

BANCO PÚBLICO DE CÉLULAS DE CORDÃO UMBILICAL – BPCCU

s maia

Responsável Médica BPCCU - IPST

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Lisboa 06 abril de 2017

ATIVIDADE DE HSCT

ESTADO DA ARTE

PORQUÊ UM BANCO PÚBLICO?

BANCO PÚBLICO SCU

MISSÃO

ESTRATÉGIA

ATIVIDADE

CONSIDERAÇÕES

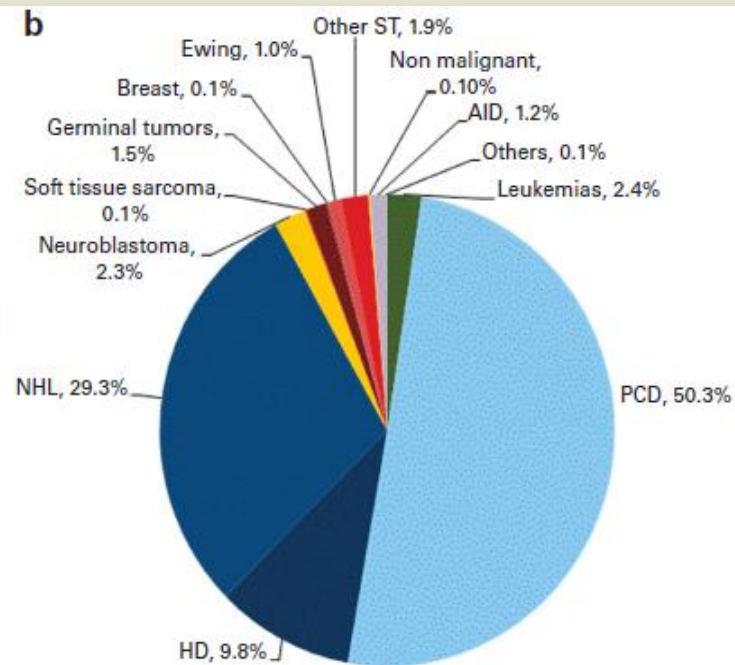
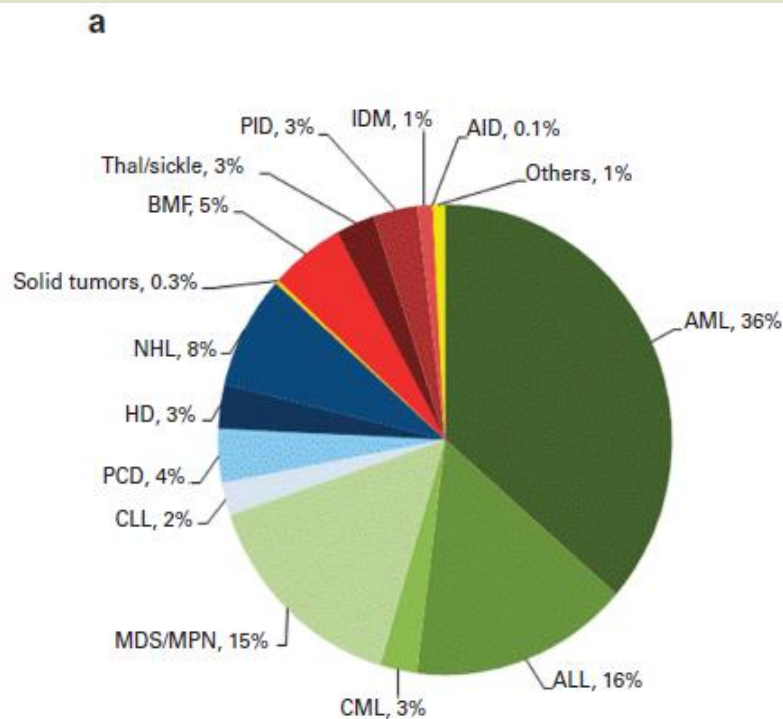
Banco Público de Células de
Cordão Umbilical – BPCCU

ATIVIDADE HSCT EUROPA

- Relatório EBMT 2014 -

Estado da arte

- Últimos 10 anos aumento 3x o número de recetores de HSCT – UR
(40 829 HSCT em 36 469 dts (15 765 alogénicos – 43%, 20 704 autólogos – 57%)
 - Fontes de HSC e HPC para HCT: BM, mPB e CB.
- Redução significativa na mortalidade associada ao procedimento
 - Regimes de acondicionamento mais adequados (*RIC, imunoablativos*)
 - Melhoria do procedimento de Tx e das terapias de suporte
 - Inclusão de dtes anteriormente inelegíveis (*dtes mais idosos*)
 - Contínuo aumento do número de indicações
- Contínua expansão registo internacional (*HSC e CB*)
- Sistema internacional centralizado de pesquisa de URD
- Desenvolvimento de metodologias de tipagem HLA com melhor discriminação entre os dadores



Indicações HSCT na europa 2014

- a) HSCT alogénico
- b) HSCT autólogo

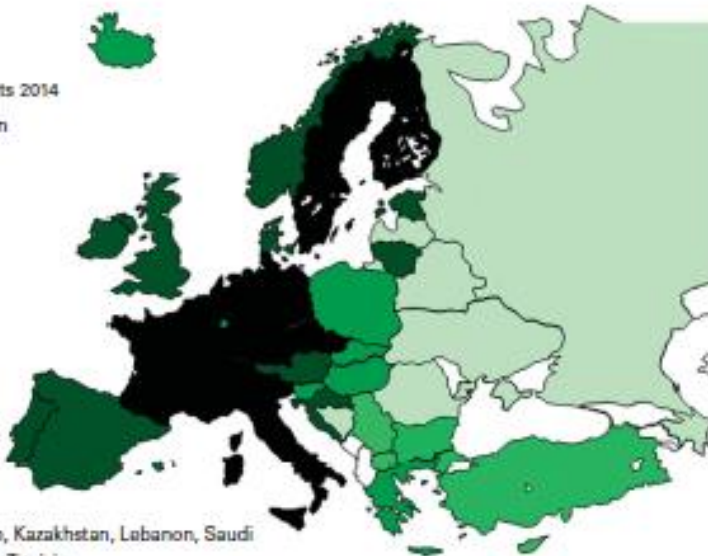
a

N. allogeneic transplants 2014
per 10 million population



b

N. autologous transplants 2014
per 10 million population

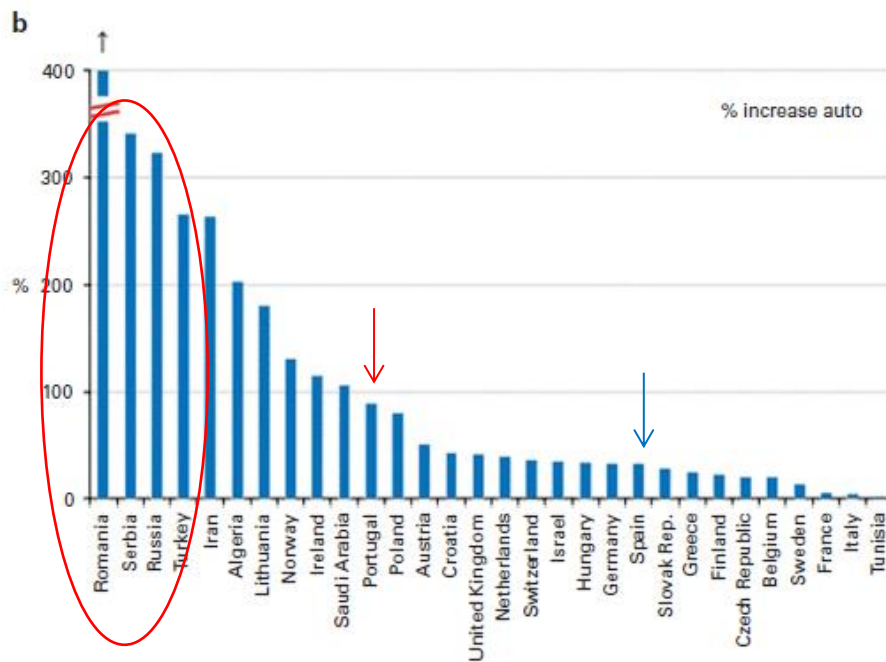
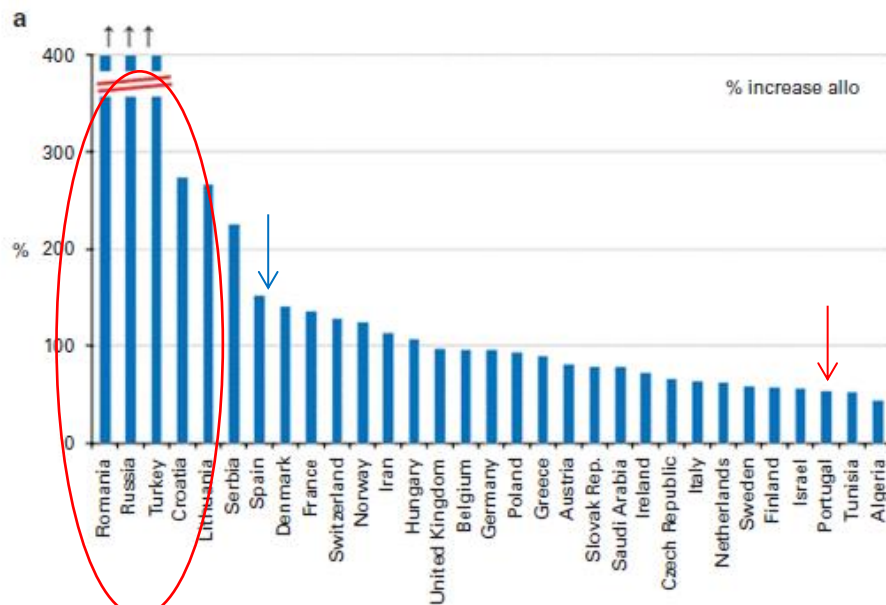


