reações hemolíticas.

Prevenção:

- Elevados níveis de hemoglobina livre podem ser removidos por lavagem do produto quando for clinicamente apropriado e utilizando soluções isotônicas, durante a preparação do produto
- A prevenção está relacionada ao manuseio adequado do produto durante todas as etapas de coleta, processamento e administração do produto.

Relato de reação adversa

Qualquer reação adversa (definida como uma resposta desfavorável, suspeita ou comprovada) à administração de produtos de terapia celular e é manifestada por sinais e sintomas (incluindo contaminação de um produto ou suspeita de transmissão de doença durante ou após a administração do produto) deve ser documentada e relatada de acordo com as políticas da instituição e / ou leis e regulamentos aplicáveis. No mínimo, qualquer evento desse tipo deve ser relatado ao médico do paciente e ao diretor médico da instituição que liberou o produto. Existem bancos de dados centralizados onde as reações adversas são coletadas [por exemplo, Centro para Pesquisa Internacional de Transplante de Sangue e Medula Óssea (CIBMTR), WMDA].

O conteúdo dos relatórios varia com base na regulamentação exigida pelo tipo de produto e processamento. O usuário deve entrar em contato com a instituição de manipulação / distribuição para obter informações sobre os requisitos específicos.

As entidades envolvidas na manipulação do produto devem ser contatadas na investigação / relato de uma reação adversa, conforme aplicável.

Tabela 1A – Testes mínimos exigidos para avaliação de agentes de doenças passíveis de transmissão pelos produtos de terapia celular nos Estados Unidos*†

Testes para agentes infecciosos	Doador de CPH(M) e CPH(A)	Doador de CPH(SCUP) e CN(SCUP)	Doadores de CN(ST), CMN(A) e CN(M)
Momento de coleta das amostras	Até 30 dias antes ou 7 dias após a coleta	Até 7 dias antes ou após a coleta	Até 7 dias antes ou após a coleta
Vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2 (HIV-1, HIV-2)‡	X	X (AM)	X
Vírus da hepatite B (HVB)	X	X (AM)	X
Vírus da hepatite C (HCV)	X	X (AM)	X
Vírus linfotrópico de células T humanas, tipos I e II (HTLV-I, HTLV-II)	X	X (AM)	X
Citomegalovírus (CMV) (se alogênico)	X	X (AM)	X
Treponema pallidum (sífilis)	X	X (AM)	X
Vírus do Oeste do Nilo (em doadores vivos)	X	X (AM)	X

*Testes realizados conforme instrução do fabricante, específicos para triagem de doador, devidamente licenciados, aprovados ou liberados para uso pelo FDA (*US Food and Drug Administration*). Pode ser necessária a realização de mais de um teste para testar adequadamente e apropriadamente uma única doença ou agente transmissor. Uma lista de guias e testes aprovados pelo FDA encontra-se disponível no *website* do FDA Center for Biologicals Evaluation and Research.¹¹ Outros testes podem ser implantados pelas instituições antes de serem obrigatórios pelo FDA. Testes adicionais para agentes infecciosos passíveis de transmissão podem ser requeridos ou realizados (ex. *Trypanosoma cruzi*).

† As leis federais americanas não exigem a realização de testes para doenças passíveis de transmissão em doadores autólogos. Entretanto, as organizações de acreditação voluntária (ex.: AABB, FACT-FACIE) e alguns estados ou regiões americanas exigem a realização de testes adicionais para doadores autólogos ou alogênicos. Veja nas referências uma lista de publicações selecionadas contendo os testes requeridos e os padrões para acreditação. Os testes exigidos devem ser realizados por um laboratório certificado para realizar tais testes em amostras humanas sob as *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (42 USC §263a and 42 CFR 493)* ou que tenham atendido a requisitos equivalentes, conforme determinado pelos *Centers for Medicare and Medicaid Services*.

‡ Estabelecimentos que não utilizam testes de triagem licenciados pelo FDA para anticorpos anti-HIV-1 tipo O devem avaliar os doadores quanto ao risco associado de infecção pelo HIV-1 tipo O.

