

- Capacitação de agentes do SNVS -

Qualificação e Validação aplicadas a estabelecimentos de Sangue, Tecidos e Células

Validação do processamento e criopreservação de células

Andrea Tiemi Kondo
Hospital Israelita Albert Einstein

Validação do processamento e criopreservação de células

- Introdução
 - Célula tronco
 - Tipos de transplante
- Processamento da célula-tronco
- Criopreservação da célula-tronco
- Criando um modelo de validação
- Exemplos de validação
- Conclusão

1. Introdução

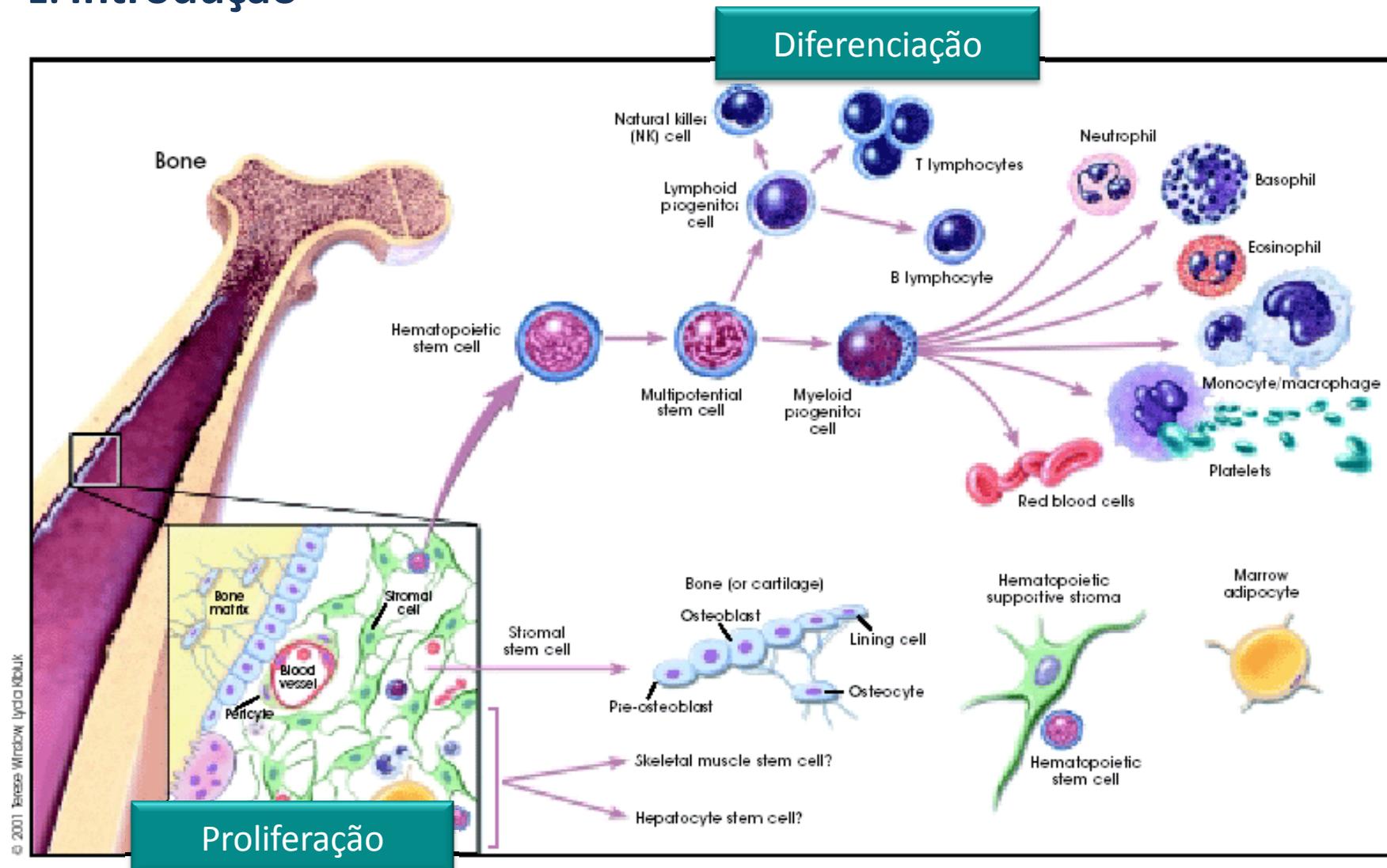


Figure 4.3. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

1. Introdução

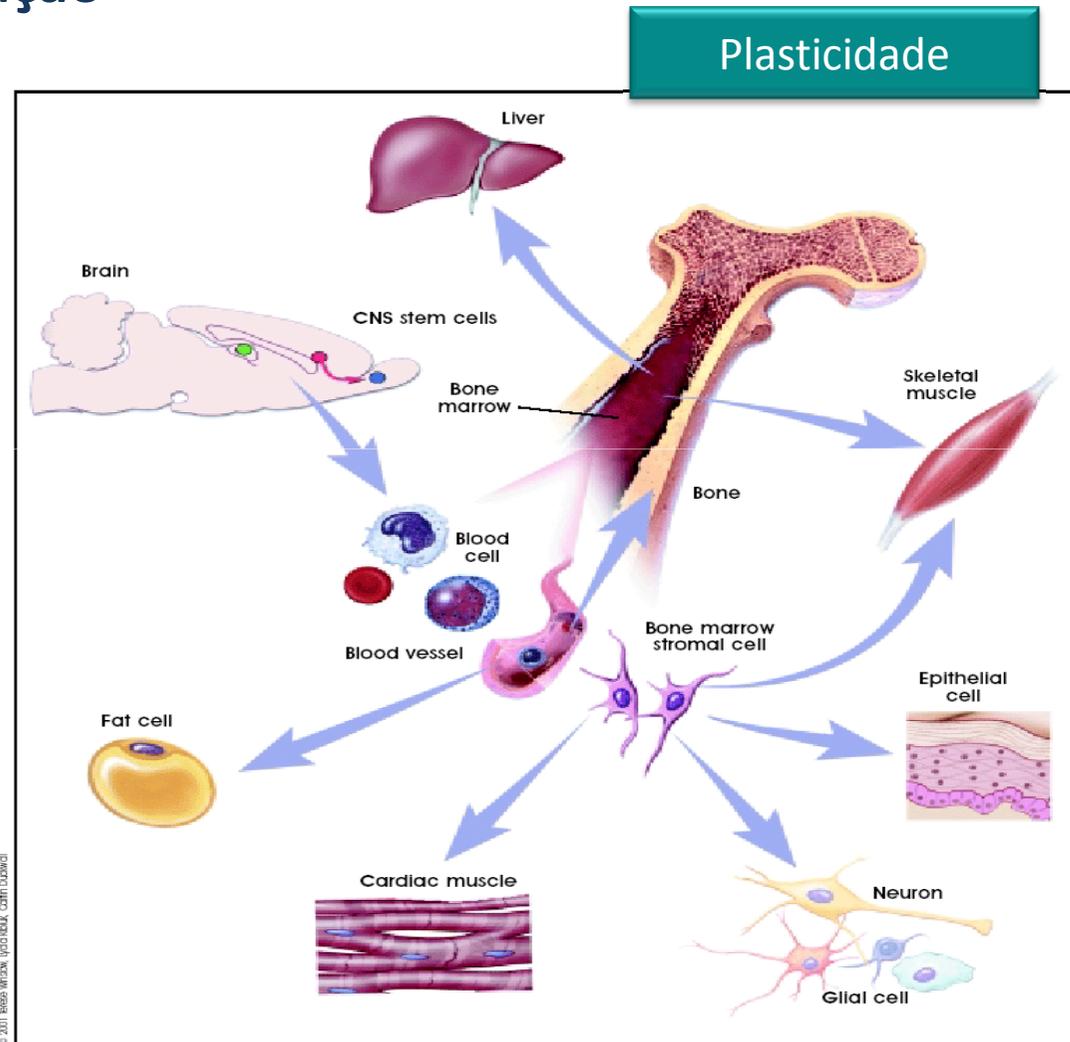


Figure 4.2. Preliminary Evidence of Plasticity Among Nonhuman Adult Stem Cells.

1. Introdução



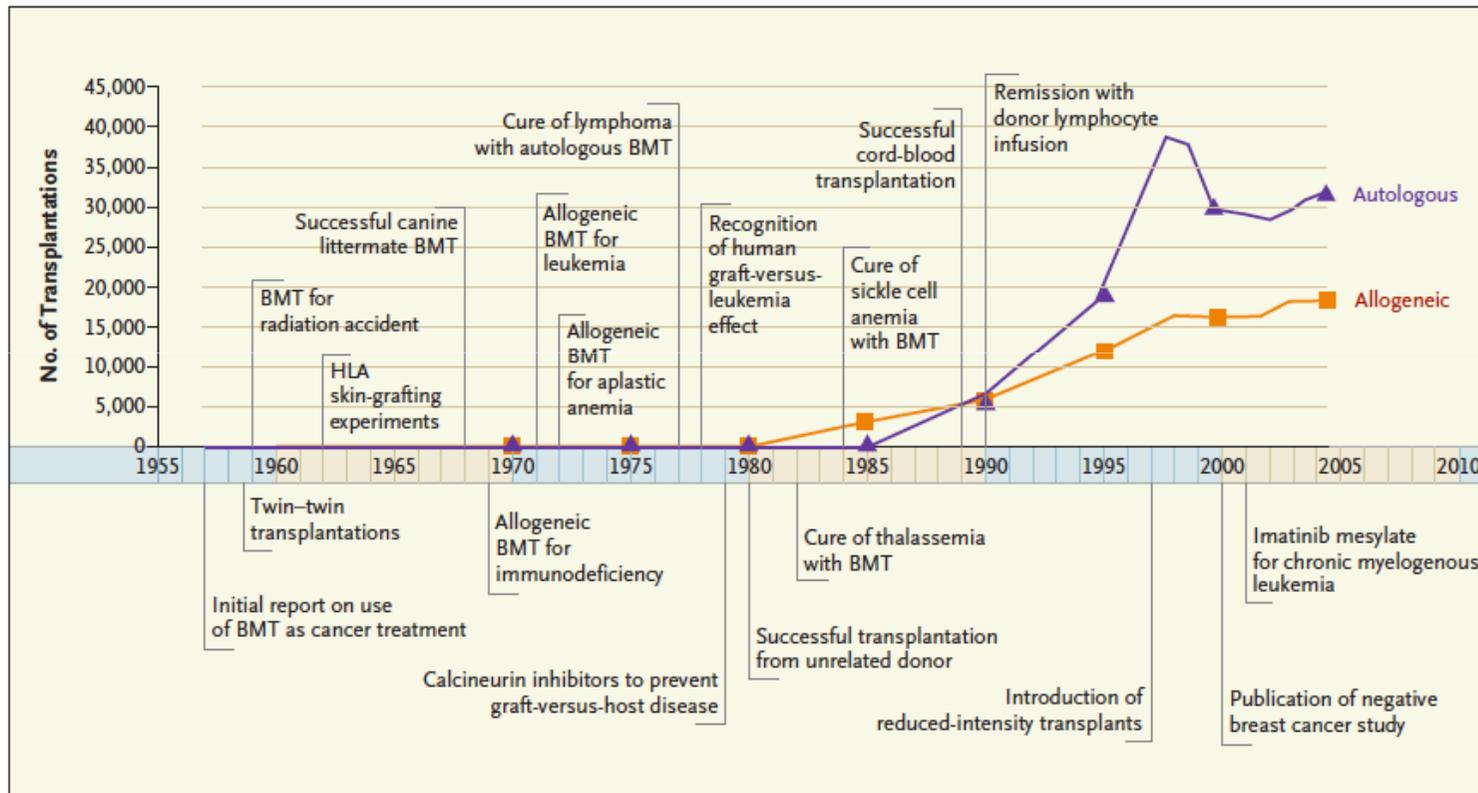
1. Introdução

- 1891 - Brown-Séquard e d'Arsonval
 - Infusão de extratos de medula óssea para o tratamento de leucemias
- 1957 – Thomas
 - Primeiro transplante de medula óssea
 - 5 pacientes
 - Óbito até 100 dias de transplante
- 1977 – Thomas
 - 100 pacientes submetidos a transplante
 - Compatibilidade HLA
 - Sobrevida de 13% em 4 anos

1. Introdução

- 1980 – Hansen
 - Primeiro transplante não aparentado
- 1989 – Gluckman
 - Primeiro transplante com sangue de cordão umbilical