Atividade transplantação na Europa

(Taxa: n° total e HSCT por 10 milhões de habitantes)

a) HSCT alogénico

b) HSCT autólogo



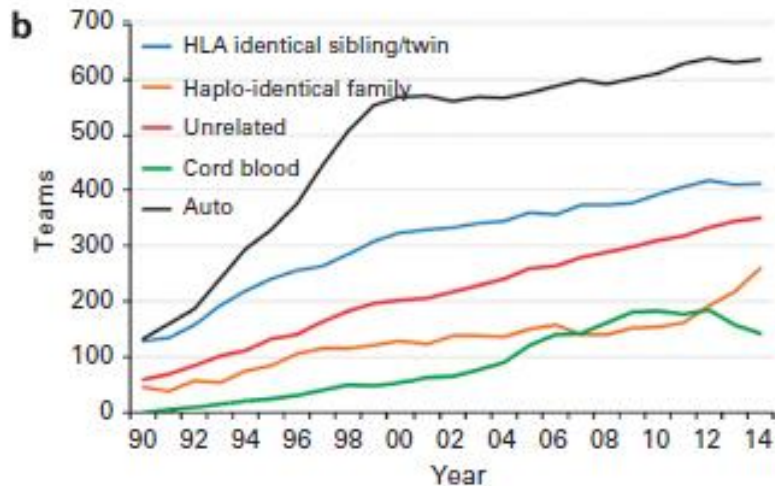
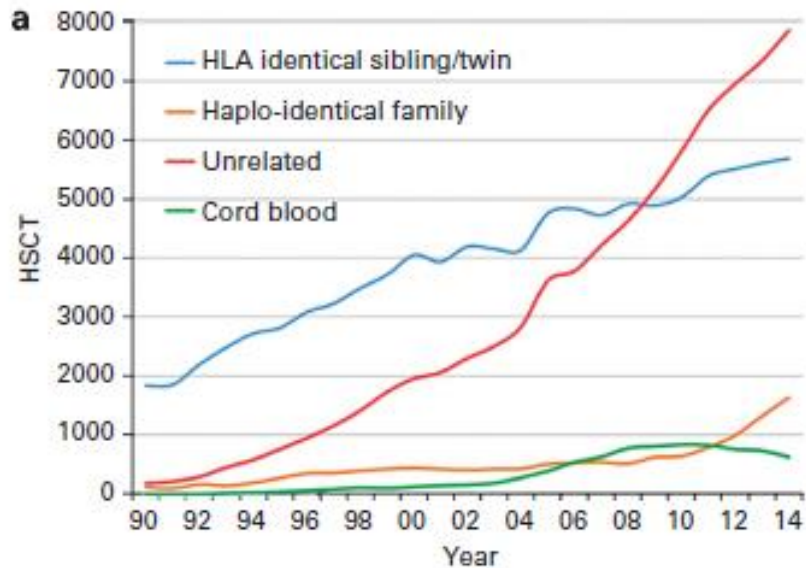
Percentagem de aumento em HSCT entre 2004 e 2014 na Europa

(representados os países que reportam >100 HSCT em 2014)

a) Aumento no HSCT alogénico

b) Aumento no HSCT autólogo

HSCT e Equipes por transplante e tipo de dador entre 1990 – 2014 na Europa



- a) N° absoluto de Sibling , haploidenticos, CB e URD
- b) N° equipes por tipo de fonte selecionada

Transplante alogénico - 2014

EUROCORD

Tipo	%
Identical siblings	35
URD	52
MM sibling + Haplo	10
UCB	2

CIBMTR

Tipo	%
Identical siblings	32
URD	50
MM sibling + Haplo	11
UCB	8

Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 1717–1720

Changing Trends of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases in Patients Older than Fifty Years: A Eurocord-Center for International Blood and Marrow Transplant Research Survey

Hanadi Rafii^{1,2,*}, Annalisa Ruggeri^{1,3}, Fernanda Volt^{1,2}, Claudio G. Brunstein⁴, Jeanette Carreras⁵, Mary Eapen⁵, Eliane Gluckman^{1,2}, Daniel J. Weisdorf⁴

¹ Eurocord, APHP, University Paris Diderot, Hôpital Saint Louis, Paris, France

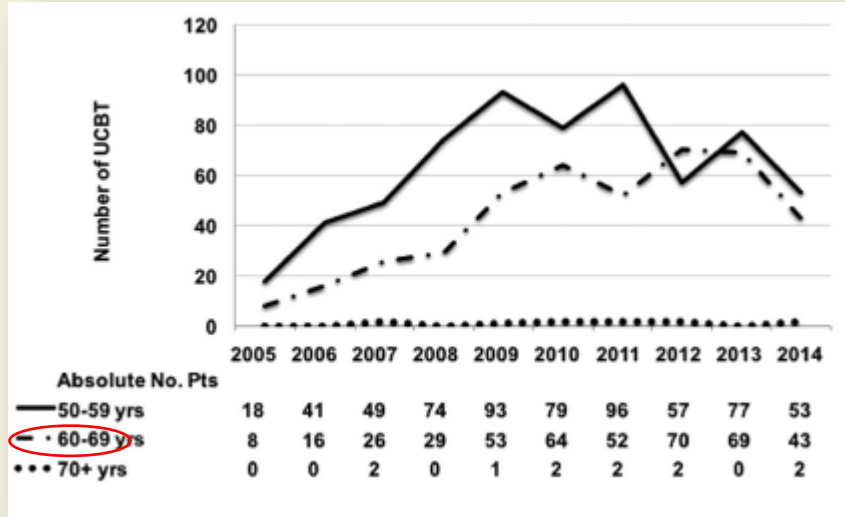
² Monacord, Centre Scientifique de Monaco, Monaco

³ Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, France

⁴ Blood and Marrow Transplant Program, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

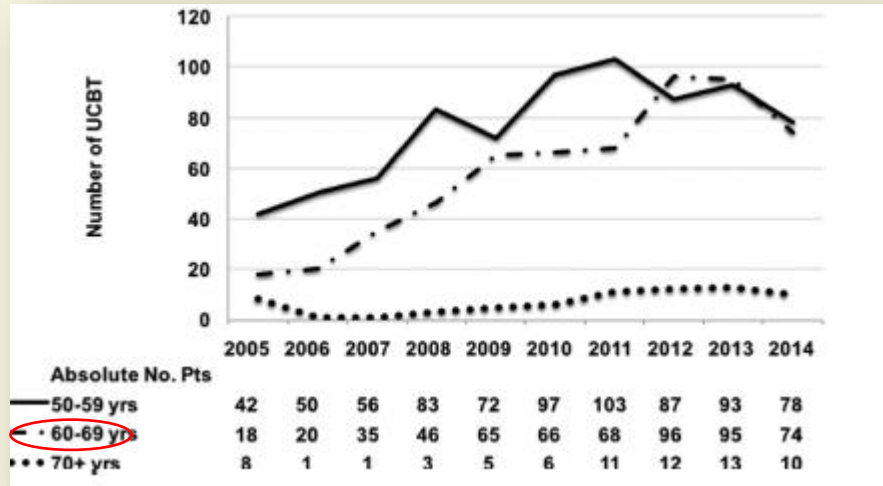
⁵ Department of Medicine, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisco

EUROCORD



Uso de UCB em dtes > 50 anos

CIBMTR



Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 1717–1720

Changing Trends of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Hematologic Diseases in Patients Older than Fifty Years: A Eurocord-Center for International Blood and Marrow Transplant Research Survey

Hanadi Rafii^{1,2,*}, Annalisa Ruggeri^{1,3}, Fernanda Volt^{1,2}, Claudio G. Brunstein⁴, Jeanette Carreras⁵, Mary Eapen⁵, Eliane Gluckman^{1,2}, Daniel J. Weisdorf⁴

¹ Eurocord, APHP, University Paris Diderot, Hôpital Saint Louis, Paris, France

² Monacord, Centre Scientifique de Monaco, Monaco

³ Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, France

⁴ Blood and Marrow Transplant Program, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

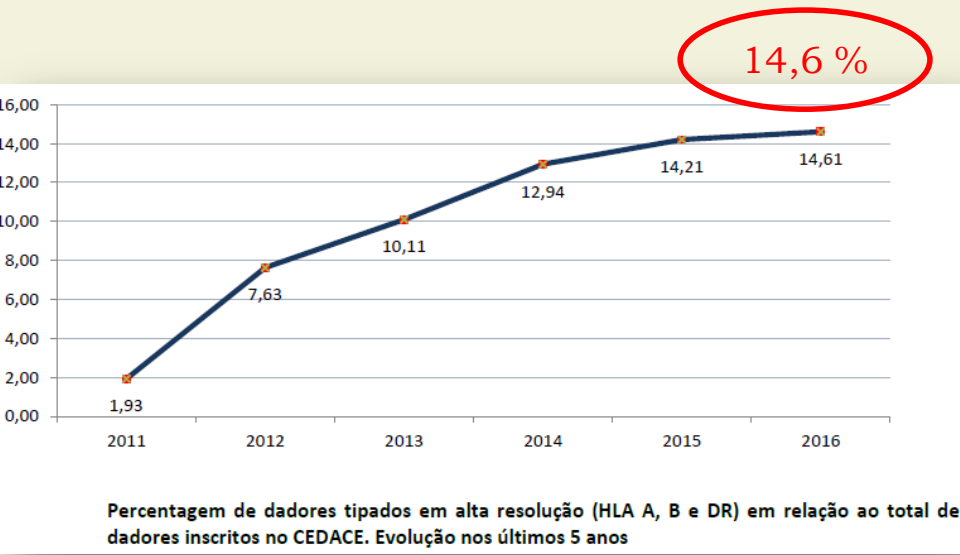
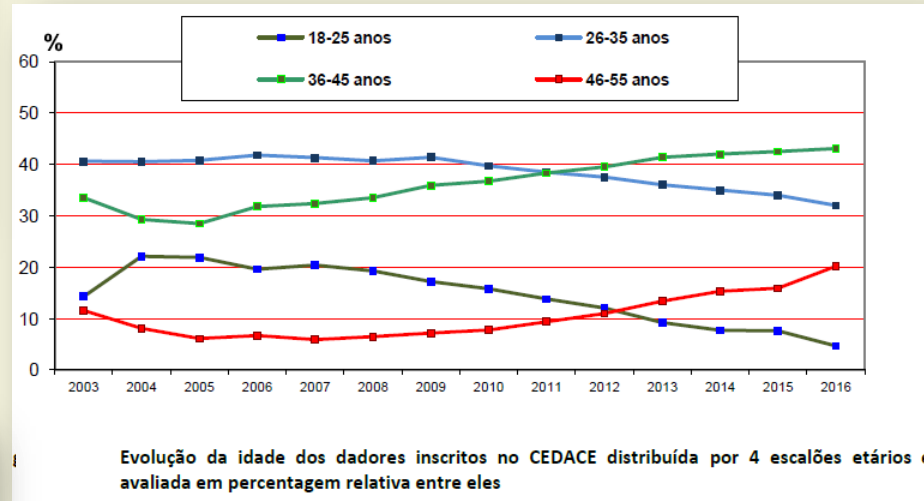
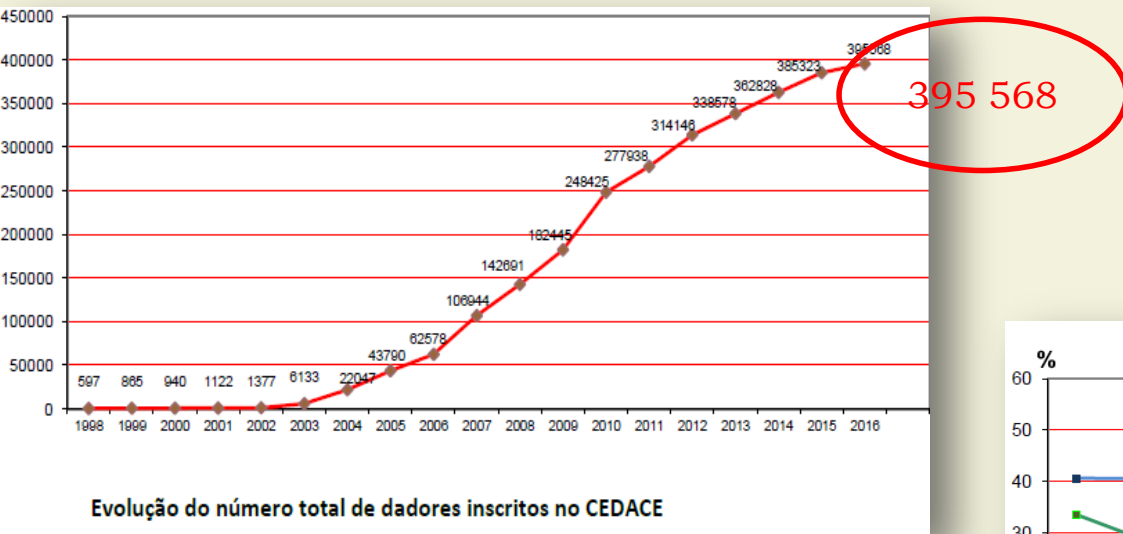
⁵ Department of Medicine, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisco

UM BANCO PÚBLICO EM PORTUGAL

Porquê?