CPH(M) = células progenitoras hematopoéticas da medula; **CPH(A)** = CPH coletada por aférese; **CPH(SCUP)** = CPH do sangue de cordão; **CN(SCUP)** = células nucleadas do sangue de cordão; **CN(ST)** = células nucleadas do sangue total; **CN(M)** = células nucleadas da medula; **CMN(A)** = células mononucleares coletadas por aférese; **AM** = amostra materna



Tabela 1B – Testes mínimos exigidos para avaliação de agentes de doenças passíveis de transmissão pelos produtos de terapia celular na União Europeia (UE)*†‡

Testes para agentes infecciosos	Doadores de CPH(M) e CPH(A)	Doadores de CPH(SCUP) [§] , CN(SCUP), CN(ST), CMN(A) e CN(M)
Momento de coleta das amostras	Até 30 dias antes ou 7 dias após a coleta	Até 7 dias antes ou após a coleta
Vírus da imunodeficiência humana tipos 1 e 2 (HIV-1, HIV-2) [‡]	X	X
Vírus da hepatite B (HVB)	X	X
Vírus da hepatite C (HCV)	X	X
Treponema pallidum (sífilis)	X	X
Vírus linfotrópico de células T humanas, tipo I (HTLV-I)	X [◊]	X

* Os testes devem ser realizados por um laboratório qualificado autorizado como centro de testes pela autoridade competente do Estado-Membro, utilizando, quando apropriado, kits de teste com a marca CE. O tipo de teste utilizado deve ser validado para a finalidade de acordo com o conhecimento científico atual. Em certas circunstâncias, testes adicionais podem ser necessários, dependendo da história do doador e das características do tecido ou células doadas (por exemplo, RhD, HLA, malária, toxoplasmose, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, *Trypanosoma cruzi*).

† Os países membros da União Europeia podem alterar e / ou introduzir requisitos adicionais. Em algumas configurações, testes por mais de um método podem ser necessários para alguns agentes infecciosos. Esta tabela não se destina a refletir todas as variações nacionais, mas a apresentar requisitos gerais dentro das diretivas da UE. (Em 2015, a Comissão da UE publicou um relatório mapeando requisitos mais rigorosos de testes de tecidos e doadores de células; ver https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/key_documents/testing_cellsdonors_mapping_en.)

‡ As diretivas da UE exigem testes de doadores autólogos para agentes transmissíveis somente se as células removidas forem armazenadas ou cultivadas. Entretanto, organizações de acreditação voluntária (por exemplo, AABB, FACT-JACIE) podem exigir testes de doadores autólogos.

§ O teste é repetido no SCUP se o mesmo for armazenado por um longo período de tempo; alternativamente a tecnologia de teste de ácido nucleico (NAT) tem sido usada. (“Quando os tecidos e células de doadores vivos alogênicos são armazenados por longos períodos, é necessário coletar biva amostra e repetir o teste após um intervalo de 180 dias. Nestas circunstâncias de repetir o teste, a amostra de doação pode ser coletada até 30 dias antes e 7 dias após a doação.”)

◊ Executado em doadores que vivem ou são originários de áreas de alta prevalência, ou que possuem parceiros sexuais originários dessas áreas, ou cujos pais são originários dessas áreas.

CPH(M) = células progenitoras hematopoéticas da medula; **CPH(A)** = CPH coletada por aférese; **CPH(SCUP)** = CPH do sangue de cordão; **CN(SCUP)** = células nucleadas do sangue de cordão; **CMN(A)** = células mononucleares coletadas por aférese; **CN(M)** = células nucleadas da medula; **CN(ST)** = células nucleadas do sangue total; **SCUP** = sangue de cordão umbilical e placentário.



 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
---	--	----------

Consulte as referências para obter uma lista de publicações selecionadas contendo requisitos dos testes e padrões de acreditação.



Tabela 2 – Etiquetas de risco biológico e de advertência em produtos de terapia celular Coletados, Processados e / ou Administrados nos Estados Unidos.