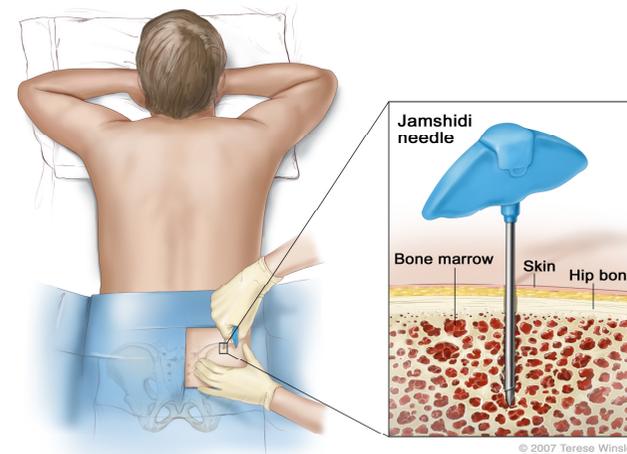
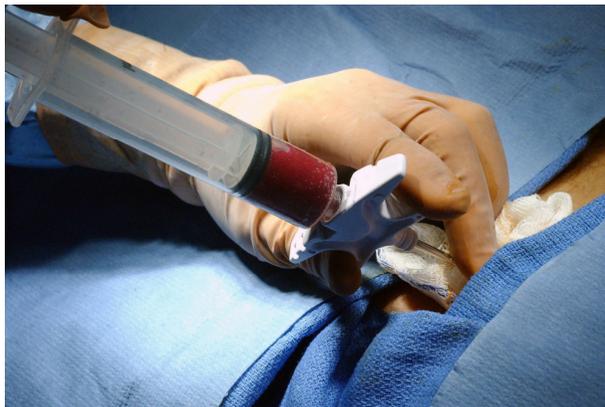
1. Introdução



Timeline Showing Numbers of Bone Marrow Transplantations and Advances in the Field, 1957–2006.

1. Introdução

- Célula tronco - Onde obter
 - Medula óssea
 - 1 a 5% células CD 34 positivas
 - Coleta cirúrgica de medula óssea



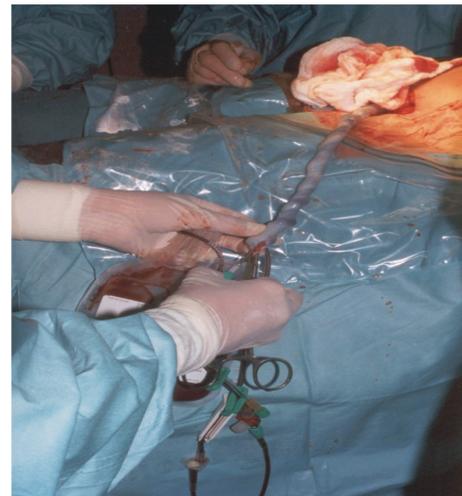
1. Introdução

- Célula tronco - Onde obter
 - Sangue periférico
 - Menos de 1% circulante
 - Necessidade de mobilização
 - Coleta por aférese
 - Dificuldade devido ao volume extracorpóreo



1. Introdução

- Célula tronco - Onde obter
 - Sangue de cordão umbilical
 - Fonte alternativa de células progenitoras
 - Grande capacidade proliferativa



1. Introdução

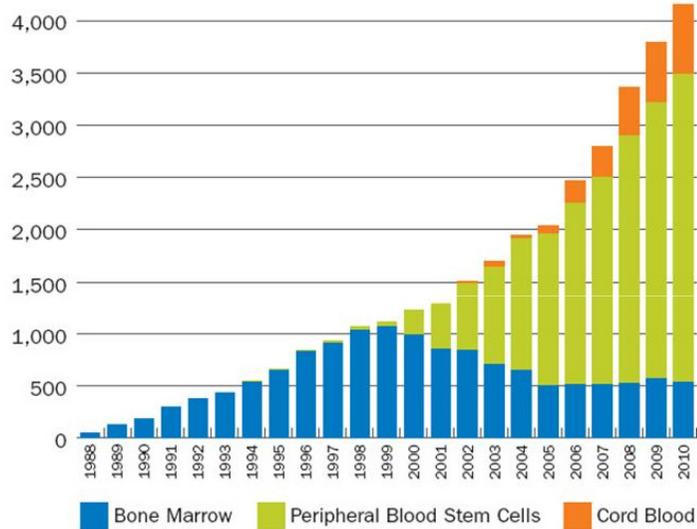
Fonte	Características	Desvantagens
Célula progenitora por aférese	Facilidade de coleta Sem necessidade de anestesia Elevada contagem de células	Efeitos adversos G-CSF Possibilidade de cateter venoso central Maior risco de DECH
Medula óssea	Menor incidência de DECH	Coleta sob anestesia Dificuldade de coleta se discrepância de peso entre receptor e doador Limitado número de células progenitoras
SCUP	Facilidade de coleta Sem risco para doador Disponibilidade imediata Baixo risco de doenças transmissíveis Aceitável compatibilidade parcial Custo?	Limitado número de células progenitoras Tempo de pega prolongado 5-15% falha de enxertia Doenças genéticas não identificadas

Gluckmann E et al. Br J Haematol 2011; 154; 441-7

1. Introdução

NMDP Transplants by Cell Source

Adult Recipients (Age 18 Years and Older)



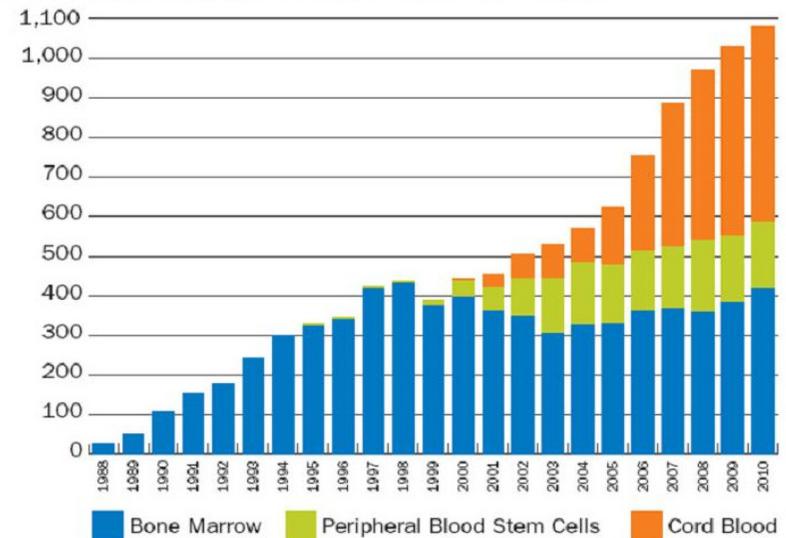
Source: National Marrow Donor Program FY 2010

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM®

Entrusted to operate the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program, including the Be The Match Registry®

NMDP Transplants by Cell Source

Pediatric Recipients (Age Younger Than 18 Years)



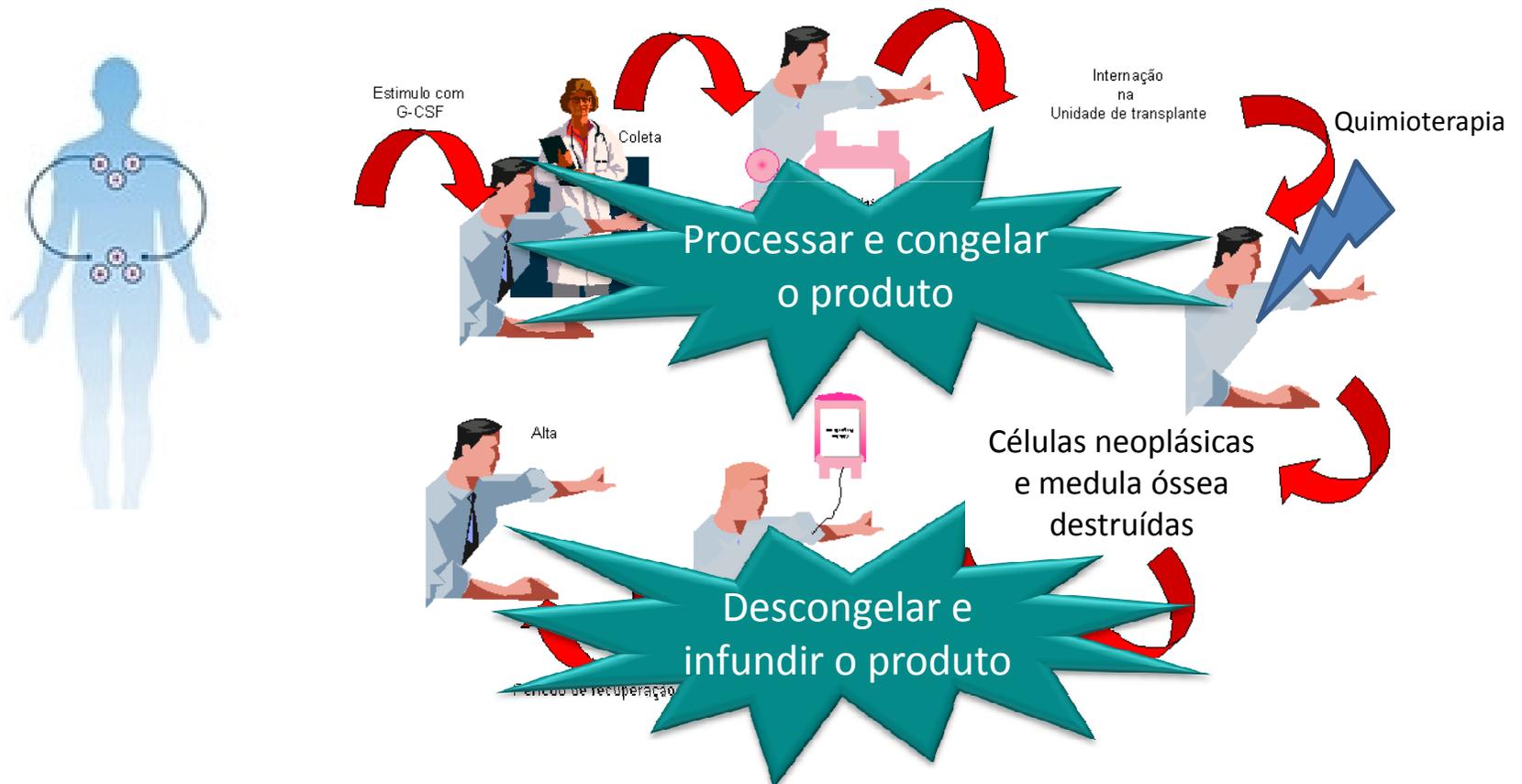
Source: National Marrow Donor Program FY 2010

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM®

Entrusted to operate the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program, including the Be The Match Registry®