Registo Nacional - CEDACE -

Constituição/Manutenção

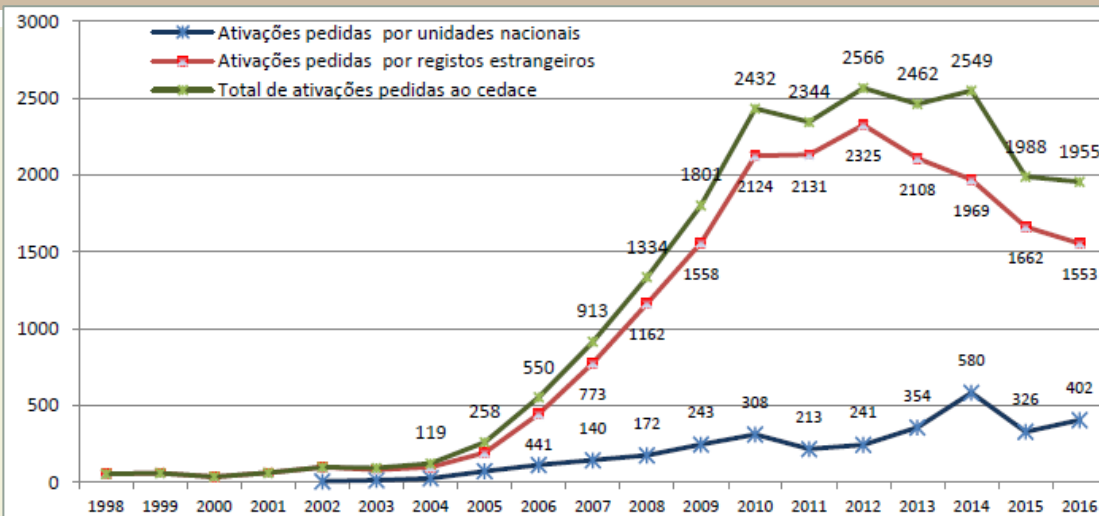


Impacto negativo no resultado das pesquisas:

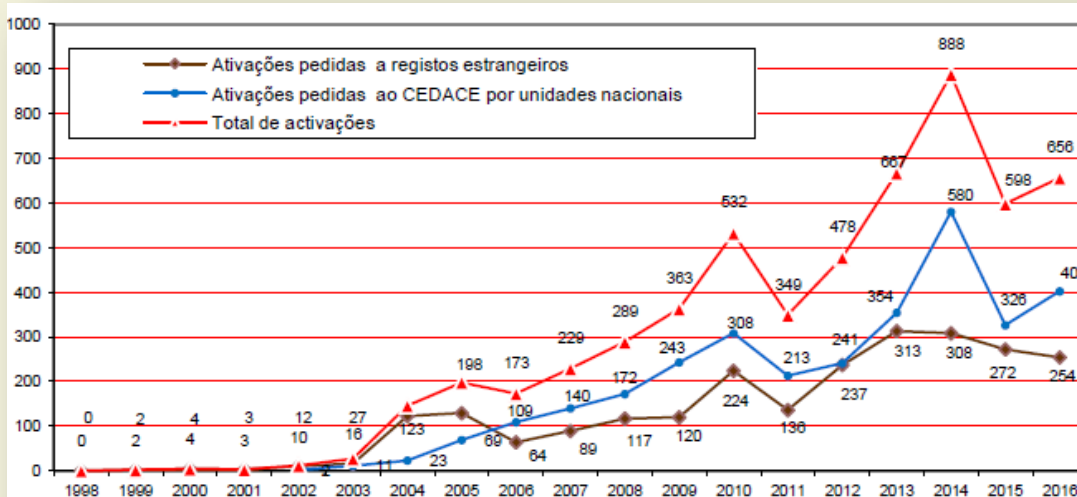
- Tempo excessivo
- Timing de Tx

Registo Nacional - CEDACE -

Pesquisas e Ativações Atividade transplantação



Evolução do pedido de ativações de dadores do CEDACE comparando as que foram feitas pelas unidades nacionais e as que foram feitas por registos internacionais



Ativações pedidas pelo CEDACE a registos estrangeiros para doentes portugueses e as pedidas pelas unidades nacionais ao CEDACE

“... desde 2012 tem vindo a decrescer o número de pedidos de ativação muito embora se tenha assistido ao aumento de número de dadores inscritos no registo...”

“... facto que mais chama a tenção é a origem dos dadores para os nossos doentes é maioritariamente internacional...”

Registo Nacional - CEDACE -

Destino das colheitas de dadores portugueses

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
COLHEITAS	49	55	58	106	119	119	117	104	66
	13 PORTUGAL	18 PORTUGAL	14 PORTUGAL	27 PORTUGAL	28 PORTUGAL	43 PORTUGAL	31 PORTUGAL	32 PORTUGAL	18 PORTUGAL
	7 INGLATERRA	7 USA - (1 INDIA)	8 ESPANHA	6 INGLATERRA	14 USA	2 AUSTRIA	2 AUSTRIA	1 BELGICA	11 USA
	7 ITÁLIA	6 INGLATERRA	6 USA	8 ALEMANHA	1 URUGUAI	14 ITÁLIA	12 ITÁLIA	12 ITÁLIA	9 FRANÇA
	6 USA	4 AUSTRIA	5 ALEMANHA	15 ITÁLIA	13 ESPANHA	1 ESLOVENIA	2 R. CHECA	1 R. CHECA	8 ESPANHA
	5 ALEMANHA	3 ALEMANHA	5 ITÁLIA	11 USA	17 ITÁLIA	18 ESPANHA	18 ESPANHA	7 ESPANHA	6 ITÁLIA
DESTINO DAS COLHEITAS	3 ESPANHA	3 ITÁLIA	4 FRANÇA	15 ESPANHA	1 DINAMARCA	3 SUIÇA	2 SUIÇA	1 SUIÇA	4 INGLATERRA
	1 ARGENTINA	2 ESPANHA	3 INGLATERRA	6 FRANÇA	10 FRANÇA	1 TURQUIA	2 POLÓNIA	2 CANADÁ	2 DINAMARCA
	1 AUSTRIA	2 FRANÇA	2 AUSTRIA	1 BÉLGICA	3 SUÉCIA	9 INGLATERRA	6 INGLATERRA	7 INGLATERRA	2 ALEMANHA
	1 SUÉCIA	1 ESLOVÁQUIA	2 CANADÁ	1 Nova Zelândia	3 CANADÁ	6 FRANÇA	11 FRANÇA	7 FRANÇA	1 SUIÇA
	1 BÉLGICA	1 AUSTRÁLIA	2 SUIÇA	1 GRÉCIA	4 INGLATERRA	1 SUÉCIA	2 DINAMARCA	1 DINAMARCA	1 POLÓNIA
	1 HOLANDA	1 HUNGRIA	1 POLÓNIA	4 CANADÁ	10 ALEMANHA	2 ARGENTINA	1 ARGENTINA	1 ARGENTINA	1 R. CHECA
	1 SUIÇA	1 BÉLGICA	1 BÉLGICA	2 SUÉCIA	2 SUIÇA	1 AUSTRALIA	2 AUSTRALIA	1 AUSTRALIA	1 FINLANDIA
	1 FRANÇA	1 CANADÁ	1 HOLANDA	2 HOLANDA	2 TURQUIA IST	3 CANADÁ	4 HOLANDA	4 HOLANDA	1 ARGENTINA
	1 POLÓNIA	1 SUÉCIA	1 ARGENTINA	1 FINLANDIA	3 ARGENTINA	3 ALEMANHA	10 ALEMANHA	8 ALEMANHA	1 CANADÁ
		1 TURQUIA	1 CROÁCIA	2 SUIÇA	2 HOLANDA	2 HOLANDA	3 ISRAEL	1 HUNGRIA	
		1 ISRAEL	1 GRÉCIA	1 AUSTRIA	1 AUSTRIA	1 URUGUAI	1 FINLANDIA	2 SUÉCIA	
		1 HOLANDA	1 ISRAEL	2 URUGUAI	4 BÉLGICA	6 USA	8 USA	14 USA	
		1 RUSSIA	1 ISRAEL	1 ESLOVÉNIA	1 FINLANDIA	1 R. CHECA		1 NOVA ZELANDIA	
		1 FRANÇA*	1 USA	1 USA		2 POLÓNIA		1 NORUEGA	

Probabilidade de encontrar dador para dts origem NW Europeu

	Period of search activation			
	1987-1990	1991-1995	1996-2000	Total
<i>Number of patients</i>	<i>N = 91</i>	<i>n = 159</i>	<i>n = 212</i>	<i>n = 462</i>
<i>Mean number of HLA-A, -B, -DR split typed donors in BMDW</i>	23071	325 174	1 330 807	
<i>Donor search variables</i>				
Potential HLA-A, -B, -DR split matched donors available in BMDW, <i>n (%)</i>	18 (20%)	97 (61%)	178 (84%)	293 (63%)
Donor accepted for transplantation, <i>n (%)</i> ^a	34 (37%)	99 (62%)	147 (69%)	280 (61%)
Search time span in months, median (range) ^b	5.6 (1.2-36.8)	3.9 (0.1-98.9)	2.5 (0.1-34.3)	2.9 (0.1-98.9)
Patients transplanted, <i>n (%)</i>	32 (35%)	87 (55%)	126 (59%)	245 (53%)
Deteriorated clinical condition, <i>n (%)</i>	28 (31%)	48 (30%)	63 (30%)	137 (30%)
Patients without a donor, <i>n (%)</i>	31 (34%)	24 (15%)	23 (11%)	78 (17%)
Time from start until transplantation in months, median (range) ^c	8.6 (3.0-105)	6.4 (0.6-69.8)	4.4 (1.5-33.0)	5.3 (0.6-105)
Time from start until withdrawal due to deteriorated clinical condition, median (range)	3.1 (0.2-133)	2.4 (0.2-91)	3.0 (0.1-53)	2.7 (0.1-133)

