

CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. VI: Processo de Acreditação

Gil Cunha De Santis^a, Eugênia Maria Amorim Ubiali^a, Ana Paula Rocha Diniz Zanelli^a, Alfredo Mendrone Junior^b, Andreza Feitoza^c, José Mauro Kutner^c, Maristela Delgado Orellana^a, Sílvia Renata Cornelio Parolin Rizzo^d, Dimas Tadeu Covas^{a,e}, Dante Mário Langhi Júnior^f

^aHemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^bFundação Pró-Sangue-Hemocentro de São Paulo, São Paulo, Brasil

^cHospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^dPrograma de Acreditação AABB/ABHH da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, São Paulo, SP, Brasil

^eInstituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

^fEscola Paulista de Medicina, Univ. Federal de São Paulo (EPM UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVES

Células CAR-T
Terapia Celular
Acreditação
Padrões de Referência
Gestão da Qualidade
Imunoterapia
Terapia Celular Avançada
Terapia Celular Adotiva

RESUMO

A adesão a programas de acreditação demonstra o esforço voluntário das instituições em buscar a qualidade e a segurança de seus produtos e serviços por meio do atendimento de padrões internacionalmente aceitos e auditados por especialistas da área, externos ao serviço. O atendimento a tais padrões, muitas vezes, excede as exigências legais do país onde o serviço está situado, mas não o isenta do cumprimento dos requisitos legais, locais e nacionais, pertinentes à área. Os programas de acreditação utilizam os preceitos do sistema de gestão de qualidade para validar e padronizar os processos, monitorar os resultados por meio de controle de qualidade, testes de proficiência e indicadores, além de realizar gestão dos riscos envolvidos.

Para programas de terapia celular, os organismos avaliadores disponíveis em nosso meio são a AABB/ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) e a FACT-JACIE (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy-Joint Accreditation Committee, ISCT/EBMT). Ambos requerem da instituição acreditada, o atendimento aos padrões vigentes em seus respectivos programas e o estabelecimento e cumprimento de um sistema de gestão de qualidade que demonstre o inter-relacionamento de seus processos para garantir a qualidade de seus produtos e serviços. Este artigo propõe apresentar, de maneira sucinta, as características básicas desses dois programas de acreditação, bem como um resumo da condução do processo de acreditação em cada um deles.

INTRODUÇÃO

A melhor maneira de uma instituição ter seus processos avaliados é por meio de uma auditoria externa. As auditorias externas podem ser obrigatórias, como as realizadas por órgãos regulatórios, por exemplo, a Vigilância Sanitária (quando são chamadas de inspeção), ou voluntárias, realizadas por organismos acreditadores independentes, cuja especificidade depende do escopo a ser avaliado. Neste capítulo, iremos tratar das auditorias, ou avaliações, não obrigatórias, em regra, oferecidas por agências acreditadoras. Atualmente, as instituições nacionais que pretendem obter reconhecimento nacional e internacional, até para poder participar do grande fluxo mundial de produtos de terapia celular, têm buscado adequar-se aos padrões internacionais de qualidade, de modo que, submeter-se a auditorias dessa natureza pode ser a melhor maneira de alcançar os mais elevados patamares de qualidade.

Por isso, é importante diferenciar o atendimento a requisitos legais pertinentes a uma determinada área (obrigatório) do de uma acreditação (voluntário). Ao buscar por uma acreditação, a instituição procura demonstrar o seu comprometimento em oferecer produtos e serviços de alta qualidade, que, muitas vezes, excedem as exigências legais do país. A série ISO 9000 (International Organization for Standardization) definiu os padrões internacionais mínimos, e genéricos, de sistemas de gestão de qualidade, aplicáveis em qualquer tipo de instituição ou empresa. Posteriormente, sua certificação passou a ser utilizada em vários campos de atuação, inclusive na área da saúde, a despeito de suas especificidades.

Para serviços de terapia celular, os organismos avaliadores disponíveis em nosso meio são a AABB/ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) e a FACT-JACIE (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy-Joint Accreditation Committee, ISCT/EBMT). Essas agências de acreditação adotaram modelos que têm muitas características em comum, entretanto, cada uma delas tem as suas particularidades, que serão abordadas mais adiante. Ambas as agências requerem que a instituição acreditada atenda a todos os padrões definidos em cada programa, e que estabeleçam e sigam um padrão de gestão de qualidade que demonstre o inter-relacionamento de seus processos, para garantir a qualidade de seus produtos e serviços. Um diferencial dos programas de acreditação é que as avaliações externas são conduzidas por especialistas da área, o que lhes confere maior acurácia e, portanto, credibilidade, além de possibilitar a troca de experiências e de favorecer o aprendizado.