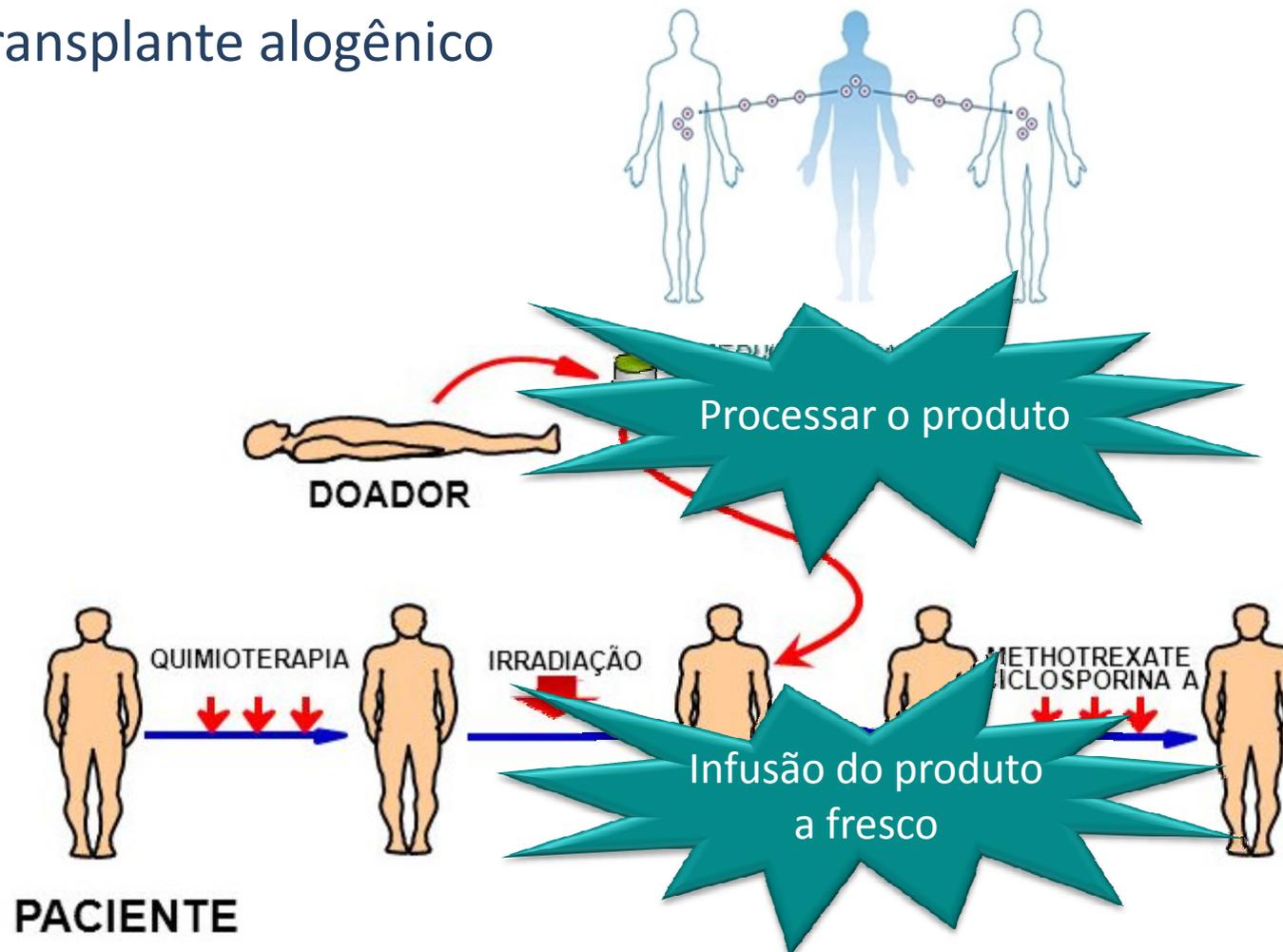
2. Tipos de transplante

■ Transplante autólogo



2. Tipos de transplante

■ Transplante alogênico



3. Processamento da célula-tronco: transplante autólogo

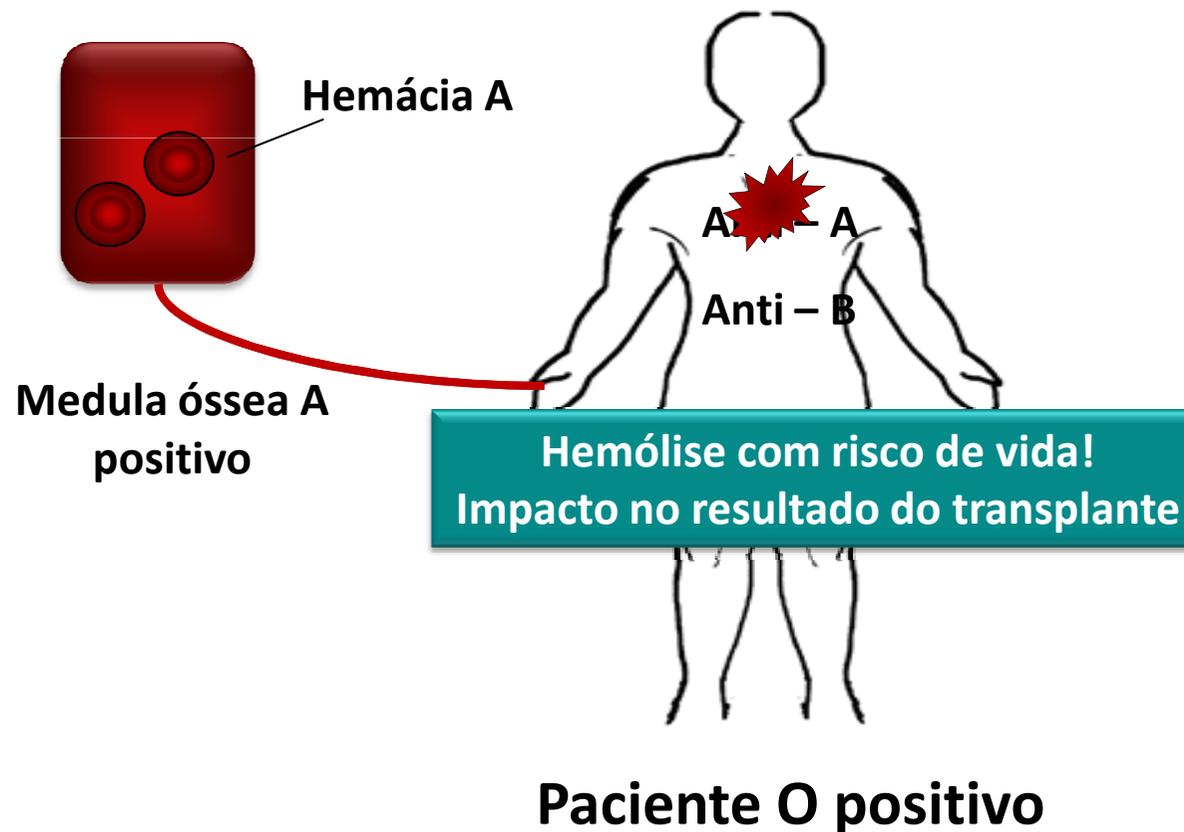
- Em geral a fonte de célula tronco é de sangue periférico
- Processamento para:
 - Redução do volume a ser congelado
 - Maior aproveitamento de espaço.
 - Menor consumo de insumos
 - Menor volume de crioprotetor a ser usado
 - Medula óssea
 - Processamento para redução de hemácias

3. Processamento da célula-tronco: transplante alogênico

- Proteção do receptor
 - Evitar complicações da incompatibilidade ABO.
 - Redução do volume nos receptores pequenos.
- Criopreservação
 - Situações raras

3. Processamento da célula-tronco: transplante alogênico

- Proteção do receptor
 - Evitar complicações da incompatibilidade ABO.



3. Processamento da célula-tronco: transplante alogênico

- Retirar plasma:

- Doador O e receptor A ou B ou AB

- Doador A e receptor AB ou B

- Doador B e receptor A ou AB

- Retirar hemácias:

- Doador AB e receptor A ou B ou O

- Doador A e receptor B ou AB ou O

- Doador B e receptor A, AB ou O

3. Processamento da célula-tronco: transplante alogênico

How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation?

Jennifer Daniel-Johnson and Joseph Schwartz

TABLE 1. Types of ABO incompatibility, potential adverse consequences, and recommended interventions

	Major	Minor	Bidirectional
Definition	<ul style="list-style-type: none"> Recipient isoagglutinins (anti-A, anti-B, anti-A,B) incompatible with donor RBCs 	<ul style="list-style-type: none"> Recipient RBCs incompatible with donor isoagglutinins. 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of both incompatibilities
Donor-recipient ABO pairs	<ul style="list-style-type: none"> Group A, B, and AB donor and Group O recipient Group AB donor and group A or B recipient 	<ul style="list-style-type: none"> Group O donor and group A, B, or AB recipient 	<ul style="list-style-type: none"> Group A donor and B recipient Group B donor and A recipient
Potential adverse consequences	<ul style="list-style-type: none"> Immediate hemolysis Delayed RBC engraftment PRCA 	<ul style="list-style-type: none"> Immediate hemolysis Passenger lymphocyte syndrome causing delayed hemolysis 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of potential adverse consequences seen with major and minor incompatibility
Recommended interventions	<ul style="list-style-type: none"> HBC reduction if >30 mL RBC and/or if recipient isoagglutinin titers >32 Transfuse ABO appropriate blood products 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma reduction Close clinical and laboratory observation, between Days +5 and 15 after HPC transplantation for hemolysis (e.g., Hb/Hct, LDH, bilirubin, hemoglobinemia) Transfuse ABO appropriate blood products 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of interventions used for major and minor incompatibility
Additional or alternate interventions that may be performed	<ul style="list-style-type: none"> Recipient's isoagglutinins removal before transplantation via TPE or immunoadsorption 	<ul style="list-style-type: none"> Replacement of recipient RBCs with donor type via RBC exchange (rarely), rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of interventions used for major and minor incompatibility

3. Processamento da célula-tronco: transplante alogênico

How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation?

Jennifer Daniel-Johnson and Joseph Schwartz

TABLE 1. Types of ABO incompatibility, potential adverse consequences, and recommended interventions

	Major	Minor	Bidirectional
Definition	<ul style="list-style-type: none"> Recipient isoagglutinins (anti-A, anti-B, anti-A,B) incompatible with donor RBCs 	<ul style="list-style-type: none"> Recipient RBCs incompatible with donor isoagglutinins. 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of both incompatibilities
Donor-recipient ABO pairs	<ul style="list-style-type: none"> Group A, B, and AB donor and Group O recipient Group AB donor and group A or B recipient 	<ul style="list-style-type: none"> Group O donor and group A, B, or AB recipient 	<ul style="list-style-type: none"> Group A donor and B recipient Group B donor and A recipient
Potential adverse consequences	<ul style="list-style-type: none"> Immediate hemolysis Delayed RBC engraftment PRCA 	<ul style="list-style-type: none"> Immediate hemolysis Passenger lymphocyte syndrome causing delayed hemolysis 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of potential adverse consequences seen with major and minor incompatibility
Recommended interventions	<ul style="list-style-type: none"> RBC reduction if >30 mL RBC and/or if recipient isoagglutinin titers >32 Transfuse ABO appropriate blood products 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma reduction Close clinical and laboratory observation, between Days +5 and 15 after HPC transplantation for hemolysis (e.g., Hb/Hct, LDH, bilirubin, hemoglobinemia) Transfuse ABO appropriate blood products 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of interventions used for major and minor incompatibility
Additional or alternate interventions that may be performed	<ul style="list-style-type: none"> Recipient's isoagglutinins removal before transplantation via TPE or immunoadsorption 	<ul style="list-style-type: none"> Replacement of recipient RBCs with donor type via RBC exchange (rarely), rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of interventions used for major and minor incompatibility

3. Processamento da célula-tronco: retirada de plasma

- Processo semi-automatizado
 - Centrifugação do produto
 - Retirada por extrator manual



3. Processamento da célula-tronco: retirada de hemácias

■ Método gravitacional

- Uso de hemossedimentante
- Processo demorado
- 6-8 horas
- Resultados variáveis



■ Método automatizado

- Uso de hemossedimentante
- Processo demorado
- 3-4 horas
- Resultados variáveis



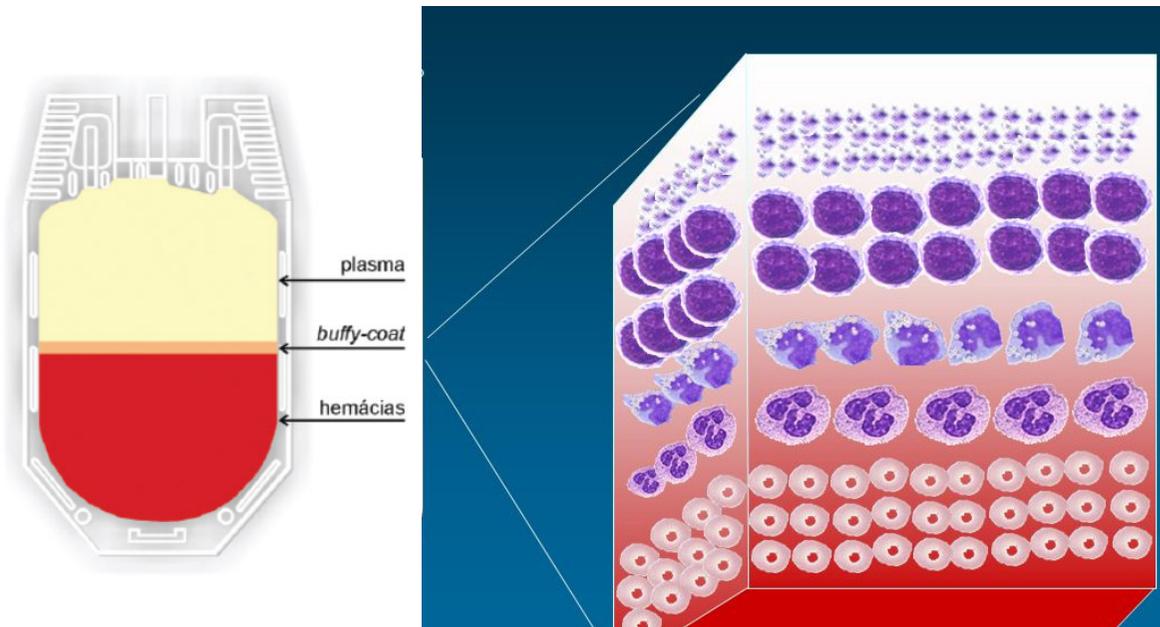
3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Recuperação celular