Tx

Sem dador

Probabilidade de encontrar dador para dts origem não NW Europeu

	Period of search activation			
	1987-1990	1991-1995	1996-2000	Total
<i>Number of patients</i>	<i>n = 4</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 56</i>	<i>n = 86</i>
<i>Donor search variables</i>				
Potential HLA-A, -B, -DR split matched donors available in BMDW, <i>n (%)</i>	0 (0)	9 (35%)	33 (59%)	42 (49%)
Donor accepted for transplantation, <i>n (%)</i> ^a	0 (0%)	8 (31%)	20 (36%)	28 (33%)
Median time span until donor found in months (range)	—	2.6 (0.4-30.9)	2.1 (0.7-6.3)	2.2 (0.4-30.9)
Patients receiving a graft, <i>n (%)</i>	0 (0%)	6 (23%)	18 (32%)	24 (28%)
Deteriorated clinical condition, <i>n (%)</i>	1 (25%)	3 (12%)	10 (18%)	14 (16%)
No donor can be found, <i>n (%)</i>	3 (75%)	17 (65%)	28 (50%)	48 (56%)
Median time span until transplantation in months (range)	—	8.5 (2.3-33.3)	5.0 (2.3-12.5)	5.0 (2.3-33.3)

Tx

Sem dador

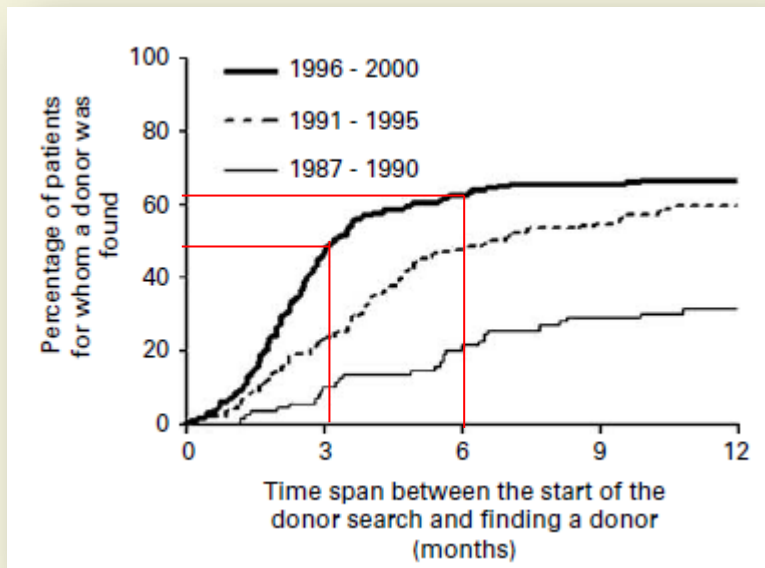
How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor.
Faster is better than more!

MBA Heemskerk^{1,2}, SM van Walraaven¹, JJ Cornelissen³, RMY Barge⁴, RGM Bredius⁵, RM Egeler⁵, JLWTj Lie¹, T Révész⁶, K Sintnicolaas⁷, NM Wulffraat⁶, AE Donker^{5,8}, PM Hoogerbrugge^{5,8}, JJ van Rood^{1,2}, FHJ Claas⁵ and M Oudshoorn^{1,2}

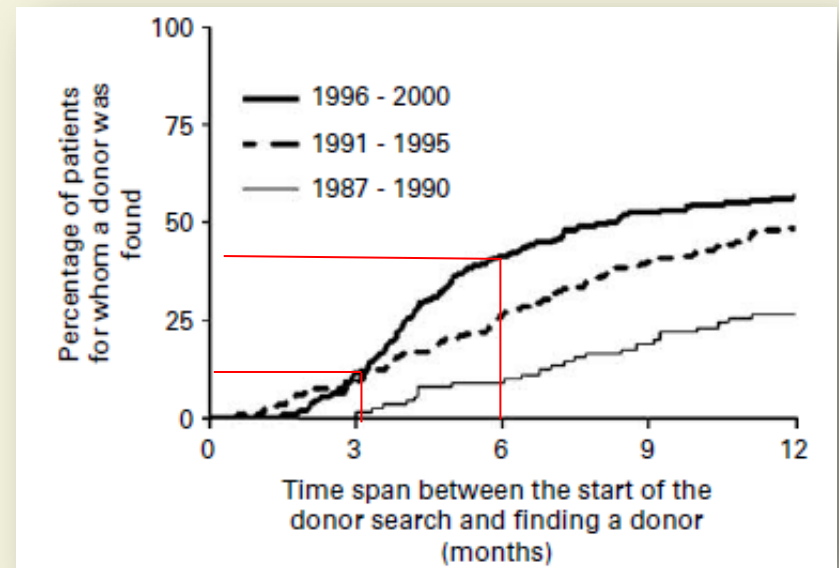
Bone Marrow Transplantation (2005) 35, 645-652
© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 0268-3369/05 \$30.00
www.nature.com/bmt



Incidência cumulativa de dts de origem NW Europeu para os quais foi encontrado dador dentro de 1 ano



Incidência cumulativa de dts de origem **não** NW Europeu para os quais foi encontrado dador dentro de 1 ano



**How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor.
Faster is better than more!**

MBA Heemskerk^{1,2}, SM van Walraven¹, JJ Cornelissen³, RMY Barge⁴, RGM Bredius⁵, RM Egeler⁵, JLWTj Lie¹, T Révész⁶, K Sintnicolaas⁷, NM Wulffraat⁶, AE Donker^{5,8}, PM Hoogerbrugge^{5,8}, JJ van Rood^{1,2}, FHJ Claas² and M Oudshoorn^{1,2}

Bone Marrow Transplantation (2005) 35, 645-652

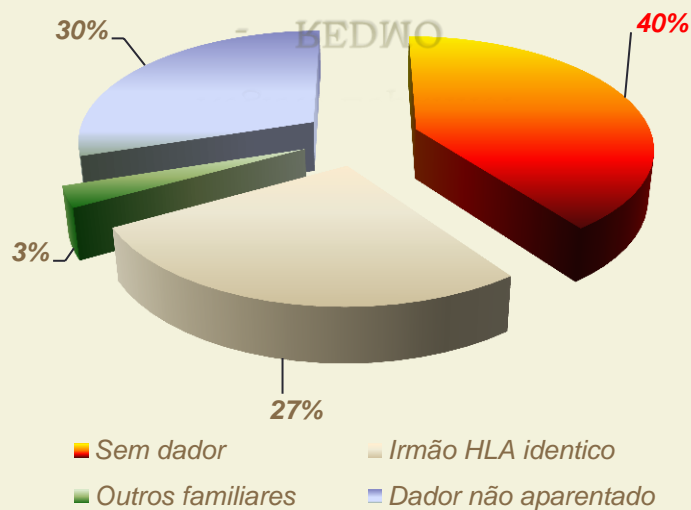
© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 0268-3369/05 \$30.00

www.nature.com/bmt

PROBABILIDADE DE ENCONTRAR DADOR

- Registo Espanhol -

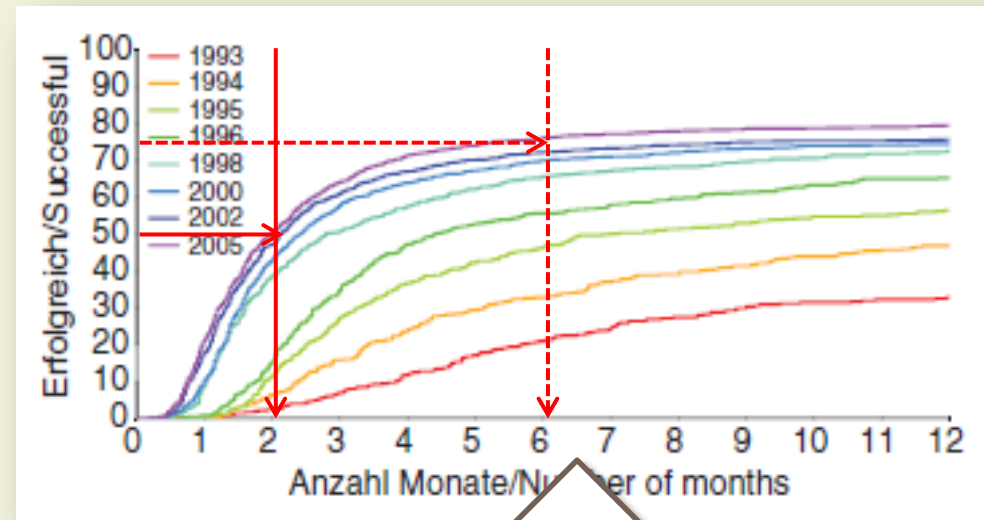
- REDMO



INTERVALO ENTRE DECISÃO DE TX E O TX

- Registo Alemão -

- Registo Alemão -



25% dos doentes sem dador mas muito superior nos países com maior diversidade genética (> 50%)

bjh review

Cord blood banking: 'providing cord blood banking for a nation'

Sergio Querol,^{1,2} Pablo Rubinstein,³ Steven G. E. Marsh,¹ John Goldman¹ and Jose Alejandro Madrigal¹

¹Anthony Nolan Research Institute and UCL Medical School, Royal Free Campus, London, UK, ²Programa de Sang de Cordó, Banc Sang i Teixits, Barcelona, Spain, and ³National Cord Blood Program, New York Blood Center, NY, USA

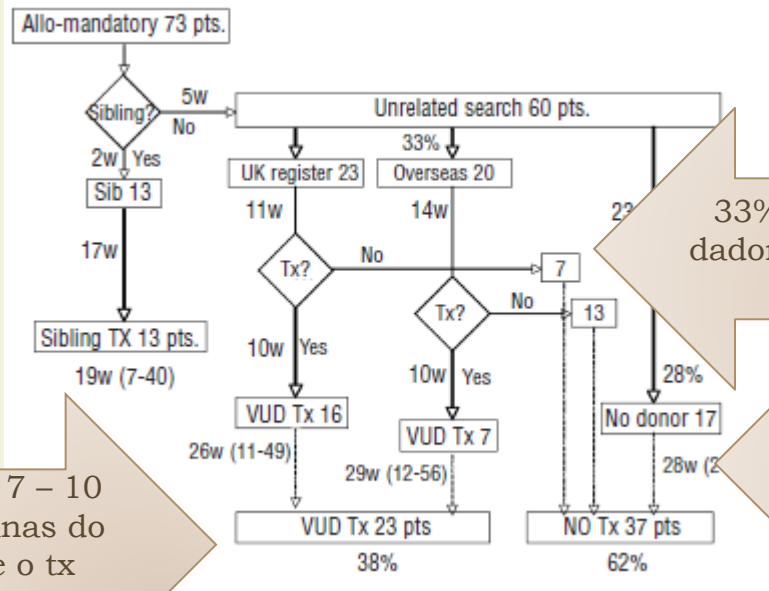
Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be?