Modelos de acreditação para produtos de terapia celular no Brasil

Acreditação AABB/ABHH

A acreditação AABB/ABHH, inclusive para células geneticamente modificadas, por exemplo, as células CAR-T, envolve o cumprimento dos padrões editados pela AABB. Esses padrões baseiam-se em dez requisitos mínimos, denominados de “Fundamentos do Sistema de Qualidade” (Quality System Essentials/QSE), que são revisados a cada 24 meses. Os fundamentos são distribuídos em dez capítulos, sobre os quais teceremos breves

comentários mais adiante, depois da discussão das orientações gerais e do processo de acreditação (1,2).

Orientações gerais (2)

Os Padrões para Serviços de Terapia Celular AABB/ABHH foram definidos em conformidade com os dados científicos mais atuais e com as boas práticas médicas. Entretanto, o seu atendimento na íntegra não significa o cumprimento da legislação pertinente do país ou da região onde o serviço se situa, pois podem diferir dos requisitos estabelecidos nos padrões. Em situações em que as regulamentações brasileiras são mais restritivas que o indicado no padrão, são editados pela ABHH boletins que reiteram a necessidade de cumprimento do requisito legal.

A palavra “deve”, presente nos padrões, indica tratar-se de um requisito de cumprimento obrigatório; seu não atendimento configura uma não-conformidade, exceto se a instituição acreditada tiver obtido a aprovação de uma variância, previamente solicitada ao organismo acreditador (ou plenamente justificada a posteriori). Em contrapartida, o termo “pode”, que aparece poucas vezes, significa uma recomendação, portanto, não uma obrigatoriedade de cumprir o requisito a que se refere. O símbolo de uma “caneta” precedendo um padrão indica a obrigatoriedade da elaboração, e da manutenção, de um registro da atividade em questão. O conteúdo do registro está definido em tabelas de controle de registros constantes do Padrão. O tempo de guarda dos registros é de, pelo menos, dez anos, contados a partir de sua elaboração (“E” precedendo o padrão) ou da disposição final do produto (“F” precedendo o padrão). No caso do Brasil, a regulamentação requer que os registros considerados críticos devem ser armazenados por, pelo menos, 20 anos, e aqueles considerados não críticos, por, pelo menos, cinco anos. O critério mais estrito deve prevalecer (3).

Ao final dos Padrões para Serviços de Terapia Celular AABB/ABHH há um glossário que visa a esclarecer o significado de alguns termos utilizados nos Padrões. Ademais, para facilitar a identificação das alterações a cada nova edição de um Padrão, existe um “cruzamento de padrões”, que sinaliza as mudanças (2).

Processo de acreditação AABB/ABHH

O processo de acreditação para produtos de terapia celular é constituído de etapas. Ele se inicia com o envio à ABHH do “Formulário de solicitação de acreditação para serviços de terapia celular”, que será analisado e poderá resultar em contrato para a prestação do serviço de acreditação. Em seguida, a instituição recebe um exemplar dos Padrões para Serviços de Terapia Celular, de modo a tomar ciência dos requisitos a serem atendidos. A partir de então, ela deverá se autoavaliar, por meio do preenchimento de um “Check List para autoavaliação”, e, a seguir, enviá-lo para análise pela agência acreditadora. Se, após essa análise, todos os padrões forem considerados atendidos, é realizada a auditoria externa (4).

Se alguma não-conformidade for encontrada durante a auditoria externa, a agência acreditadora a documenta e a transmite, ao final do processo de avaliação, à instituição acreditada. A instituição deve então analisar a causa-raiz da não-conformidade, implementar as ações corretivas pertinentes e apresentar uma resposta por escrito ao organismo acreditador. Se o plano

de ação apresentado for aprovado, será emitido o certificado de acreditação, que tem a validade de dois anos (1).

Segue abaixo a relação dos dez capítulos a que se referiu anteriormente, com breves comentários sobre cada um deles.

Capítulo 1 - Organização

Trata da definição da estrutura da instituição acreditada e do seu sistema de gestão da qualidade, bem como de requisitos técnicos, administrativos e responsabilidades para cada função-chave. Este capítulo também contempla o compromisso da instituição em atender às expectativas dos clientes e manter a continuidade das operações, mesmo em situações em que elas estejam sob risco, estabelecendo planos para emergências. Outro ponto abordado neste capítulo diz respeito à garantia pela instituição acreditada de cumprir as leis e regulamentações e os requisitos eventualmente impostos pelo comitê de ética a respeito de pesquisas em seres humanos (1,2).