- Toda redução de volume pode levar a uma grande perda de células

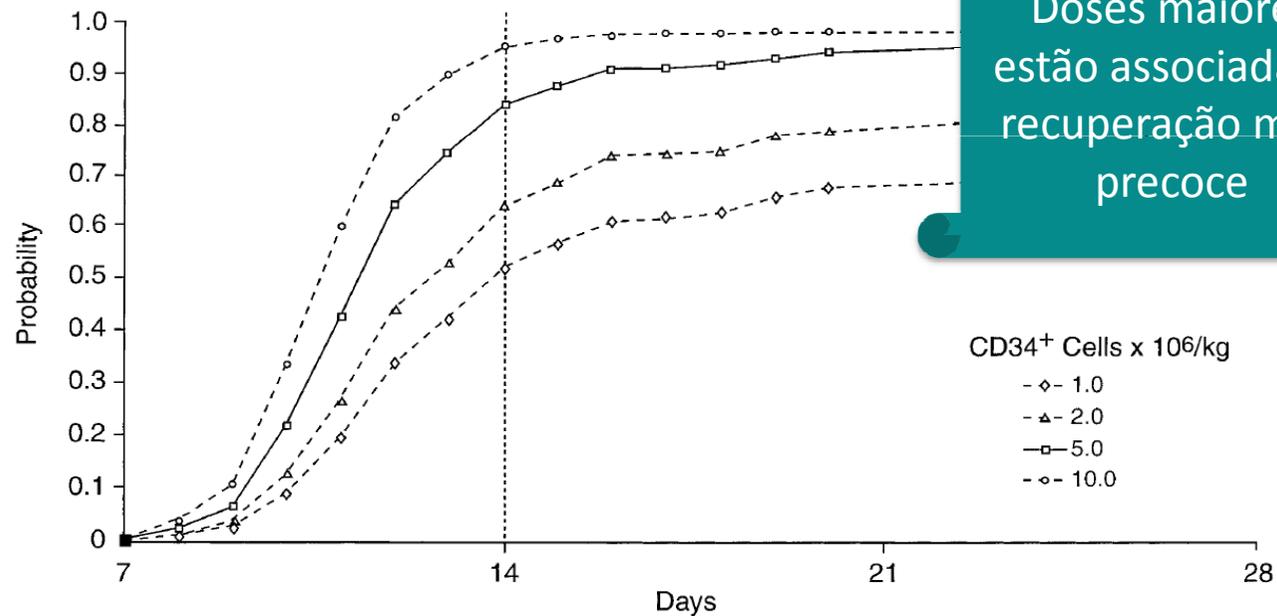
- Fatores associados a baixa recuperação

- Calibração de centrifugas



3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

■ Dose de células no transplante



Glaspy JA, et al. Blood. 1997;90(8):2939-2951.

3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Calibração de centrifugas e outros equipamentos para processamento
 - Periódica – manutenção preventiva
 - Mudança de local
 - Mudança de equipamento / atualização de software
- Método:
 - Centrifugação de produtos e avaliação da recuperação celular
 - Qual produto utilizar?
 - Realidade *versus* simulação

3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Insumos críticos

- Definir

- HIAE: Insumos que entram em contato com paciente ou produto e que possam comprometer a segurança do paciente ou qualidade do produto

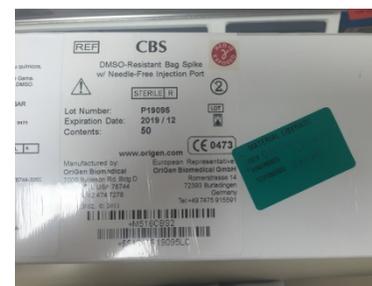
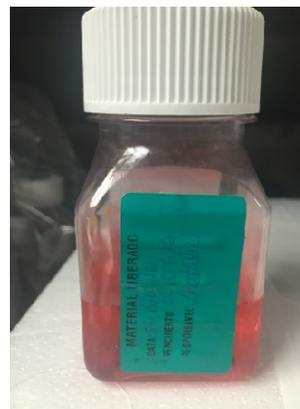
3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Insumos críticos

- Qualificar o insumo

- HIAE: insumos críticos recebidos recebem uma etiqueta amarela

- Após qualificação – etiqueta verde e autorizando uso



3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

Insumos críticos



Controle de Materiais - LTC

Material/Produto									
Fornecedor:					Dispensação:				
Data	Entrada				Saída				
	Quantidade	Lote	*Inspeção Visual	Validade	Reserva Número	Responsável	**Liberação Final	***Laudo de Análise	Quantidade
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									
__/__/__									

*Inspeção visual/validade – anotar OK para conforme e NÃO para inspeção_inapta.
 ** Liberação final – Apto: Produto liberado para uso em rotina / Inapto: Produto não liberado para uso em rotina – Abrir NC e solicitar devolução/troca do Produto.
 ***Laudo de Análise – Deixar em branco até o recebimento do Laudo ou Ok para laudo recebido.

3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Meta não atingida

- Definir

- HIAE:

- Recuperação celular >85% para aférese e >80% para medula

- Casos de incompatibilidade com redução de hemácias >70% de recuperação celular

3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos

- Treinamento da equipe
 - Definir periodicidade
 - Avaliar desempenho
 - HIAE:
 - Treinamento inicial
 - Avaliar capacitação anualmente
 - Acompanhar 3 procedimentos em cada método e resultado obtido

3. Processamento da célula-tronco: pontos críticos



Treinamento / Avaliação - LTC

Funcionário: _____ DRT: _____

Tipo de treinamento: () Treinamento Inicial () Retreinamento () Teste competência anual

CPH(SCUP)				
Conhecimento do procedimento				
Recepção e Análise Crítica do Material				
Processamento do Material				
Congelamento do material				
Descongelação do Material				
Teste de Viabilidade – Técnica de Tripan Blue - Prática				
Envio e Recepção de Produtos Externos				
Liberação de Unidades Quarentena / Final e Redome				
Descarte de Unidades				
Fornecimento de CPH para infusão interna				
Controle de Qualidade – CPH(SCUP)				
Período de Avaliação: de ___/___/___ a ___/___/___ Avaliador Responsável: _____				

() CPH, AFÉRESE () CPH, MEDULA () CPH, AFÉRESE CD34 enriquecido () MNC, AFÉRESE () MSC, MEDULA				
Conhecimento do procedimento				
Recepção e Análise Crítica do Material				
Processamento do Material				
Congelamento do material				
Descongelação do Material				
Envio e Recepção de Produtos Externos				
Liberação de Unidades				
Descarte de Unidades				
Fornecimento de CPH para infusão interna				
Controle de Qualidade CPH, MEDULA/CPH, AFÉRESE				
Período de Avaliação: de ___/___/___ a ___/___/___ Avaliador Responsável: _____				

*Legenda - NA (p/ F) – não aplicável para a função ou Não Aplicável no Momento

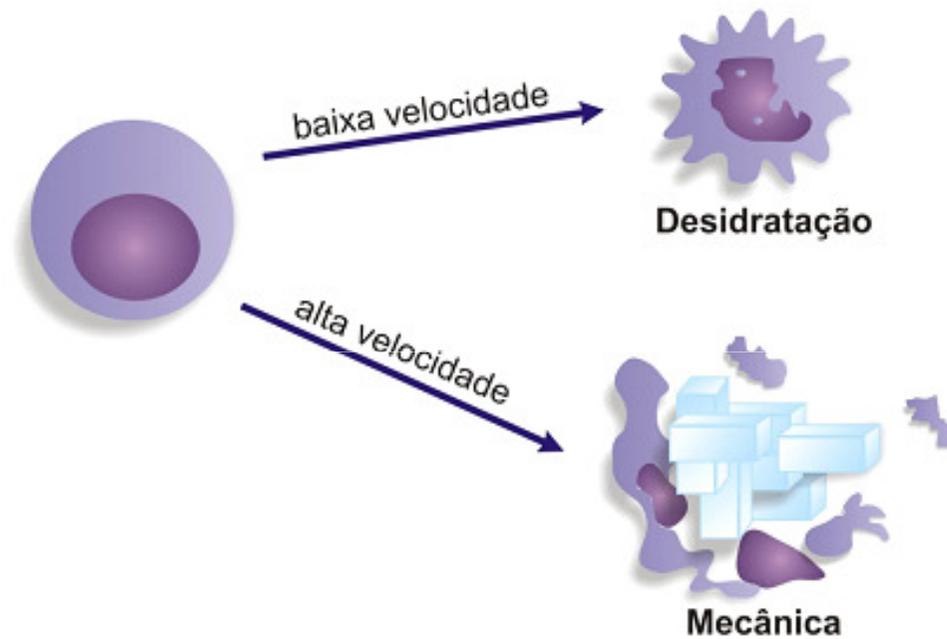
4. Criopreservação da célula-tronco: transplante autólogo

- Em geral o produto autólogo é criopreservado
- Criopreservação ideal
 - Mínima perda celular
 - Preserva a função das células

4. Criopreservação da célula-tronco: transplante alogênico

- Raramente o produto alogênico é criopreservado
- Necessário quando o componente for estocado por mais de 48 horas
- Protocolo de criopreservação semelhante ao autólogo

4. Criopreservação da célula-tronco



Tipos de lesão que podem ocorrer durante a criopreservação celular.

4. Criopreservação da célula-tronco

■ Princípios

- Diminuição da atividade da bomba de sódio
- Mudança de fase dos lipídios da membrana: interfere com a função de enzimas
- Precipitação de substâncias: alteração da composição das soluções e do seu pH
- O resfriamento rápido leva a lesão e morte celular por “choque térmico”

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

- Tipo de solução crioprotetora
 - Dimethyl sulfóxido (DMSO)
 - Rápida difusão para o interior da célula
 - Concentração de 5%-10%
 - Hydroxyethyl starch (HES)
 - extracelular
 - uso juntamente com DMSO
- Soluções para congelamento
 - DMSO 10%
 - DMSO 5% + HES 6%
 - Salina + proteína (albumina ou plasma)

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

■ Uso de crioprotetor

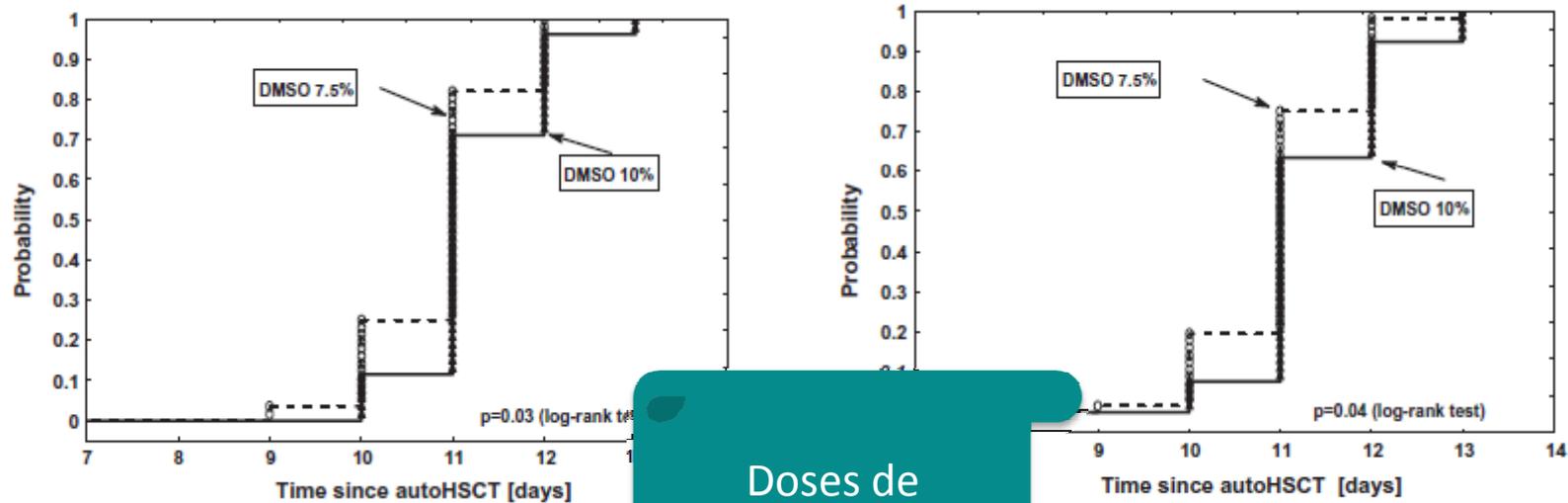


Fig. 1. Recovery of leukocytes $>1.0 \times 10^9/L$ after autologous transplantation of peripheral blood progenitor cells cryopreserved in either Me₂SO 10% or Me₂SO 7.5% (left) and recovery of leukocytes $>0.5 \times 10^9/L$ after autologous transplantation of peripheral blood progenitor cells cryopreserved in either Me₂SO 10% or Me₂SO 7.5% (right).