Sergio Queral^{1,2,3} Ghulam J. Mufti,³ Steven G.E. Marsh,^{1,2} Antonio Pagliuca,³ Ann-Margaret Little,^{1,2} Bronwen E. Shaw^{1,2,4} Robert Jeffery,¹ Joan Garcia,⁵ John M. Goldman,¹ and J. Alejandro Madrigal^{1,2}

¹Anthony Nolan Research Institute, Royal Free Hospital, London, UK; ²Department of Haematology, UCL Cancer Institute, Royal Free Campus, London, UK; ³Department of Haematology, Kings College Hospital and Kings College, London, UK; ⁴Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK, and ⁵Programa de Sang de Cordó, Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Spain

haematologica | 2009; 94(4)

INTERVALO ENTRE DECISÃO DE TX E O TX



33% doentes com dador não realizaram tx

28% dos doentes não teve dador

Apenas 38% dos doentes com pedido de pesquisa de URD realizaram tx

Dados do registo evidenciam necessidade de um programa complementar

Mais 7 - 10 semanas do que o tx relacionado

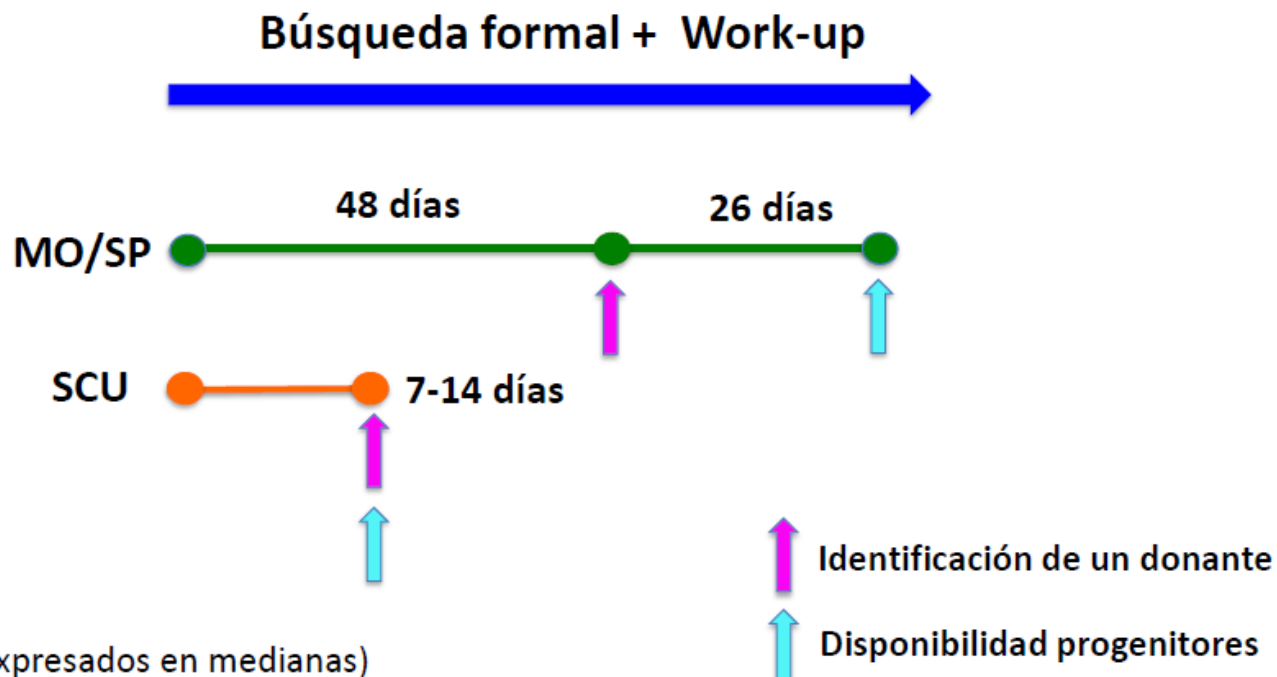
INTERVALO ENTRE DECISIÓN DE TX E O TX

- REDMO -

- REDMO -

Intérvalo formal de búsqueda

REDMO 2010



Assim...

Apesar do aumento de pool de dadores (29,297,710 dadores e 722,423 CB) ainda existe uma grande percentagem de dtes com indicação para HSCT sem resposta (30-40%)

Worldwide file não tem dadores para background genético de etnias, genótipos raros

Princípio da **“diminuição de retorno”**: 100 mil dadores extra no registo de 1 milhão de dadores com background Nordeste Europa aumenta a probabilidade de Tx em 1%

À medida que o tamanho do registo aumenta, cai a probabilidade de identificar um novo fenótipo.
1990: 1 em cada 2 dadores incluía um novo fenótipo; 2010: 1 em 15 novos dadores registados adicionava 1 novo fenótipo.

O aumento de dadores no registo internacional não se traduz por sucesso de pesquisa para dtes de etnias ou genótipos raros mas aumenta substancialmente o custo

A escassez de dadores já não é o maior constrangimento para os dte NWE, mas sim a eficiência do processo de pesquisa.

Como responder....

Importante diminuir o tempo de pesquisa de UD e o intervalo até Tx

Proceder a pesquisa com identificação MM aceitáveis

Melhorar os protocolos de Tx com *stem cells* de doadores HLA MM

Métodos genotipagem HLA alta resolução normalizados e bx custo.
(probabilidade de melhor investimento que o aumento cego o registo)

Recrutamento de doadores nos meios populacionais com genótipos raros

Transplantar com CB: critérios de compatibilidade menos exigentes

Desenvolver esforços para colher CB nestas populações

Transplante de CB

Vantagens

1. Rico células progenitoras alto potencial expansão
2. Acessibilidade
3. Menor probabilidade de vírus latentes
4. **Menor incidência** de doença imunitária
5. Requisitos HLA menos restritivos (*reduz o tamanho de inventário nacional*)
6. GVL mantido
7. “0” risco de doença relacionada à colheita *targeted*
8. Maior probabilidade de encontrar doadores raros
9. Menores requisitos de compatibilidade
10. Contributo à investigação

Limitações:

- N° de células limitado (*one time collection*)
- Recuperação lenta neutrófilos, plaquetas e células do sistema imunitário

Limitações:

- Requer congelação, armazenamento e descongelação
- Impossibilidade de obter colheitas adicionais do dador (linfócitos)

Comentários

1. Capacidade de enxerto em crianças e em adultos
2. Disponibilidade imediata do recetor associada a transplante
3. Menor probabilidade de doença imunitária de parcial
4. Menor probabilidade de doença imunitária de parcial
5. Cumpre com os objetivos do transplante
6. Cumpre com os objetivos do transplante
7. Facilidade de constituir um inventário (olhado como *“one time collection”*)
8. Menor probabilidade de doença imunitária de parcial tx, principalmente
9. Menores requisitos de compatibilidade para muitos recetores
10. Contributo à investigação

Estado da arte

- Mais de 3 milhões de CBU armazenadas no inventário internacional (sobretudo, US e USA)
 - O sangue do cordão umbilical é rico em células progenitoras hematopoéticas, o que incentivou a proliferação de bancos
- Inventário CB público >720 000 unidades
 - Inventário de qualidade heterogénea
- Europa ocidental: >35,000 CB unidades transplantadas, maioritariamente Tx alogénico com resultados equivalentes aos transplantes com células obtidas de outras fontes.

BPCCU

Missão

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado da Saúde

Despacho n.º 14879/2009

A existência de um banco público de células do cordão umbilical permite colocar à disposição de todos os cidadãos células progenitoras hematopoiéticas, necessárias para a terapêutica de transplantação em determinadas doenças hematológicas, imunológicas ou outras.

O Banco Público aceitará apenas dâdivas altruístas, que serão colocadas à disposição de todos os potenciais receptores, cumprindo, em matéria de princípios, de organização e de rigor técnico, todas as exigências da Lei n.º 12/2009, de 26 de Março.

1 — A criação do Banco Público de Células do Cordão Umbilical nas instalações do **Centro de Histocompatibilidade do Norte**.

Diário da República, 2.ª série — N.º 126 — **2 de Julho de 2009** 25817

2 — ...

3 —...

4 —... enquadramento institucional futuro do Banco Público de Células do Cordão Umbilical, **que assegure o adequado envolvimento das instituições científicas**, permitindo aproveitar todas as potencialidades de natureza assistencial desta unidade, incluindo no domínio da investigação.

5 — Que, para efeitos do número anterior, sejam envolvidos, designadamente, o Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), o Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) e o Instituto de Engenharia Biomédica (INEB), podendo ser consideradas outras **instituições universitárias** e, mesmo, **parceiros de natureza privada**.

26 de Junho de 2009. — O Secretário de Estado da

MISSÃO DO BANCO PÚBLICO

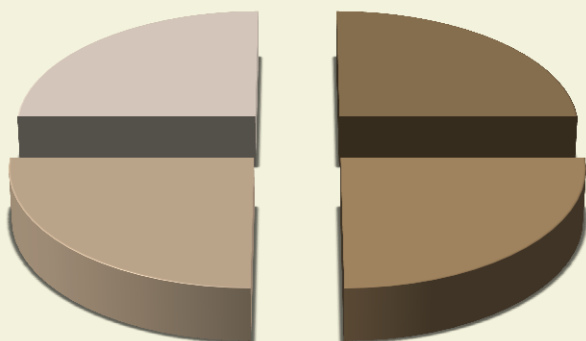
- **Aumentar a probabilidade de transplante**
 - Complementar o registo nacional – CEDACE
 - Promover o acesso de tratamento a doentes que não dispõem de dador relacionado ou não relacionado compatível
 - Atendendo à dimensão da população nacional.
 - Considerando a diversidade étnica do país
 - Recrutamento orientado populações não caucasianas (não NW europa).
 - Garantir a representatividade da variabilidade genética de toda a população (qualidade e heterogeneidade em lugar de quantidade)
- **Disponibilizar células para os doentes que requerem transplante urgente**
- **Reduzir o tempo desde a decisão ao transplante**
 - A combinação de pesquisa entre o registo dador adulto (CEDACE) e cordão aumentar o acesso ao transplante
 - Construir um inventário de unidades cujas características permita ser utilizado como alternativa em transplante alogénico Contribuir para o inventário internacional
- **Garantir a sua própria sustentabilidade**

UCB deve ser uma solução para as necessidades nacionais não satisfeitas

BPCCU

Estratégia

Características técnicas do Banco Público



- Segurança
- Qualidade
- Dimensão do inventário
- Representatividade genética

- **Segurança:** estabelecida na regulamentação nacional e internacional e nos standards
- **Identidade/rastreabilidade**
 - HLA, NIMA
- **Qualidade:**
 - TNC e CD34+: Parâmetros definidos
 - **Eficácia e viabilidade:**
 - Dificuldade de padronização
 - Necessidade de outros testes indicadores de eficácia
- **Dimensão/Qualidade do inventário**
- **Representatividade genética**

Desafios e oportunidades na construção do BPCCU

Quantos doentes pode potencialmente beneficiar ?

Acesso a tratamento para dtes sem dador compatível (RD ou URD)

Acesso a tratamento para dtes de origem não NWE

Disponibilidade para dtes com necessidade de Tx urgente

Qual deverá ser a qualidade (dimensão) do inventário?