	Status				Etiquetas dos produtos			
	Todos os doadores Triagens e testes realizados conforme critérios do FDA	Testes de triagem do doador com algum resultado alterado †	Resultado anormal em teste do doador†	Necessidade médica urgente	Etiqueta de risco biológico [21 CFR 1271.3(h)]	Não avaliado para doenças infecciosas	Aviso: advirta o paciente sobre o risco de transmissão de doenças	Aviso: teste reagente para [nome do agente da doença ou da doença]
Necessária determinação quanto a elegibilidade do doador [21 CFR 1271.45(b)]								
1. Doador alogênico com determinação de elegibilidade incompleta ^s	Não	Não	Não	Sim	NE (veja nota abaixo ^s)	E	E	NA
Doador alogênico com determinação de elegibilidade incompleta ^s	Não	Não/Sim	Sim	Sim	NE (veja nota abaixo ^s)	E	E	NE (veja nota abaixo ^s)
Doador alogênico com determinação de elegibilidade incompleta ^s	Não	Sim	Não	Sim	NE (veja nota abaixo ^s)	E	E	NA
2. Doador alogênico inelegível								
A Parente de primeiro ou segundo grau	Sim	Não/Sim	Sim	Sim	E	NA	E	E
A Parente de primeiro ou segundo grau	Sim	Sim	Não	Sim	E	NA	E	NA
Não aparentado	Sim	Não/Sim	Sim	Sim	E	NA	E	E
Não aparentado	Sim	Sim	Não	Sim	E	NA	E	NA
Determinação quanto a elegibilidade do doador não necessária [21 CFR 1271.90(a)]								
3. Doador autólogo ^o								

 <p>FUNDAÇÃO HEMOMINAS</p>	<p align="center">Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p align="center">CCD: 333</p>
---	--	--------------------------------

*A aplicação de etiquetas de risco biológico e de aviso se estende para fora do HCT/Ps descrito no 21 CFR 1271, com base na adesão voluntária aos padrões profissionais e se aplica a todos os produtos definidos nesta *Circular*, incluindo CPH(M), que não é regulamentado pelo 21 CFR 1271. Os processos de elegibilidade do FDA e os rótulos de risco biológico e de alerta associados foram necessários a partir de 25 de maio de 2005 e podem ou não ser implantados para unidades coletadas antes desta data, de acordo com a política específica da instituição.

†Quando qualquer resultado de teste de triagem do doador for detectado anormal, o médico do centro transplantador é notificado desses resultados.

‡ Necessidades médicas urgentes devem ser documentadas quando uma doação é utilizada para transplante de doador aparentado ou não aparentado com status de elegibilidade "incompleta" ou quando uma doação é usada para transplante de um doador não relacionado com um status "inelegível". Quando um HCT / P é disponibilizado para uso antes que a determinação da elegibilidade do doador tenha sido concluída sob a argumentação de necessidade médica urgente, o médico que utilizar o HCT / P deve ser notificado de que os testes de triagem e demais exames necessários para a qualificação do doador não estavam completos e essa notificação deve ser documentada[21 CFR 1271.60(d)(3)].

§ O status de qualificação do doador como "incompleto" significa que a determinação da elegibilidade do doador não foi concluída conforme os requisitos dos EUA. A determinação da elegibilidade do doador deve ser concluída para os testes de triagem e demais exames necessários para a qualificação dos doadores conforme os requisitos da FDA durante ou após o uso do produto de terapia celular. Quando não for possível concluir os testes de triagem e / ou demais exames necessários para a qualificação do doador em acordo com os critérios do FDA, a documentação comprobatória deve ser arquivada para justificar o ocorrido. O rótulo de risco biológico pode ser aplicado em acordo com as orientações específicas da instituição para o status de elegibilidade "incompleta"

◇ O FDA não exige a realização de testes de triagem ou triagem clínica de doadores autólogos; O FDA exige que todas as doações autólogas sejam rotuladas como "Somente para uso autólogo". Quando a triagem clínica e os testes de doadores não são concluídos conforme os requisitos do FDA, também é necessário o rótulo "Não avaliado para substâncias infecciosas". Quaisquer resultados anormais da triagem clínica ou de algum dos testes de triagem dos doadores (mesmo que nem a triagem nem o teste sejam obrigatórios para esse grupo de doadores) exigem uma rotulagem apropriada [21 CFR 1271.90(a)(b)].