Doses de crioprotetor podem influenciar na recuperação pós transplante

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

■ Uso de crioprotetor

TABLE 2. Lymphoma patients autografted with PBPCs cryopreserved in 5 and 10 percent DMSO*

	5% DMSO	10% DMSO	p Value
Patient characteristics			
Number of patients	23	22	
Age (years)	50 (15-64)	46 (16-61)	NS
Percentage of patients older than 60 years	23.9	11.3	NS
Percentage female	52.2	45.5	NS
Number of apheresis sessions needed	1 (1-3)	1 (1-3)	NS
Percentage of patients who had relapsed disease	12	13.6	NS
Storage time in days between harvest and autograft infusion		10 (2-131)	NS
Number of chemotherapy cycles before high-dose therapy		6 (2-18)	NS
Characteristics of autografts			
Total number of infused CD34+ cells × 10 ⁶ /kg		8 (2.6-9.7)	NS
CD34+ cell viability (%)		4 (42-99)	0.001
Engraftment data†			
Neutrophil count of at least 0.5 × 10 ⁹ /L (in days)		2 (9-20)	NS
PLT count of at least 20 × 10 ⁹ /L (in days)		1 (8-19)	NS
PLT count of at least 50 × 10 ⁹ /L (in days)		4 (12-20)	NS
Absolute peripheral blood lymphocyte count (ALC) at the time of neutrophil engraftment		1 (0.0-0.9)	NS
Percentage of patients with ALC ≥ 0.5 × 10 ⁹ /L		65	NS
Median ALC at day 15 (×10 ⁹ /L)		5 (0.2-1.4)	NS
Transfusion requirements and duration of hospitalization			
Number of PLT transfusions		5 (1-15)	NS
Number of RBC transfusions		4 (2-8)	NS
Number of days of hospital stay after autograft infusion	19 (13-39)	18 (13-25)	NS

* Data shown are median (range).
 † p Values for engraftment data, transfusion requirements, and duration of hospitalization are calculated by linear univariate analysis with total CD34+ cell as a covariate.
 NS = not significant.

Importante a validação do método de congelamento e a recuperação celular

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

■ Concentração de células nucleadas

Table 3. Comparison of Simultaneous Freezing at Differing Cell Concentrations on Cryopreservation of BM or PBSC

UPN*	Cell Concentration (× 10 ⁶ mL)		Postthaw Mononuclear Cell Viability (%)		Recovery of (%)							
	Bag 1	Bag 2	Bag 1	Bag 2	Nucleated Cells		CFU-GM		BFU-E		CD34 ⁺ Cells	
					Bag 1	Bag 2	Bag 1	Bag 2	Bag 1	Bag 2	Bag 1	Bag 2
7043	6.28	3.14	90.6	90.8	34.9	37.1	5.8	5.7	9.7	9.2	15.1	14.7
7055	0.74	0.37	91.1	87.8	92.4	86.5	27.7	20.9	21.0	19.6	179.9	113.5
7117	0.88	0.44	91.9	91.7	71.8	74.5	50.9	67.6	62.3	76.9	ND	ND
7206	5.54	2.77	ND	ND	73.0	106.7	4.8	12.2	13.3	24.5	ND	ND
7281	4.68	2.52	ND	ND	68.2	62.6	95.2	31.0	38.4	26.1	ND	ND
7296	6.67	3.33	94.2	80.5	75.2	65.3	34.8	58.7	37.7	38.0	68.4	81.1
7316	13.60	6.80	61.4	93.0	36.9	42.8	180.3	196.4	18.0	18.0	18.0	18.0
7336	4.79	2.39	86.8	83.9	81.0	90.0	59.1	59.5	59.1	59.5	59.1	59.5
7341	7.06	3.53	91.6	92.8	68.7	76.4	17.7	40.9	17.7	40.9	17.7	40.9
7376	4.65	2.33	91.8	93.2	97.6	91.3	37.6	36.6	37.6	36.6	37.6	36.6
7262	6.68	0.89	99.4	99.4	91.9	91.1	43.2	46.0	43.2	46.0	43.2	46.0
7364	6.07	0.26	98.3	98.8	89.0	97.9	48.0	78.3	48.0	78.3	48.0	78.3
7883	7.70	0.39	98.0	97.8	90.1	89.7	5.1	14.5	5.1	14.5	5.1	14.5
7902	6.05	0.67	99.1	98.9	66.0	88.7	32.9	46.6	32.9	46.6	32.9	46.6
7923	2.15	0.37	98.6	98.3	104.3	106.8	77.5	69.7	77.5	69.7	77.5	69.7
Mean	—	—	91.8	90.5	76.1	80.0	48.0	52.3	48.0	52.3	48.0	52.3
SD	—	—	9.6	9.8	19.4	20.0	43.3	44.1	43.3	44.1	43.3	44.1
P	—	—	.92	.25	.11							

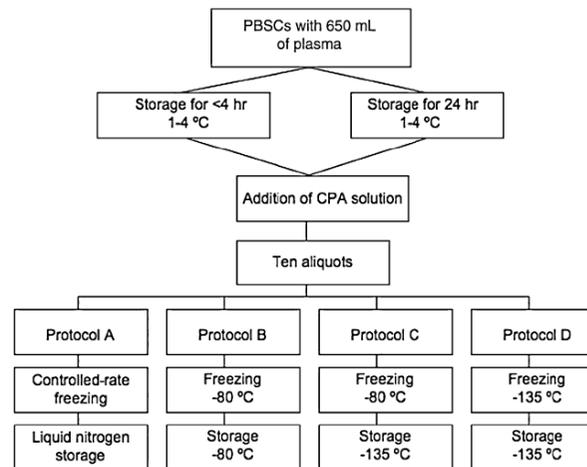
Abbreviations: ND, no data; SD, standard deviation.

* BM (UPNs 7043, 7055, and 7117) or PBSCs (all other patients) were cryopreserved at two different cell concentrations. After thawing, mononuclear cell viability and the recoveries of nucleated cells, viable CD34⁺ cells, and hematopoietic progenitors (quantity after thawing/quantity before freezing × 100) were determined. Statistical evaluation of differences between bags 1 and 2 was performed using Wilcoxon signed-rank test.

Avaliar a
concentração
celular e a
recuperação de
células pós
congelamento

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

■ Armazenamento pré-criopreservação



Menor tempo de estocagem com melhor recuperação das células progenitoras

TABLE 2. Influence of liquid storage (4 or 24 hr at 1-6°C) before cryopreservation on postthaw TNC viability, CD34+ cells, and CFU content after 2 months in storage for all of the protocols tested*

Cryopreservation	TNCs × 10 ⁶ mL†		CD34+ cells × 10 ⁶ /mL		Viability (%)		CFUs	
	4	24	4	24	4	24	4	24
Protocol A	20.0 (4.7)	18.4 (6.5)	0.19 (0.13)	0.23 (0.17)	98.5 (2.0)	97.0 (3.1)	20.8 (14.3)	32.6 (19.8)
Protocol B	20.5 (6.3)	15.9 (7.0)	0.31 (0.16)	0.32 (0.18)	94.1 (4.5)	92.1 (4.5)	22.8 (15.9)	32.2 (18.8)
Protocol C	18.8 (4.4)	16.2 (6.9)	0.31 (0.09)	0.35 (0.18)	92.4 (9.5)	94.0 (3.1)	29.7 (21.2)	40.1 (24.0)
Protocol D	21.5 (5.2)	17.3 (5.2)	0.36 (0.13)	0.35 (0.14)	95.9 (4.4)	93.8 (4.8)	45.0 (39.5)	43.7 (27.1)
p Value for protocols	0.049		0.002		0.016		0.020	

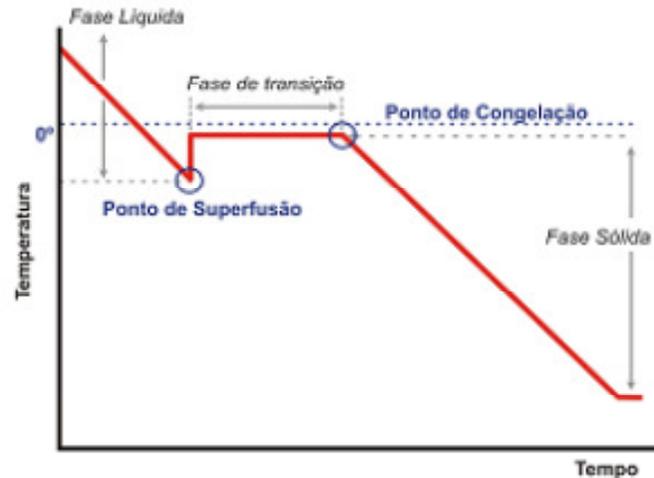
* Data are reported as mean (SD).

† Only TNCs × 10⁶ mL was significant for duration of liquid storage (p = 0.002).

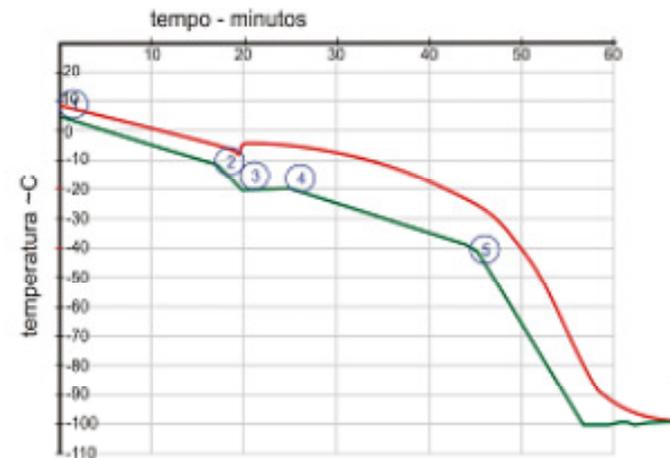
4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

- Velocidade de congelamento da temperatura para congelamento
 - Decaimento programado de temperatura
 - DMSO 10%
 - DMSO 5% + Starch 6%
 - Sem decaimento programado de temperatura
 - DMSO 5% + Starch 6%

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos



Fases do processo



Curva de congelamento

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

TABLE 2. Early HR and clinical course of patients transplanted with PBPCs cryopreserved with CRF (Group A) and URF (Group B)

	CRF (Group A) median (range)	URF (Group B) median (range)	p
HR			
Days to ANC > $0.5 \times 10^9/L$	10 (8-14)	11 (7-22)	0.0004
Days to platelets > $20 \times 10^9/L$	12 (8-37)	13 (8-39)	0.02
Days to platelets > $50 \times 10^9/L$	15 (9-51)	18 (10-95)	0.0001
Days to platelets > $150 \times 10^9/L$	22 (10-90)	25 (12-116)	0.22
Clinical course			
Days on ANC < $0.1 \times 10^9/L$	5 (2-10)	6 (0-18)	0.01
Days on ANC < $0.5 \times 10^9/L$	7 (3-13)	8 (2-20)	0.12
Febrile days (>38°C)	2 (0-16)	2 (0-29)	0.46
Days on antibiotics	7 (0-24)	7 (0-63)	0.83
Units of RBCs transfused	3 (0-13)	2 (0-11)	0.08
Units of platelets transfused	2 (0-10)	2 (0-14)	0.31
Days of hospitalization from Day 0	15 (10-37)	15 (6-61)	0.56
Total days of hospitalization	21 (12-43)	23 (14-74)	0.09

TRANSFUSION 2003;43:42-49.