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Quantos doentes pode potencialmente beneficiar ?

- Conhecer a atividade do transplante alogénico no país
 - Percentagem de pesquisas
 - Sem resultado
 - Com resultado tardio
 - Genótipo destes doentes
 - Tempo médio entre pesquisa e disponibilidade de produto para transplante
 - Comparar com o transplante relacionado
 - Taxa de transplantes nas populações etnicamente minoritárias comparada a taxa na população caucasianos europeus (NW)

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Quantos doentes pode potencialmente beneficiar ?

- Conhecer a atividade do transplante alogénico no país
 - Percentagem de produtos importados
 - Número de produtos
 - Tipo de produtos
 - Tempo médio para importação e disponibilidade
 - Pesquisas com sucesso mas sem realização de transplante
 - Entre a decisão de transplante e pesquisa positiva
 - Causa par o transplante não ter sido realizado

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Quantos doentes pode potencialmente beneficiar ?

- A origem étnica dos doentes
 - Distribuição de genótipos no registo nacional – CEDACE
 - Origem geográfica/raça
 - Prevalência e incidência de doenças hematológicas, alterações imunológicas e congénitas com indicação de transplante no país.

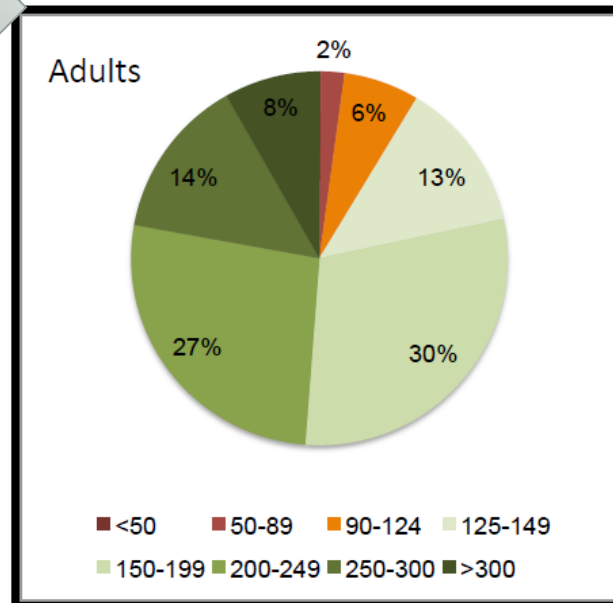
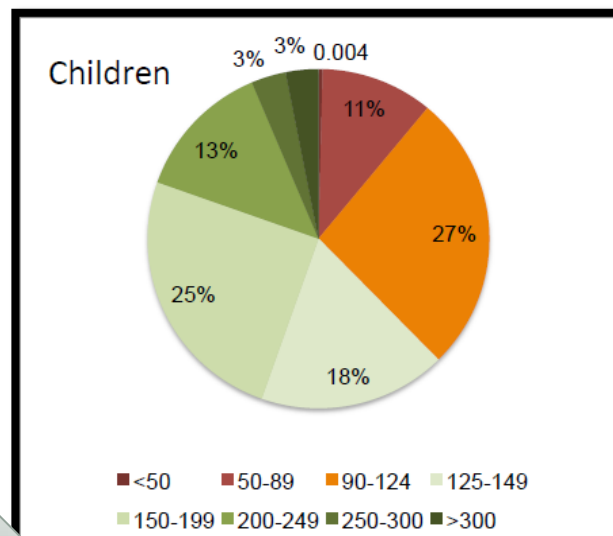
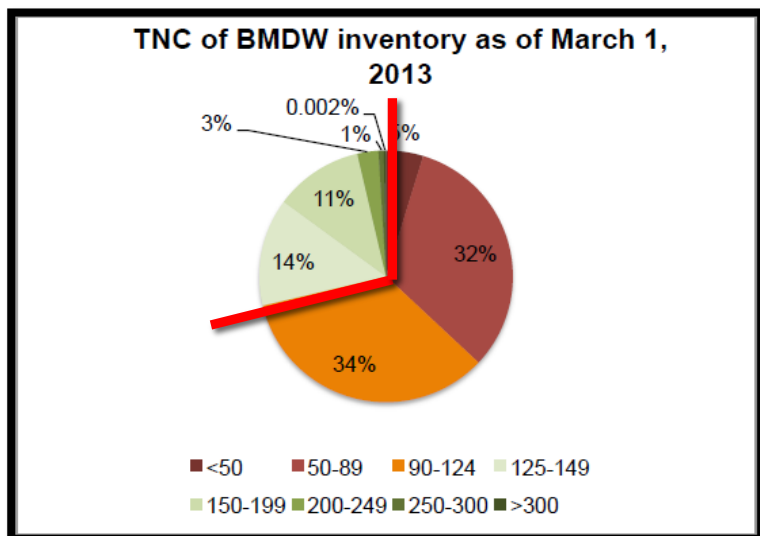
Potencial para beneficiar 30% dos doentes com pesquisa de dador não relacionado

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Qual deverá ser a qualidade (dimensão) do inventário?

- Qualidade (pré criopreservação e pós descongelação):
 - Celularidade
 - Viabilidade
 - Microbiologia
 - Caracterização HLA alta resolução (HLA I –A, -B, e –C e HLA II –DRB e DRQ)
 - NIMA
 - Género
- Despiste de doenças transmissíveis
 - HTLV, HIV, HBV, HCV
 - Toxoplasma, CMV, EBV
- Despiste hemoglobinopatias

INEFFICIENT WORLDWIDE INVENTORY



Na realidade o inventário útil internacional é **muito inferior às 720.000 unidades registadas**

Os preços correntes das unidades pagam as ineficiências do inventário

Evolution of the Operational Inventory ≈ 100,000 CBU worldwide

Celularidade	2010		2012	
<90	214200	0,04	205.373	0,08
90-124	168300	0,34	190.079	0,21
125-149	61200	1,19	76.620	0,56
150-199	51000	2,54	62.515	1,32
>200	15300	9,01	20.164	5,63
Global	510000	0,79	554.751	0,53

Taxa de utilização

*Number of units in BMDW vs Rate of shipped CBUs (source: WMDA annual survey)
 2010= Number of units 1st January 2011 vs Shipped along 2010 (except Japan)
 2012= Number of units 1st January 2013 vs Shipped along 2012 (except Japan)*

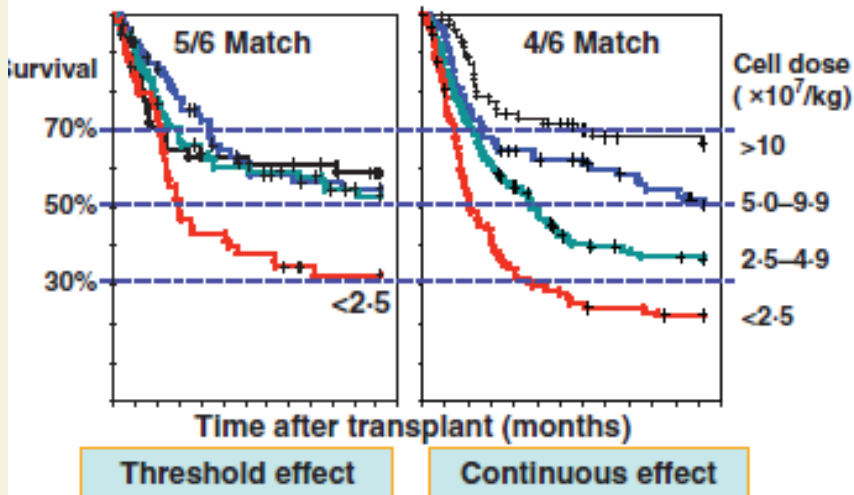
Cord blood banking: 'providing cord blood banking for a nation'

Sergio Querol,^{1,2} Pablo Rubinstein,³ Steven G. E. Marsh,¹ John Goldman¹ and Jose Alejandro Madrigal¹¹Anthony Nolan Research Institute and UCL Medical School, Royal Free Campus, London, UK, ²Programa de Sang de Cordó, Banc Sang i Teixits, Barcelona, Spain, and ³National Cord Blood Program, New York Blood Center, NY, USARELEVÂNCIA DA DOSE
CELULAR E
COMPATIBILIDADE HLA

DFS

Impact of cell dose and HLA match on survival

New York blood center



- 6/6 melhor (variável independente)
- 3/6 pior e dependente de dose
- 5/6
 - TNC 2.5 – 4,9 x10E⁹/U similar aos recetores de 4/6 com TNC >5.0 – 5,9 x10E⁹/U mas com menor risco de GvHD
- < 2.5 x10E⁹/U (5 ou 4/6) pior resultado
- Situação de compromisso:
 - > 2.5 x 10E⁹/U e pelo menos 5/6 HLA

Considerar a qualidade (dimensão) do inventário e o impacto no benefício dos doentes com um compatibilidade 5/6

Quality of the Inventory: Current HLA-typing of CBUs listed (January 1, 2014)

Aspect	Number CBUs	Percentage (%)
HLA-A, -B	1,040	0.14
HLA-A, -B, -DR(B1)	623,063	80.95
HLA-A, -B, -C, -DR(B1)	92,913	12.04
HLA-A, -B, -C, -DR(B1), -DQ(B1)	51,058	6.63
HLA-A, -B, -C, -DR(B1), -DQ(B1), -DP(B1)	1,861	0.24

Cord blood banking: 'providing cord blood banking for a nation'

Sergio Querol,^{1,2} Pablo Rubinstein,³ Steven G. E. Marsh,¹ John Goldman¹ and Jose Alejandro Madrigal¹

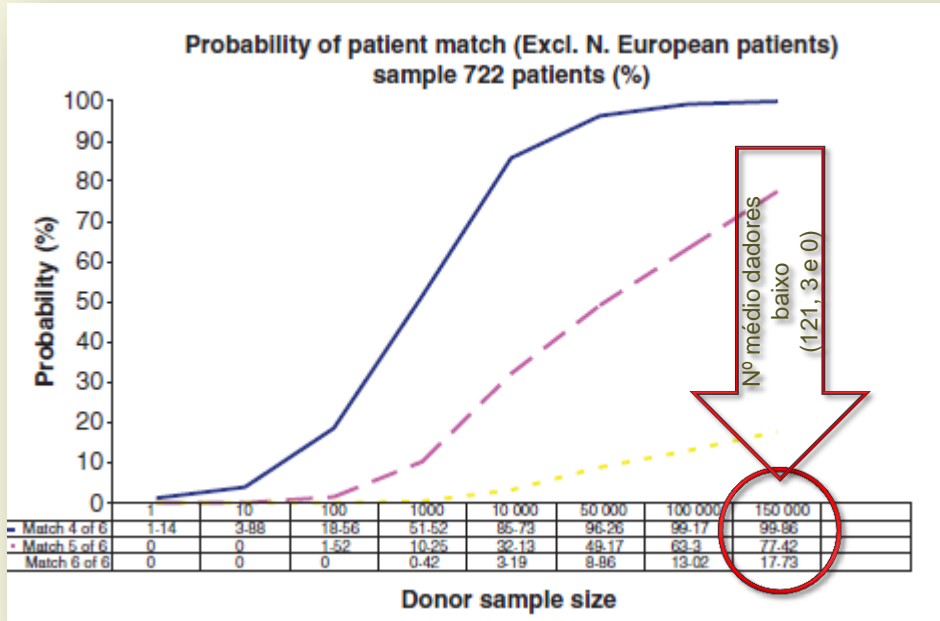
¹Anthony Nolan Research Institute and UCL Medical School, Royal Free Campus, London, UK, ²Programa de Sang de Cordó, Banc Sang i Teixits, Barcelona, Spain, and ³National Cord Blood Program, New York Blood Center, NY, USA