HCT/Ps = *humancells, tissues, andcellularandtissue-basedproducts*; **CFR** = *Codeof Federal Regulations*; **CPH(M)** = células progenitoras hematopoéticas da medula; **FDA** = *FoodandDrugAdministration*; **NE** = não exigido; **E** = Exigido; **NA** = não aplicável.



	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
---	--	----------

Referências

1. AABB, American Red Cross, America's Blood Centers, Armed Services Blood Program. Circular of information for the use of human blood and blood components. Bethesda, MD: AABB, 2017.
2. Food and Drug Administration. Current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishments; inspection and enforcement; final rule (November 24, 2004). Fed Regist 2004;69:68612-88.
3. Food and Drug Administration. Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; final rule (May 25, 2004). Fed Regist 2004;62:29786-834.
4. Food and Drug Administration. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; donor screening and testing, and related labeling; interim final rule (May 25, 2005). Fed Regist 2005;70:29949-52.
5. Food and Drug Administration. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; establishment registration and listing; final rule (January 19, 2001). Fed Regist 2001; 66:5447-69.
6. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2004;L102:48-58.
7. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/ EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006;L038:40-52.
8. Rice B, ed. Standard terminology for medical products of human origin. Version 7.X. San Bernardino, CA: ICCBBA.
9. Distler P, ed. United States consensus guidance for the uniform labeling of cellular therapy products using ISBT 128. Version 1.3.1. San Bernardino, CA: ICCBBA, 2015. [Available at <http://www.iccbba.org/tech-library/iccbba-documents/guidance-documents> (accessed May 25, 2018).]
10. Distler P, ed. Implementation guide: Product coding [Data Structures 003 and 032] - cellular therapy. Version 1.2.0. San Bernardino, CA: ICCBBA, 2015.



 <p>FUNDAÇÃO HEMOMINAS</p>	<p align="center">Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular</p>	<p align="center">CCD: 333</p>
---	--	--------------------------------

11. Food and Drug Administration. Testing HCT/P donors for relevant communicable disease agents and diseases. Silver Spring, MD: FDA, 2018. [Available at <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/tissuesafety/ucm095440.htm>. (accessed September 28, 2018).]
12. Haspel RL, ed. Standards for cellular therapy services. 8th ed. Bethesda, MD: AABB, 2017.
13. FACT-JACIE international standards for cellular therapy product collection, processing, and administration. 7th ed. Omaha, NE: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, 2018.
14. NetCord-FACT international standards for cord blood collection, processing, and release for administration. 6th ed. Omaha, NE: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, 2016.
15. NMDP standards. 24th ed. Minneapolis, MN: National Marrow Donor Program, 2018.
16. WMDA international standards for unrelated haematopoietic stem cell donor registries. Leiden, the Netherlands: World Marrow Donor Association, 2017.
17. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004;101:1936-4.



 FUNDAÇÃO HEMOMINAS	Circular de Informação para Utilização de Produtos de Terapia Celular	CCD: 333
--	--	----------

Informações Específicas sobre o Produto

Esta página deve estar em branco para fornecer espaço para a instituição distribuidora fornecer informações adicionais sobre o produto, conforme aplicável ao seu produto. Conforme indicado na seção “Informações Gerais”, a instituição distribuidora é responsável por fornecer informações específicas ainda não incluídas nesta Circular sobre o produto de terapia celular, incluindo, mas não se limitando ao seguinte:

- Descrição;
- Ação;
- Indicações;
- Contraindicações;
- Condições de armazenamento;
- Dosagem;
- Administração.

Nota: Informações específicas sobre rotulagem do produto são necessárias se o produto for fabricado sob um aplicativo IND aprovado pelo FDA dos EUA ou um IND nos Estados Unidos. Os produtos fabricados e administrados fora dos Estados Unidos devem obedecer aos regulamentos locais.