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

- Equipamentos para criopreservação
 - Freezer
 - Tanques de nitrogênio
 - Controles de temperatura



4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

- Equipamentos para criopreservação
 - Congeladora programada
 - Validação adequada
 - Acompanhamento de performance - indicador

4. Criopreservação da célula-tronco: pontos críticos

- Manutenção da capacidade proliferativa

- Ensaios de cultura *versus* testes por citometria de fluxo

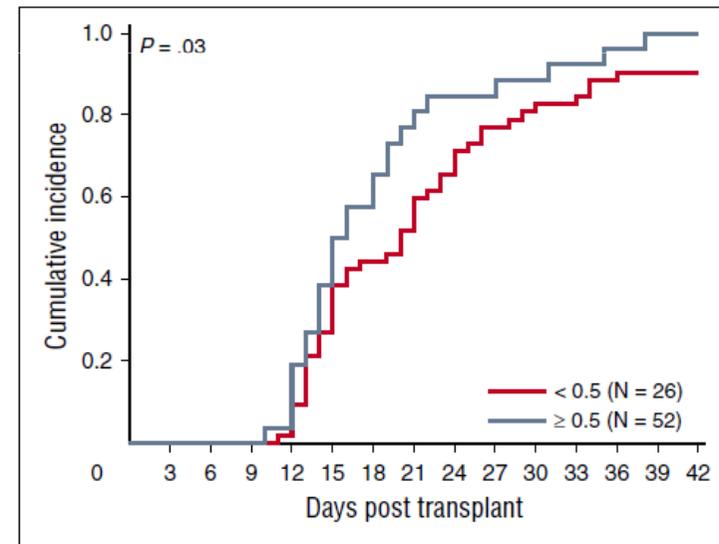
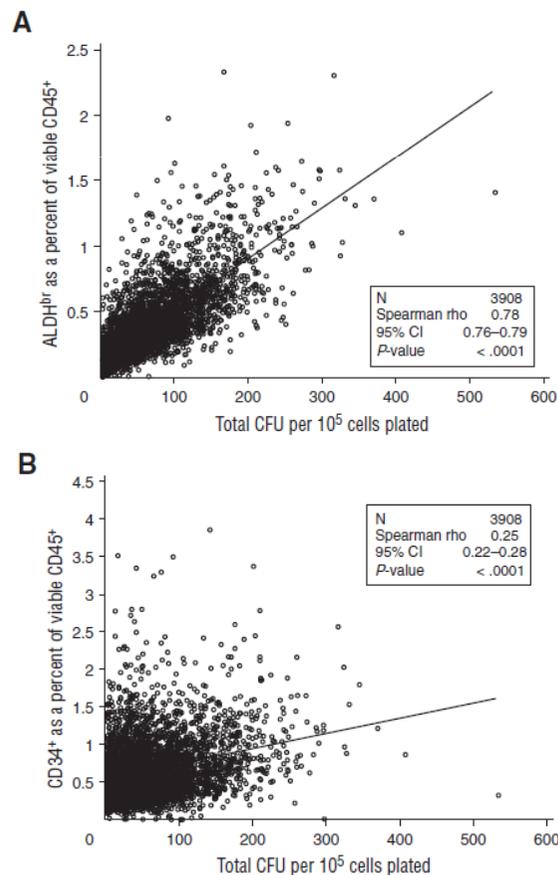


Figure 7. ALDH^{br} impact on engraftment. Impact of ALDH^{br} measured on segments during CT on engraftment of the corresponding unit. Probability plots are shown for the units with an ALDH^{br} >0.5% of viable CD45⁺ or the units with an ALDH^{br} <0.5% of viable CD45⁺ in reaching an absolute neutrophil count of 500/ μ L. N = 78.

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

■ Validação

■ Evidência documentada que atesta que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade

■ O que deve ser validado?

■ Todo processo que seja crítico e tenha impacto na segurança do produto ou paciente

■ Deve ser realizada para cada metodologia de processamento e criopreservação

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Plano mestre de validação
 - Selecionar equipe para sua realização
 - Treinada e qualificada para a atividade
 - Cronograma de execução da validação
 - Qualificação dos equipamentos utilizados na validação com relatórios
 - Qualificação Desenho
 - Qualificação de Instalação
 - Qualificação de Operação
 - Qualificação de Performance ou Desempenho

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Plano mestre de validação
 - Qualificação dos insumos
 - Procedimentos operacionais padrão relacionados
 - Especificação do produto avaliado
 - Métodos de análise validados
 - Critérios de aceitação

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

Revalidação do processamento de CPH, aférese

Período do estudo (fase prática dos ensaios): 01/01/2016 a 01/05/2016

Objetivo:

Reavaliar o procedimento para processamento de células progenitoras colhidas por aférese, que foram submetidas a criopreservação.

Avaliar a recuperação celular pós-processamento, a viabilidade das células, esterilidade e sua capacidade de enxertia no transplante de medula óssea.

Critérios de aceitabilidade:

1. Produtos pós-processamento devem apresentar recuperação celular $\geq 85\%$
2. Produtos pós-processamento devem apresentar viabilidade celular por método de citometria de fluxo $\geq 75\%$
3. Produtos pós-processamento devem apresentar resultado de cultura microbiológica negativa
4. Produtos infundidos devem apresentar pega plaquetária e granulocítica em até 25 dias.

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

Revalidação do processamento de CPH, aférese

Período do estudo (fase prática dos ensaios): 01/01/2016 a 01/05/2016

Equipamentos:

1. Centrífuga Silenta® - HEMO 2026
2. Contador automatizado – cobas / horiba® - HEMO 1756
3. Fluxo laminar – HEMO 0825
4. Conexão estéril – TSCD – HEMO 0841
5. Balança – HEMO 0987
6. Seladora – HEMO 0487

Anexo as qualificações dos equipamentos aqui discriminados.

Materiais:

1. Canula Fenwall Lote 6D894832– Validade 06/2017
2. Seringa 3 ml – BD – Lote 4160210 – validade 07/2019
3. Seringa 10 ml – BD – Lote 4287165 – Validade 11/2019
4. Swab Biosoma – Lote LM014814 – validade 06/2019
5. Lamina TSCD – Lote SC140108 – Validade 12/2050
6. Bolsa de transferência Fresenius –Lote 714109CA60 – validade 082017
7. Batoque Sarsdet – Lote 4082701 – Validade 07/2017
8. Hep lock Centro Paulista - Lote F12011401 – Validade 11/2016
9. Frasco de cultura – Lote 4198664 – Validade 05/2017

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

Revalidação do processamento de CPH, aférese

Metodologia e metodologia de análise:

Após a coleta do produto de células progenitoras por aférese o produto será processado em até 24 horas. O produto deverá ser transportado em temperatura ambiente e após mantido sob refrigeração, conforme procedimento PR.TEC.745 – Transporte de produtos de terapia celular.

Será coletada uma amostra de cada bolsa antes do procedimento para análise de contagem total de leucócitos, contagem de célula CD34 positiva, viabilidade celular e cultura microbiológica – 2 mls, divididos em 1 mls para contagem celular e 1 ml para cultura, permitindo assim o cálculo de recuperação celular, viabilidade e esterilidade após processamento.

A bolsa será então processada de acordo com procedimento PR.TEC.274 – Recepção e processamento de CPH, aférese e CPH, medula para congelamento não programado. O produto final terá nova amostra colhida para efetuar os seguintes exames: contagem total de leucócitos, contagem de célula CD34 positiva, viabilidade celular e cultura microbiológica.

O Cálculo de recuperação celular será feito através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Contagem final de células nucleadas} \times 100}{\text{Contagem inicial de células nucleadas}} = \text{recuperação celular \%}$$

Todas as análises serão realizadas no laboratório clínico do HIAE em equipamentos validados e aprovados em testes de proficiência, conforme resultado anexo

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Que produto validar?
 - Validação inicial *versus* revalidação
 - Produto muitas vezes sem possibilidade de nova coleta sem risco para doador
 - Aférese – risco da mobilização, necessidade de acesso venoso
 - Medula óssea – limite de volume a ser coletado (20 ml/kg do doador). Nova coleta após 30 dias
 - Cordão umbilical – ausência de risco ao doador, porém uso em validação leva ao desprezo do produto

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Que produto validar?
 - Validação com produto similar – sangue de cordão umbilical ou sangue total
 - Uso de produtos de descarte
 - Realidade *versus* simulação
 - Validação em uso
 - Respaldo da literatura para uso

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Toda validação deve:
 - Ter um plano previamente estabelecido, incluindo as condições que serão validadas
 - Critérios de aceitação
 - Apresentação dos resultados – laudos de análise
 - Análise crítica dos resultados

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Toda validação deve:
 - Revisão do documento e aprovação
 - Quem aprova a validação?
 - Diretor do serviço
 - Sugerida avaliação pelo sistema de gestão da qualidade

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Ponderar pontos críticos do seu processo
 - Sempre que possível considerar revalidar etapas críticas:
 - Etiquetas utilizadas nas bolsas criopreservadas
 - Efeito da cola das etiquetas no produto congelado
 - Qualificação do insumo
 - Aderência adequada da etiqueta
 - Impressão adequada, sem perda de informação

5. Criando um modelo de validação para células-tronco

- Quando revalidar?
 - Mudança de procedimento
 - Mudança de equipamento
 - Sugestão de acompanhamento de indicadores
 - Sugestão de revalidação periódica:
 - HIAE: A cada 2 anos

6. Exemplos de validação



Protocolo de Validação

1 - Título: Revalidação do Processamento de CPH, AFÉRESE.

2 - Proposta: Analisar o produto CPH, AFÉRESE pós processamento, congelamento, armazenamento e infusão.

3 - Descrição: As bolsas de CPH, AFÉRESE serão analisadas quanto à recuperação celular pós-processamento, esterilidade, viabilidade celular pós processamento, viabilidade celular pós-congelamento (para as unidades descongeladas a beira leito) e data de pega granulocítica e plaquetária.

4 - Planejamento: Realizar o processamento de 06 unidades de CPH, AFÉRESE de acordo com os procedimentos PR.TEC.748, PR.TEC.480, PR.TEC. 949 e analisar:

- Recuperação celular pós-processamento
- Viabilidade celular pós-processamento, pós-congelamento, se aplicável.
- Cultura bacteriológica.
- Pega granulocítica e plaquetária.

As seguintes unidades foram utilizadas para revalidação:

B300115285942, B300116296591, B300116297000, B300116297043, B300116297132 e B300116297607.

5 - Critérios de aceitação: As unidades deverão apresentar os seguintes resultados:

Os produtos analisados pós-processamento devem apresentar recuperação celular $\geq 85\%$.

Após o congelamento as unidades analisadas devem apresentar viabilidade Celular $\geq 75\%$ para congelamento não programado (freezer mecânico) e para congelamento programado (nitrogênio líquido).

As amostras devem apresentar cultura bacteriológica negativa

Os produtos infundidos devem apresentar pega granulocítica e plaquetária.

6. Exemplos de validação

6 - Análises:									
N° da bolsa	Processamento	TCN x 10 ⁶ inicial	TCN x 10 ⁶ final	Recup. (%)	Viab. pós-proces. (CF)	Viab. pós-cong (CF)	Cultura	Infusão	Pega granulocítica/ plaquetária
B300115285942 (Freezer)	02/06/2016	38.732,64	40.010,52	100%	99,3%	95,8%	Negativa	12/06/2015	Sim
B300116296591 (Nitrogênio Líquido)	01/01/2016	81.653,22	77.490,00	95%	96,5%	N.A.	Negativa	01/01/2016	Sim
B300116297000 (Nitrogênio Líquido)	12/01/2016	74.707,83	73.666,17	99%	99,6%	97,8%	Negativa	20/01/2016	Sim
B300116297043 (Nitrogênio Líquido)	13/01/2016	62.193,54	59.138,76	95%	99,1%	99,7%	Negativa	29/01/2016	Sim
B300116297132 (Nitrogênio Líquido)	15/01/2016	97.296,90	93.135,60	96%	98,9%	N.A.	Negativa	N.A.	N.A.
B300116297607 (Nitrogênio Líquido)	28/01/2016	79.129,90	79.719,4	100%	99,1%	97,4%	Negativa	18/02/2016	Sim

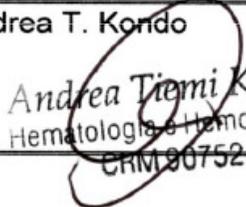
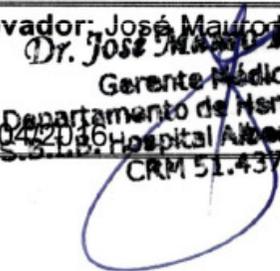
Todas as amostras analisadas pós-processamento, apresentaram resultados de recuperação \geq que 85%.
 Todas as unidades apresentaram viabilidade celular \geq 75% pós-congelamento não programado e pós congelamento programado (nitrogênio líquido).
 Todas as unidades apresentaram cultura negativa.
 Todas as unidades infundidas apresentaram pega granulocítica e plaquetária.