Capítulo 2 - Recursos

Trata das atividades relacionadas à gestão dos recursos humanos da instituição acreditada, incluindo a qualificação para as tarefas previstas. A avaliação da qualificação do profissional baseia-se nos seguintes itens: formação, treinamento e experiência, descrição de cargos, papéis e responsabilidades de cada função, programas de treinamento e educação continuada, identificação e registros do pessoal, além de avaliações de competência. Também são levadas em consideração eventuais ações corretivas de que contou com a participação do profissional (1,2).

Capítulo 3 - Gestão de equipamentos

Trata das atividades relacionadas à gestão de equipamentos da instituição acreditada, incluindo as características de suas instalações, seu modo de operação e desempenho, assim como questões referentes ao monitoramento, manutenção, calibração e rastreabilidade dos equipamentos. Este capítulo também contempla a implementação, a modificação e validação de dos programas de informática e banco de dados utilizados pela instituição, assim como a disponibilidade de sistemas alternativos que assegurem o acesso a informações críticas e a continuidade das operações em caso de indisponibilidade dos dados eletrônicos (1,2).

Capítulo 4 - Acordos e contratos

Trata dos acordos e dos contratos, com terceiros (nacionais e internacionais) e dentro da própria instituição, que devem ser estabelecidos para a execução das operações, incluindo eventuais revisões e alterações. Abrange as requisições médicas para coleta, processamento e distribuição de produtos e os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para doadores e pacientes. Além disso, este capítulo aborda questões atinentes à relação com fornecedores de produtos e também de serviços de terapia celular, inclusive com respeito à necessidade de submetê-los a avaliação, qualificação e monitoramento e, eventualmente, de notificá-los a respeito de alguma questão específica. Define também os requisitos para o conteúdo dos materiais pro-

mocionais e educativos da instituição (1,2).

Capítulo 5 - Controle de processo (1,2)

Trata da definição do conjunto de atividades envolvidas para garantir que um processo seja previsível, estável e opere de forma consistente, conforme os critérios estabelecidos pelo sistema de gestão de qualidade da instituição. Este controle inclui os seguintes aspectos:

- Definição e manutenção de políticas, processos e procedimentos adotados;
- Validação e monitoramento dos processos críticos por meio de controle de qualidade, testes de proficiência, indicadores, dados de desfechos, rastreamento e avaliação de tendências;
- Definição de um processo estruturado de gestão de mudanças;
- Definição de um processo de gerenciamento de materiais (qualificação, recebimento, identificação, manuseio, armazenamento, utilização e uso emergencial);
- Definição dos processos de seleção de doadores, coleta, processamento, distribuição, liberação, administração do produto de terapia celular e monitoramento de seus efeitos.

Capítulo 6 - Documentos e registros (1,2)

Trata da definição das atividades relacionadas a: identificação, análise, aprovação, alteração, conservação e recuperação de documentos, assim como de: criação, legibilidade, alteração, confidencialidade, arquivamento e recuperação de registros da instituição. Além disso, define que os registros eletrônicos devem ser de acesso controlado, ter garantida a sua integridade de dados, assim como dispor de mecanismo seguro para o armazenamento rotineiro das cópias de segurança (backup).

Capítulo 7 - Desvios e não-conformidades de produtos ou serviços e eventos adversos (1,2)

Trata dos processos para detectar, documentar, investigar, avaliar impacto, corrigir, acompanhar e notificar eventos não conformes, inclusive recolher produto não-conforme em caso de sua liberação.

Capítulo 8 - Auditorias internas e externas (2)

Trata das atividades a serem realizadas para verificar se o sistema de gestão da qualidade da instituição e as atividades operacionais estão de acordo com os requisitos especificados. Sua ênfase recai sobre a execução de auditorias, interna e externa, inclusive quanto às atividades clínicas, assim como o gerenciamento dos resultados das auditorias.

Capítulo 9 - Melhoria de processo (1,2)

Trata das exigências relativas à determinação da causa dos desvios e das não-conformidades, reais ou potenciais, assim como da adoção de ações corretivas e preventivas, proporcionais à magnitude dos problemas detectados, e da avaliação da eficácia dessas ações, por meio da utilização das informações coligidas pelo sistema de qualidade, com o objetivo de melhorar as operações.

Capítulo 10 - Segurança e instalações (1,2)

Trata dos requisitos de segurança das instalações, para proporcionar um ambiente adequado para a produção, bem como para garantir a adoção de meios de proteger funcionários, visitantes, doadores, pacientes, voluntários e outras pessoas presentes na instituição.

Acreditação FACT-JACIE

Aspectos Gerais (5)

A base para a acreditação FACT-JACIE em terapia celular são os padrões elaborados pela agência, que abordam cada aspecto da manufatura e da aplicação de produto celular que possa ter impacto em sua qualidade e no cuidado ao paciente.