COMPARAÇÃO DE EFICIÊNCIA

% dts com pelo menos 1 dador e n° médio de dadores encontrados em cada categoria

Aumentar o número de dadores adultos não é "cost effective"

Registo de 10M, são necessários 7 M de registos adicionais para aumentar a probabilidade de compatibilidade em 1%



Match level	% 4 out of 6 or better		% 5 out of 6 or better		% 6 out of 6	
	50,000	100,000	50,000	100,000	50,000	100,000
Donor size	50,000	100,000	50,000	100,000	50,000	100,000
2,000 active patients	98.5% (261)*	99.6% (532)	79.5% (9)	85.6% (19)	34.1% (0)	41.4% (0)
722 non-North Western European patients	96.6% (35)	99.7% (68)	49.7% (0)	63.3% (1)	8.9% (0)	13.0% (0)

Existe um limite da dimensão do registo para além do qual não é eficiente e aumenta significativamente a redundância e fenótipo raros podem nunca aparecer

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Inventário, que qualidade? A qualquer preço? “*cost effective*”?

Pre-freezing minimum cut-off ($\times 10^8$ nucleated cells)	5	9	12.5
Recipient bodyweight ²	38 kg	55 kg	64 kg
5 out of 6 > 50 kg*	40-70 (0-4)	44-75 (0-6)	49-80 (0-9)
Discarded units	14%	45%	62%
Cost/unit ⁺	€920	€1,120	€1,360

$\geq 15.0 \times 10^8/U$

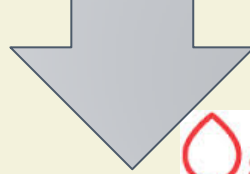
86,4%

$\geq 20,0 \times 10^8/U$

?

Investir na formação / treino das UC

Identificar indicadores preditivos da colheita pré parto



ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

Que custo?

- ▶ Inventário operacional: a dimensão máxima que permite um aumento linear na eficácia sem o paradoxo de crescimento que coloca o produto mais caro sem retorno de eficiência. (redundâncias)
 - ▶ Um custo/eficiência óptimo:
 - ▶ Inventário com base na diversidade e não na quantidade.
 - ▶ Inventário de qualidade
 - ▶ Limite celular $\Rightarrow >1.5 \times 10^9/U$
 - ▶ Genotipagem \Rightarrow HLA-A,-B, -C e -DRB1 \Rightarrow Alta resolução
 - ▶ NIMA
- ▶ Atingido o inventário operacional é mais “*cost – efective*” em renovar o inventário do que continuar a crescer.

O dinheiro deve ser colocado na aplicação de uma estratégia de qualidade e na seleção adequada da população alvo e não na quantidade de uma genética indiscriminada.

Eficiência nos programas de colheita nas maternidades

Abrir a outras aplicações

ESTRATÉGIA PARA A CONSTITUIÇÃO DO BANCO PÚBLICO

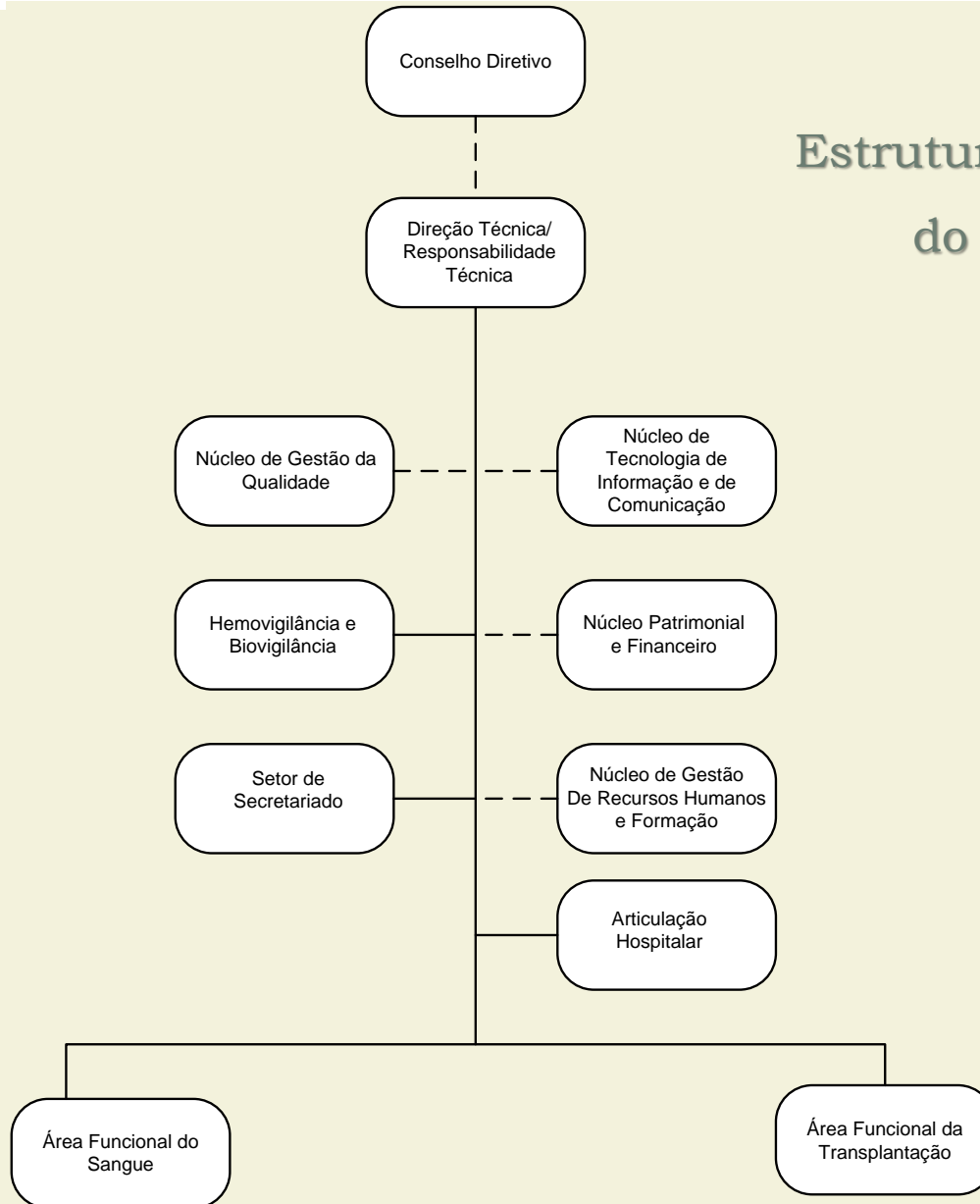
- Criopreservação de unidades que após a descongelação garantam concentração e viabilidade celulares adequadas.
- Protocolos com maternidades que respondam a populações de baixa expressividade genética no registo nacional – CEDACE
- Dispor de um inventário com 30 a 50% das unidades com origem em populações etnicamente minoritárias.

O programa do BPCCU deve ser orientado para suprir as necessidades nacionais não satisfeitas de transplante de células hematopoiéticas