7 - Recomendações: Aprovado para uso em rotina

8 - Frequência: Não aplicável

9 - Referências: AABB - Standards for Blood Bank and Transfusion Services - 30th Edition, 2016. CAP - Laboratory Accreditation Manual - 2015 Edition. Ministério da Saúde – Portaria 158 – 5 de Fevereiro de 2016 - Regulamento técnico de procedimentos
--

6. Exemplos de validação

10- Anexo: Cópia das folhas de trabalho das unidades utilizadas nesta validação.		
11 - Elaborador: Natalia C. Silva  Data: 22/04/2016	11 - Elaborador: Denise Cristine de Oliveira <i>plac.</i> Data: 22/04/2016	11 - Elaborador: Kelen C. Alvarez Coordenadora Técnica - CRMB 5439 Depart. Hemoterapia e Terapia Celular S.B.I.B. Hospital Albert Einstein  Data: 22/04/2016
12 - Verificador: Andrea T. Kondo  Andrea Tiemi Kondo Hematologia e Hemoterapia CRM 90752 Data: 25/04/2016	13 - Aprovador: José Mauro Kutner  Dr. José Mauro Kutner Gerente Médico Departamento de Hemoterapia S.B.I.B. Hospital Albert Einstein CRM 51.437 Data: 25/04/2016	

6. Exemplos de validação


ALBERT EINSTEIN
 HOSPITAL ISRAELITTA
 HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Recepção e Processamento de CPH, MEDULA ou CPH, AFÉRESE para Infusão à Fresco

Resultados:

Teste Viabilidade TB	Células Analisadas: <u>200</u>	% Células Viáveis: <u>99,0</u>	Responsável: <u>Luane</u>
Total Cél. Nucleadas x10 ⁶ /Kg: <u>4,56</u>	LMN: <u>28,5</u>	%	Ht Inicial <u>25,7</u> %
CD34+ Pós: <u>1,22</u>	%	Cél. CD34+: <u>5,56</u>	x10 ⁶ /Kg Ht Final <u>60,35</u> %
CD3 Pós: <u>11,95</u>	%	CD3: <u>5,45</u>	x10 ⁶ /Kg Plaq Inicial: <u>67</u> /10 ⁶ /uL
Total de Hemácias: <u>7,04</u> mL/Kg	Teste Viabilidade CF <u>98,3</u>	%	Co. Na

Limpeza dos Equipamentos Utilizados no Procedimento: Luane Data 06/05/15 Hora: 10 h 15'

Culturas Pré:	Aeróbica/Anaeróbica: <u>Neg</u>	Fungos: <u>Neg</u>	Ass: <u>Luane</u>
Culturas Pós:	Aeróbica/Anaeróbica: <u>Neg</u>	Fungos: <u>Neg</u>	Ass: <u>Luane</u>
Repetição	Aeróbica/Anaeróbica: <u>Neg</u>	Fungos: <u>Neg</u>	Ass: <u>Luane</u>

Batoques em freezer: Número: 01 Caixa: 366 Fileira: 06

Resp Técnico: Luane / PCA Data 06/05/15 Rechecagem contagens PCA Data 07/05/15

Rechecagem da Rotulagem PCA Data 06/05/15 Rechecagem da FT: PCA Data 02/05/15

Liberação p/ Infusão com resultados em andamento	Teste(s) em Andamento: <u>Luane</u>	Resp. Médico pela liberação: <u>Carla Fiem Romão</u> Hematologia e Hemoterapia CRM 90752
---	-------------------------------------	---

Se aplicável: Diluição Over Night: _____ mL's () Voluven () SF + Albumina. Adicionado por _____ as _____ hrs.

Resultado Final enviado por e-mail ao médico sig médica por Denise - 06/05/15 as 15:55 hrs.

Descongelamento de Batoques	Data / Motivo	Data / Motivo
-----------------------------	---------------	---------------

Obs: $MO1 = 35,81 \times 10^6 \rightarrow \text{volume } 383 \text{ ml} = 13.919,23$
 $MO2 = 42,81 \times 10^6 - \text{volume } 329 \text{ ml} = 14.512,59$

6. Exemplos de validação



Protocolo de Validação

1 - Título:

Revalidação do container - Dry Shipper HEMO -1099.

2 - Proposta:

Revalidar o container de transporte - Dry Shipper HEMO-1099.

3 - Descrição:

Container para transporte de materiais biológicos - Dry Shipper HEMO-1099.

4 - Planejamento:

Etapa 1: Solicitar ao setor da gasoterapia o preenchimento do dry shipper com nitrogênio líquido. Aguardar aproximadamente 12 horas para a absorção do mesmo. Após este período, esgotar o restante do líquido. Colocar, dentro do dry shipper, o cânister com a unidade protegendo com isopor. Colocar o equipamento teste HEMO-2248 para a medição da temperatura. Realizar o monitoramento por no mínimo 10 dias na posição vertical. Retirar o termômetro digital TESTO e analisar as leituras durante o período determinado através do programa do termômetro utilizado.

Etapa 2: Solicitar ao setor da gasoterapia o preenchimento do dry shipper com nitrogênio líquido. Aguardar aproximadamente 12 horas para a absorção do mesmo. Após este período, esgotar o restante do líquido. Colocar, dentro do dry shipper, o cânister com a unidade protegendo com isopor. Colocar o equipamento teste HEMO-2248 para a medição da temperatura. Realizar o monitoramento por pelo menos 48 horas com o container na posição horizontal. Retirar o termômetro digital TESTO e analisar as leituras durante o período determinado através do programa do termômetro utilizado.

5 - Critérios de aceitação:

Manter temperatura ≤ -150 °C por no mínimo 4 dias na posição vertical.

6. Exemplos de validação

6 - Análises:

O Dry Shipper Hemo-1099 permaneceu por 10 dias com a temperatura dentro do aceitável em posição vertical, já na posição horizontal a temperatura ideal permaneceu por 4 dias e 5 horas.

7 - Recomendações:

Equipamento aprovado para transporte por até 10 dias na posição vertical, caso o equipamento seja tombado a estabilidade da unidade será de apenas 4 dias.

8 - Frequência: Anual

9 - Referências:

Procedimento: Validação de Processos, Produtos e Equipamentos – PR.TEC.1240.
FACT-JACIE Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Manual - Sixth Edition, 2015.
NetCord-FACT Cord Blood Accreditation Manual – Fifth Edition, 2013.

10- Anexos:

Gráfico de registro de temperatura do termômetro digital TESTO.

11 - Elaborador: Natalia C. da Silva

Natalia C. da Silva

Data: 25/04/2016

11 - Elaborador: Denise C. O. Castellar

Denise C. O. Castellar

Data: 25/04/2016

11 - Elaborador: Kelen C. Alvarez e Almeida
Kelen C. Alvarez e Almeida
Coordenadora Técnica - CRM 51.439
Departamento de Hemoterapia e Terapia Celular
S.B.T.B. Hospital Albert Einstein

Data: 25/04/2016

12 - Verificador: Andrea T. Kondo

Data: 26/04/2016

Andrea T. Kondo
Hematologia e Hemoterapia
CRM 90752

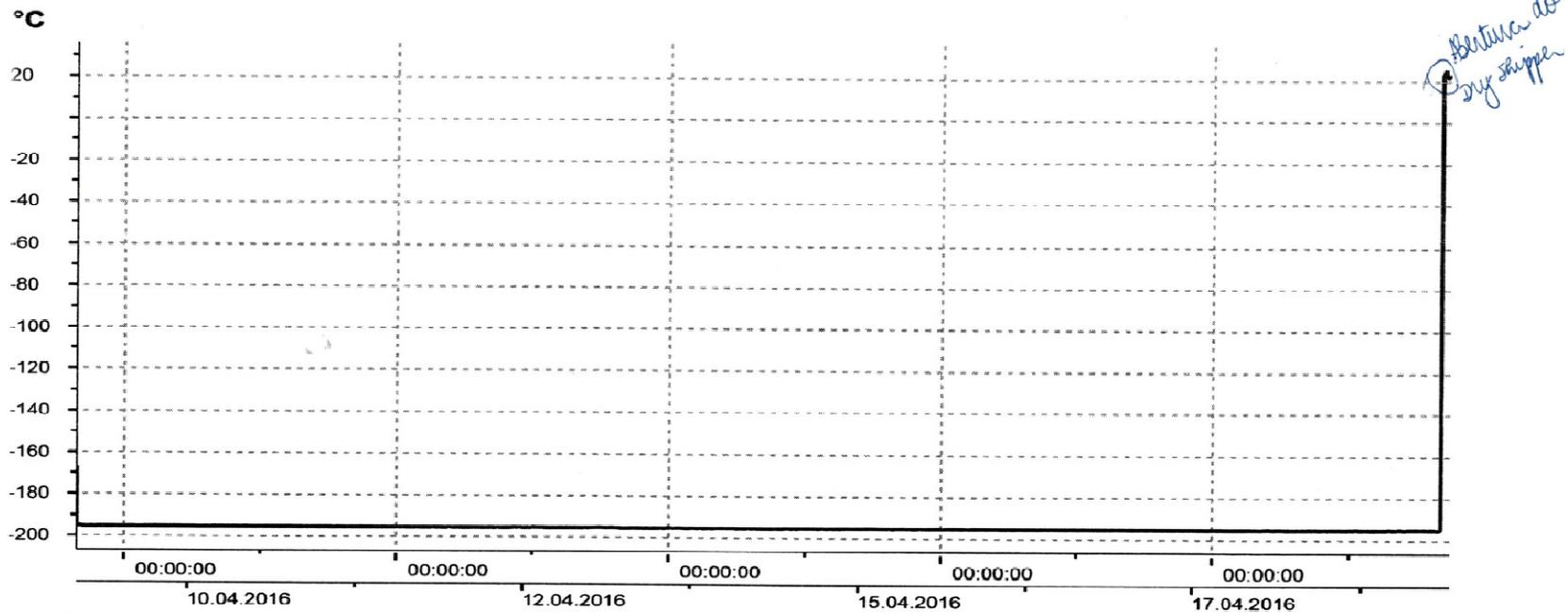
13 - Aprovador: José Magalhães Júnior

Data: 26/04/2016

José Magalhães Júnior
Gerente Médico
Departamento de Hemoterapia
S.B.T.B. Hospital Albert Einstein
CRM 51.437

6. Exemplos de validação

Nome do aparelho:		19/04/2016 17:48:29			Página	1/1
Tempo de início: 09/04/2016 15:37:31		Mínimo	Máximo	Valor médio	Valores limite	
Tempo de fim: 19/04/2016 17:46:31	1 [°C]	-195,50	25,30	-193,87	-200,0/400,0	
Canais de medição: 1						
Valores de medição: 14530						
C1: SN 40705931						



6. Exemplos de validação



Protocolo de Validação

1 - Título: Validação da centrífuga Silenta – HEMO 2206.

2 - Proposta:

Validar a centrífuga Silenta – HEMO 2206 através do processamento e análise dos resultados de unidades de CPH.

3 - Descrição:

Realizar o processamento de 5 unidades de CPH.

4 - Planejamento:

Realizar o processamento de 5 unidades de CPH, conforme procedimentos e analisar os seguintes parâmetros:

- recuperação celular
- viabilidade celular por citometria de fluxo.

5 - Critérios de aceitação:

As unidades deverão apresentar os seguintes resultados pós processamento:

100% das análises devem apresentar viabilidade celular por citometria de fluxo $\geq 85\%$.

100% das análises devem apresentar recuperação celular $\geq 85\%$ (CPH, AFÉRESE) e $\geq 80\%$ (CPH, MEDULA)

Qual o tamanho da amostra adequado?