Os Padrões FACT são elaborados por grupos de renomados especialistas, oriundos de vários países, comprometidos com o progresso da terapia celular. Os padrões são formulados de forma consensual entre os comitês específicos, compostos por clínicos, pesquisadores, técnicos e especialistas em qualidade. Os padrões têm base em conhecimento científico comprovado ou em teorias científicas aceitas. Após a elaboração da proposta dos padrões, a agência os expõe a uma consulta pública, depois da qual é elaborada uma versão revisada, que é então submetida à apreciação pelo Conselho de Diretores do FACT.

Os Padrões FACT são de dois tipos: os gerais, com os fundamentos que podem ser aplicados a uma ampla gama de terapias celulares, e os específicos, aplicáveis para determinados programas de terapia celular, como, por exemplo, o programa de terapia celular hematopoética.

Processo de Acreditação FACT (5,6).

A instituição candidata à acreditação é assessorada por um coordenador do escritório FACT, que acompanha todo o processo. A acreditação é obtida após o atendimento bem-sucedido (após inspeção na instituição e avaliação dos documentos feita por uma equipe de inspetores qualificados) dos requisitos do Padrão FACT específico para o programa em pauta.

Na página do FACT na internet existe um documento que fornece as diretrizes com os passos a serem seguidos no processo de acreditação, que incluem:

- 1) Verificação dos requisitos e da elegibilidade.
- 2) Indicação de um coordenador de credenciamento FACT para auxiliar a instituição em suas dúvidas ou inquietações durante o processo.
- 3) Preenchimento da ferramenta de autoavaliação de conformidade e, a seguir, sua submissão ao FACT - trata-se de um recurso preparatório útil, pois contém todos os requisitos do Padrão, com perguntas a serem respondidas pela instituição, a fim de ter sua conformidade avaliada pelo organismo acreditador. Uma organização que se candidata à acreditação pela 1ª vez tem 12 meses, após a aprovação do Formulário de Elegibilidade, para preparar toda a documentação, ajustar seus processos, cumprir os requisitos do Padrão FACT e submeter o Formulário de Conformidade. No caso de renovação de acreditação, a instituição

deve submeter o Formulário de Conformidade 11 meses antes da expiração de seu certificado.

4) Antes da inspeção no local - após o Formulário de Conformidade ter sido considerado completo pelo coordenador de acreditação, serão feitos os ajustes necessários para a inspeção no local.

5) Preparação da documentação para a análise dos inspetores.

6) Inspeção no local.

7) Após a inspeção no local, o Relatório de Acreditação, contendo um resumo dos achados da inspeção, é elaborado para análise pelo FACT, a fim de que seja tomada a decisão sobre a acreditação, que, uma vez concedida, resulta na obtenção de um certificado pela instituição acreditada, cuja validade é de três anos.

CONCLUSÃO

O processo de acreditação, independentemente da agência acreditadora escolhida, é um dos elementos principais para cumprir o objetivo de melhorar os cuidados à saúde dos pacientes e dos doadores. A adoção dos princípios de gestão da qualidade, o registro de dados e o uso de informações dos desfechos clínicos são decisivos para garantir a rastreabilidade dos processos, e de tudo o que os envolve, além de favorecer a padronização de protocolos e incentivar o bom desempenho organizacional, com o resultado final de aumentar a segurança de todo o processo, da manufatura do produto de terapia celular até os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Quinley ED, MS, MT(ASCP)SBB, CQA(ASQ), Grace PC, RN, BSN. Quality Management Systems: Principles and Practice. In: Cohn CS, Delaney MDO, Johnson S T MSTM, MT(ASCP)SBB, Katz LM. (ed). Technical Manual. 20th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2020. p.1-31.
2. Padrões para Serviços de Terapia Celular AABB/ABHH. 4ª ed. São Paulo: RSPress; 2019.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC no. 508 de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as boas práticas de células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências. Diário Oficial da União. 31 maio 2021; Seção 1:136.
4. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Acreditação AABB/ABHH (internet). São Paulo; ABHH; 2019. [citado 2021 jun. 17]. Disponível em <https://acreditacao.abhh.com.br/hemoterapia>.
5. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy. At the University of Nebraska Medical Center. Establishing Global Standards in Cellular Therapies (internet). Omaha; FACT; 2020. [citado 2021 jul.09]. Disponível em <http://www.factwebsite.org/>.
6. Warkentin PI. Voluntary accreditation of cellular therapies: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). *Cytotherapy*. 2003;5(4):299-305.

Este artigo está em processo de publicação na revista Hematology, Transfusion and Cell Therapy.