6. Exemplos de validação


ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Protocolo de Validação

1 - Título: Revalidação do processamento de CPH, MEDULA.
2 - Proposta: Analisar o produto CPH, MEDULA em seu processamento, congelamento, armazenamento e infusão.
3 - Descrição: As bolsas de CPH, MEDULA serão analisadas quanto à recuperação celular pós-processamento, viabilidade celular para as infusões à fresco, viabilidade celular pós-congelamento para infusão, e data de descongeladas a beira leito e data de pega granulocítica e plaquetária.
4 - Planejamento: Realizar o processamento de 5 unidades de CPH, MEDULA de acordo com os procedimentos. PR. TEC.480. PR TEC.949 e analisar: - Recuperação celular pós-processamento - Viabilidade celular pós-processamento e pós-congelamento, se aplicável. - Cultura bacteriológica. - Pega granulocítica e plaquetária. As seguintes unidades foram utilizadas para revalidação: B300115284813, B300115295964, B300116299992, B300116297274 e B300116299376.
5 - Critérios de aceitação: As unidades deverão apresentar os seguintes resultados pós processamento: 80% das unidades analisadas devem apresentar recuperação celular $\geq 70\%$ para deseritrocitação e $\geq 80\%$ para retirada de plasma 80% das unidades analisadas devem apresentar viabilidade Celular $\geq 85\%$ para infusão à fresco 100% das amostras devem apresentar cultura bacteriológica negativa 100% das amostras infundidas devem apresentar pega granulocítica e plaquetária

Uma revalidação pode ter todos os processos unificados?

6. Exemplos de validação


ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
 HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Recepção e Processamento de CPH, MEDULA ou CPH, AFÉRESE para Infusão à Fresco

Resultados:

Total Célis Nucleadas x10 ⁹ /Kg: 3,78	LMN: 2	%	Ht Inicial 37,3	%
CD34+ Pós: 0,857	%	Célis CD34+: 324	x10 ⁹ /Kg	Ht Final 33,9
CD3 Pós: 0,31	%	CD3: 329	x10 ⁹ /Kg	Plaq Inicial: NA
Total de Hemácias: 1,36	mL/Kg	Teste Viab. CD34+ CF 95,3	%	Teste Viab. Total CF 94,9

Limpeza dos Equipamentos Utilizados no Procedimento: Luane Data 01/03/16 Hora: 11h00

Culturas Pré:	Aeróbica/Anaeróbica: <u>neg</u>	Fungos: <u>neg</u>	Ass: <u>Luane</u>
Culturas Pós:	Aeróbica/Anaeróbica: <u>neg</u>	Fungos: <u>neg</u>	Ass: <u>Luane</u>
Repetição	Aeróbica/Anaeróbica: <u>neg</u>	Fungos: <u>neg</u>	Ass: <u>Luane</u>

Batoques em freezer: Número: 03 Caixa: neg Fileira: 05

Resp Técnico: Luane Data 01/03/16 Rechecagem contagens Data / /

Rechecagem da Rotulagem Data / / Rechecagem da FT: Data / /

Liberação p/ Infusão com resultados em andamento	Teste(s) em Andamento: <u>Culturas CD34+ CD3 neg</u>	Resp. Médico pela liberação: <u>Andréa Priami Kondo</u> Hematologia e Hemoterapia CRM 90762
---	--	--

Se aplicável: Diluição Over Night - Adicionado _____ mL de plasma e _____ mL de _____
Adicionado por _____ as _____ h

Resultado Final enviado por e-mail ao médico eq médica por Luane - 01/03/16 as 16:15 hrs.

Materiais utilizados no processamento/congelamento enviado por e-mail ao médico eq médica por Luane - 01/03/16 as 16 h14

Descongelamento de Batoques	Data / Motivo	Data / Motivo
-----------------------------	---------------	---------------

Obs: TCN x10⁹/kg = 4,39

Resultados transcritos são adequados?

7. Conclusão

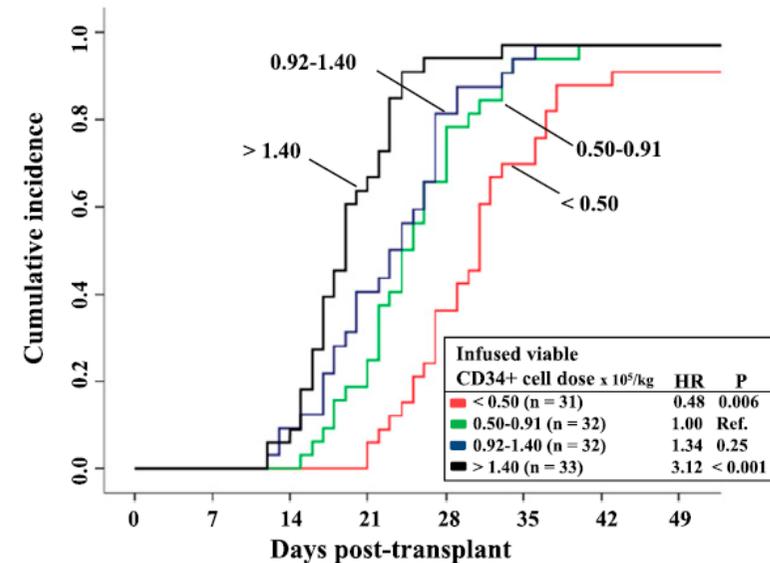
Dominant unit CD34⁺ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice

Duncan Purtill,¹ Katherine Smith,² Sean Devlin,³ Richard Meagher,² Joann Tonon,² Marissa Lubin,¹ Doris M. Ponce,^{1,4} Sergio Giralt,^{1,4} Nancy A. Kernan,⁵ Andromachi Scaradavou,⁵ Cladd E. Stevens,¹ and Juliet N. Barker^{1,4}

Table 3. Univariate analysis of variables potentially associated with neutrophil engraftment in 128 myeloablative double-unit CBT recipients

Variable	Category	HR (95%CI)	P
Recipient age (per decade)		0.90 (0.82-0.99)	.03
Disease type	Myeloid	Reference	.15
	Lymphoid	1.31 (0.91-1.88)	
Recipient CMV serology	Negative	Reference	.18
	Positive	1.27 (0.89-1.82)	
Conditioning regimen	High-dose myeloablative	Reference	.49
	Reduced intensity*	1.13 (0.80-1.62)	
	HLA allele match to recipient†		
	8-9/10	Reference	.98
	6-7/10	1.05 (0.66-1.67)	
	2-5/10	1.02 (0.63-1.64)	
Reported by bank	TNC dose × 10 ⁷ /kg	1.19 (1.10-1.28)	<.001
prefreeze†	CD34 ⁺ cell dose × 10 ⁵ /kg	1.39 (1.24-1.54)	<.001
Postthaw (infused) at MSKCC†	TNC dose × 10 ⁷ /kg	1.28 (1.16-1.41)	<.001
	Viable CD34 ⁺ cell dose × 10 ⁵ /kg	1.88 (1.58-2.24)	<.001
	CFU × 10 ⁴ /kg	1.08 (1.03-1.13)	.001
	Viable CD3 ⁺ cell dose × 10 ⁶ /kg	1.09 (1.02-1.16)	.006

Blood. 2014;124(19):2905-2912



7. Conclusão

Dominant unit CD34⁺ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice

Duncan Purtill,¹ Katherine Smith,² Sean Devlin,³ Richard Meagher,² Joann Tonon,² Marissa Lubin,¹ Doris M. Ponce,^{1,4} Sergio Giralt,^{1,4} Nancy A. Kernan,⁵ Andromachi Scaradavou,⁵ Cladd E. Stevens,¹ and Juliet N. Barker^{1,4}

Blood. 2014;124(19):2905-2912

Table 5. Variables associated with low postthaw CD34⁺ cell viability

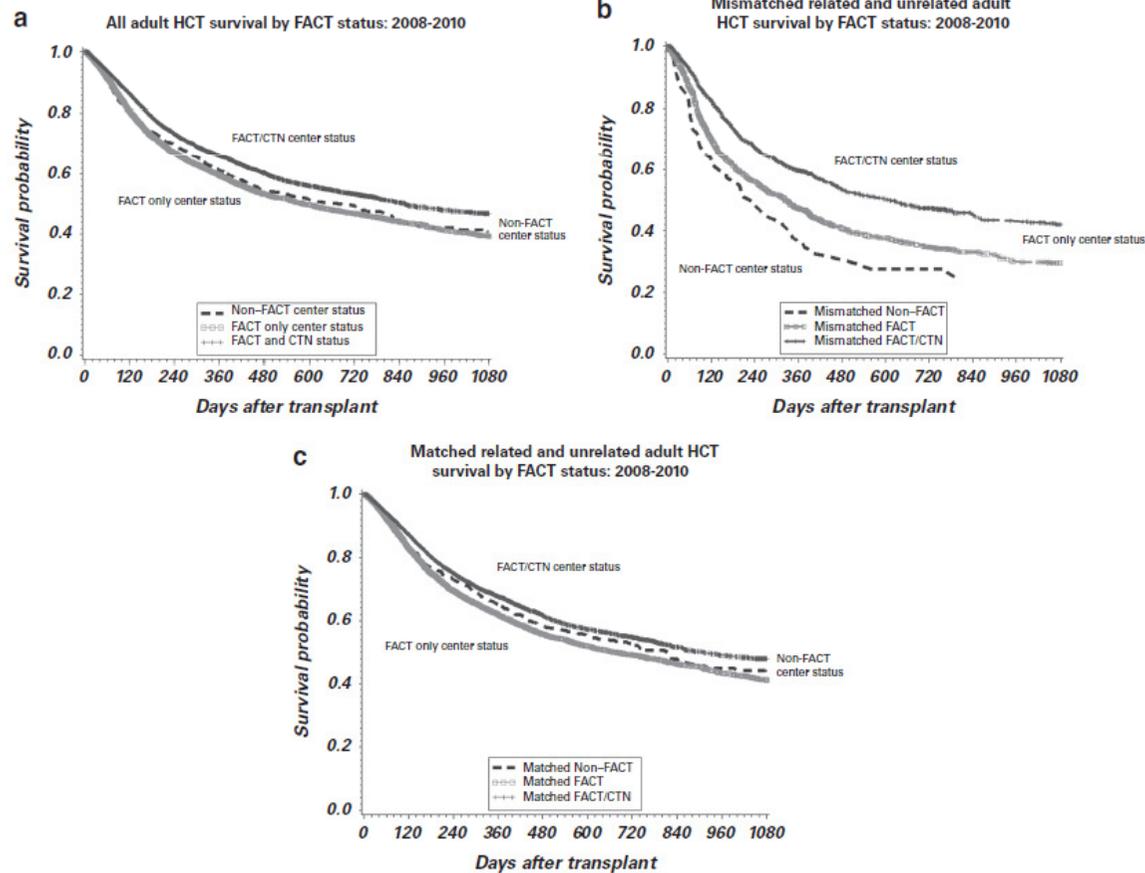
Variable	N units	N with <75% CD34 ⁺ cell viability (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Odds ratio (95% CI)	P	Odds ratio (95% CI)	P
Cord blood bank Netcord-FACT accreditation						
Yes	350	15 (4%)	Reference	<.001	Reference	.002
No	52	18 (35%)	11.8 (5.5-25.6)		4.9 (1.8-13.3)	
Year of cryopreservation						
1997-2004	119	17 (14%)	2.8 (1.4-5.7)	.005	1.47 (0.6-3.7)	.408
2005-2012	283	16 (6%)	Reference		Reference	
Cryopreserved volume, mL						
<24.5	14	5 (36%)	20.1 (5.5-73.9)	<.001	8.8 (1.9-41.7)	<.001
24.5-26.0	298	8 (3%)	Reference		Reference	
26.1-29.9	45	7 (16%)	6.7 (2.3-19.5)		8.5 (2.6-28.0)	
≥30.0	45	13 (29%)	14.7 (5.7-38.2)		7.5 (2.5-22.0)	
Method of processing						
Manual	187	24 (13%)	3.4 (1.5-7.5)	.003	2.3 (0.8-6.5)	.131
Automated and semiautomated*	215	9 (4%)	Reference		Reference	

7. Conclusão

The impact of center accreditation on hematopoietic cell transplantation (HCT)

S Marmor¹, JW Begun², J Abraham² and BA Virnig²

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 87–94



7. Conclusão

- A validação é fundamental para processos que envolvem células progenitoras
- Reconhecer pontos críticos permite estabelecer melhor critérios aceitáveis na validação
- Metas devem ser criadas para segurança do produto!



Contatos

Hospital Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 3º andar bloco E
andrea.kondo@einstein.br
+55 11 2151-044



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