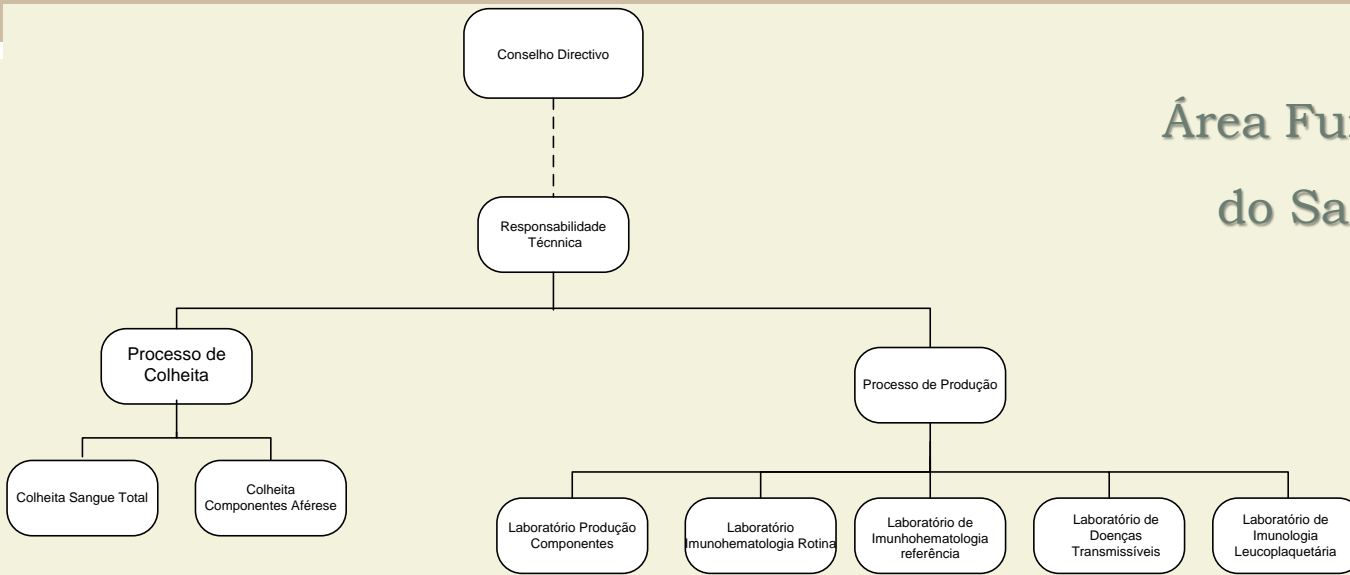
BPCCU

Atividade

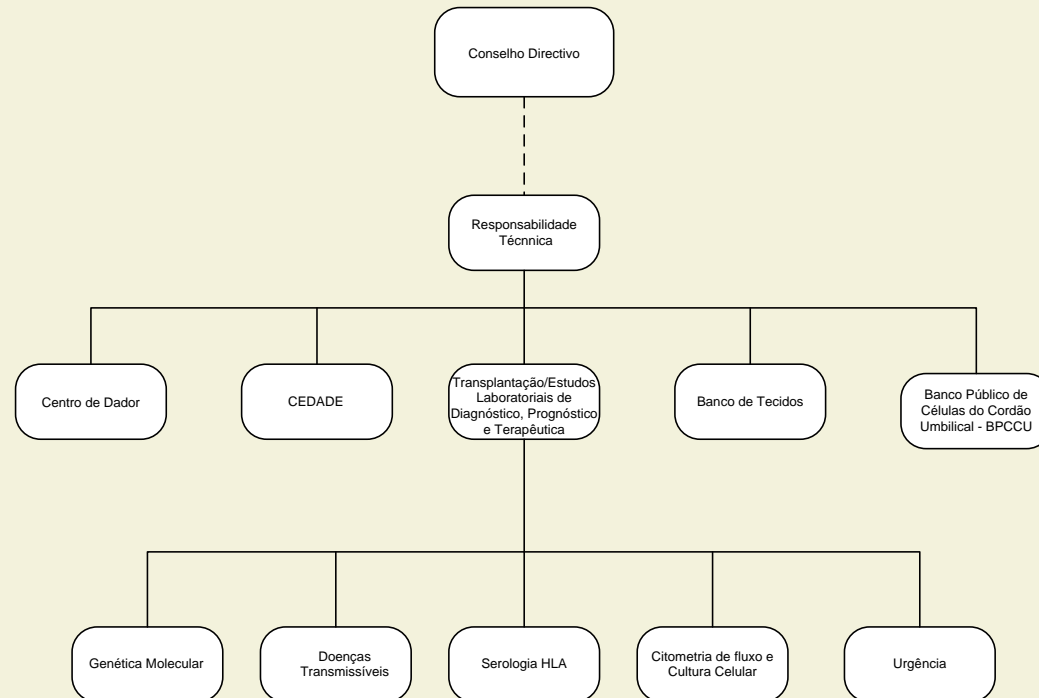
Estrutura Funcional do IPST,IP

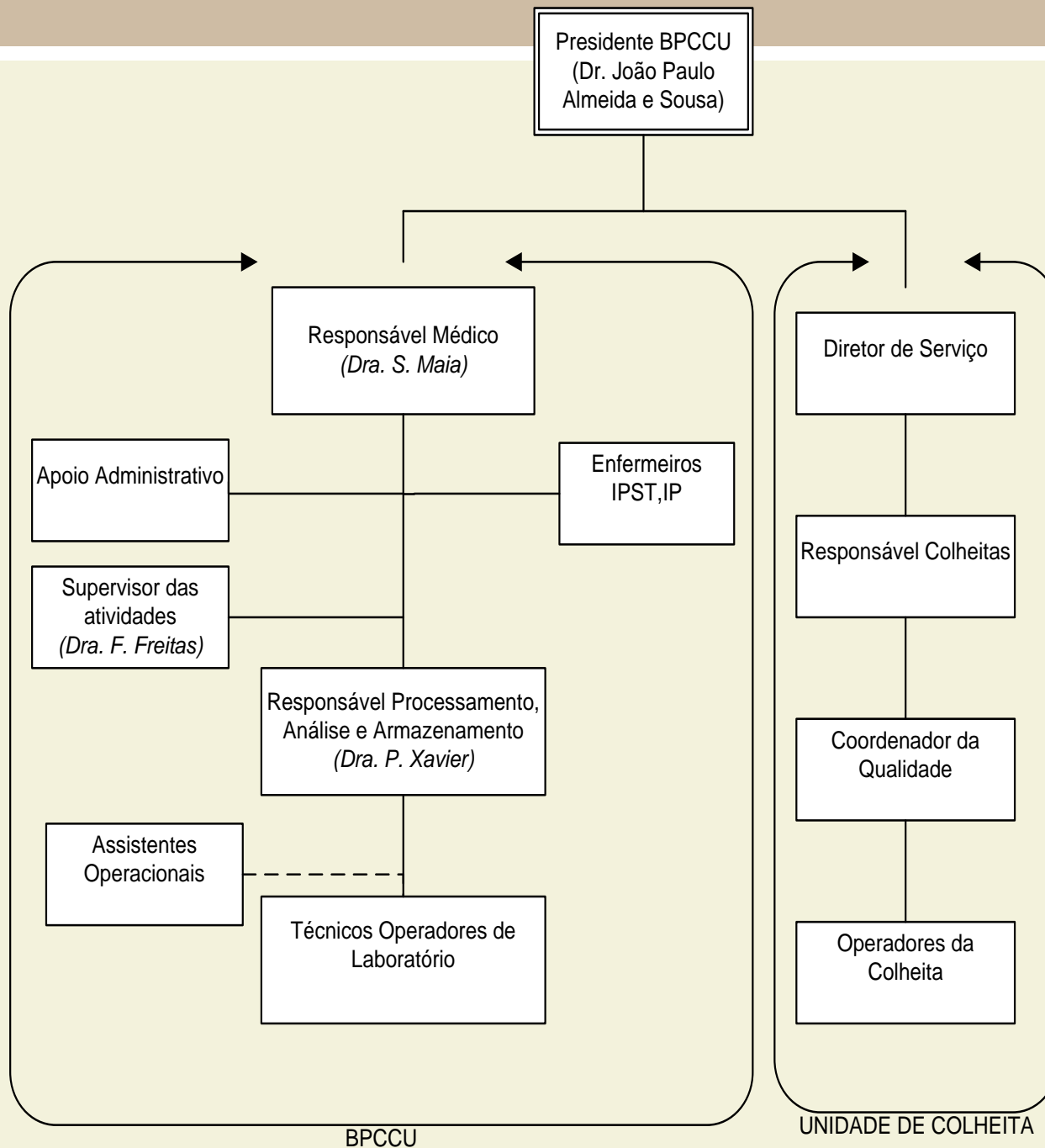


Área Funcional do Sangue



Área Funcional da Transplantação





BPCCU

UNIDADE DE COLHEITA

DIRETIVA 2004/23/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 31 de Março de 2004

relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana

Diretivas Europeias

COMMISSION DIRECTIVE 2005/61/EC

of 30 September 2005

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events

DIRETIVA 2006/17/CE DA COMISSÃO

de 8 de Fevereiro de 2006

que aplica a Directiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita a determinados requisitos técnicos aplicáveis à dádiva, colheita e análise de tecidos e células de origem humana

DIRETIVA 2006/86/CE DA COMISSÃO

de 24 de Outubro de 2006

que aplica a Directiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere aos requisitos de rastreabilidade, à notificação de reacções e incidentes adversos graves e a determinados requisitos técnicos para a codificação, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana

DIRETIVA 2010/45/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 7 de Julho de 2010

relativa a normas de qualidade e segurança dos órgãos humanos destinados a transplantação

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA

Lei n.º 12/2009

de 26 de Março

Estabelece o regime jurídico da **qualidade e segurança** relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, transpondo para a ordem jurídica interna as Directivas n.ºs 2004/23/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, 2006/17/CE, da Comissão, de 8 de Fevereiro, e 2006/86/CE, da Comissão, de 24 de Outubro.

Lei n.º 1/2015

de 8 de janeiro

Procede à **primeira alteração à Lei n.º 12/2009**, de 26 de março, que estabelece o regime jurídico da **qualidade e segurança** relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, **distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana**, transpondo a **Diretiva n.º 2012/39/UE, da Comissão, de 26 de novembro de 2012**, que altera a Diretiva n.º 2006/17/CE no que se refere a certos requisitos técnicos para a análise de tecidos e células de origem humana.

Legislação
Nacional

banco de sangue de cordão umbilical

Lei 12/2009

Standards

- Elegibilidade do dador
- Colheita
- Processamento
- Controlo do processamento
- Controlo de documentos
- Instalações
- Materiais
- Registos
- Acondicionamento / armazenamento
- Distribuição
- Auditorias / inspecções
- Plano de qualidade
- Erros e desvios
- Plano de ações
- Rotulagem
- Pessoal
 - Formação e treino
- Validações
- Resultados e monitorização
- Biovigilância

NetCord-FACT International Standards for
CORD BLOOD
Collection, Banking, and Release
for Administration

FIFTH EDITION



Guide to the quality
and safety of
**TISSUES
AND CELLS**
for human application



Estándares de Acreditación
en Obtención, Procesamiento,
Almacenamiento y Distribución
de Progenitores Hematopoyéticos
de Cordón Umbilical



for **CELLULAR THERAPY**

SIXTH EDITION



Estándares
para la Obtención,
Procesamiento y
Administración
de Productos
de Terapia Celular

FACT-JACIE INTERNATIONAL STANDARDS
for **HEMATOPOIETIC
CELLULAR THERAPY**

Product Collection, Processing, and Administration

SIXTH EDITION



Comité Conjunto de Acreditación

1.ª edición. 2009



Manual de Boas Práticas

Unidades de Colheita, Bancos de
Células, Unidades de Apoio

Autoridade para os Serviços de
Transplantação

ARTHISQS Funded by the European Commission

Assisted Reproductive Technologies & Haematopoietic stem cells
Improvements for Quality & Safety throughout Europe

WP 5
**GUIDE OF RECOMMENDATIONS
FOR CORD BLOOD BANKING**

Vanja Nikolac, MD
Ministry of Health, Republic of Croatia

„This presentation is part of the Joint Action 2013 21 01 which has received funding from the European Union's Health Programme (2008-2013). The content of this presentation represents the view of the author only and is his/her sole responsibility; it cannot be considered to reflect the views of the European Commission and/or Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency or any other body of the European Union. The European Commission and the Agency do not accept any responsibility for use that may be made of the information it contains.”

Processos implementados



Data	Evento
Julho de 2009	<i>Criação do BPCCU – Lusocord e início de atividade (Despacho 12879/2009 DR nº 126 II série)</i>
Março 2011	<i>Inspeção pela Autoridade Competente - ASST “... não concessão de autorização para as atividades de distribuição, circulação e importação de sangue do cordão umbilical...”</i>
Fevereiro de 2012	<i>Integração no IPST, IP (DL nº 39/2012 de 16 de fevereiro, DR nº 34, I série)</i>
Mai de 2012	<i>Publicação dos estatutos do IPST, IP (Portaria nº 165/2012 de 22 maio, DR nº 99 I Série)</i>
Setembro de 2012	<i>1ª Inspeção pela Autoridade Competente – DGS (constata os mesmos desvios que na inspeção da ASST e aceita a proposta de ações a implementar apresentada pelo IPST, IP)</i>
Outubro de 2012	<i>Avaliação de risco das unidades criopreservadas</i>
Dezembro de 2012	<i>Protocolo de colaboração com a 1ª UC - HSJ</i>
Março de 2013	<i>Início da atividade de colheita do BPCCU</i>
Mai de 2013	<i>Inspeção pela Autoridade Competente - DGS</i>
Março 2014	<i>Protocolo de colaboração com a 2ª UC – HPH - ULSM</i>
Abril de 2014	<i>Protocolo de colaboração com a 3ª UC – CMIN - CHP</i>
Junho de 2014	<i>Obtenção de autorização pela DGS para “as atividades de análise, processamento, armazenamento, criopreservação e redução de volume”</i>
Outubro de 2014	<i>Protocolo de colaboração com a 4ª UC – HFF – Lisboa</i>
Mai de 2015	<i>Certificado de autorização para todas as atividades incluindo distribuição</i>
Fevereiro 2016	<i>Início de atividade na 4ª UC- HFF - Lisboa</i>
Novembro 2016	<i>2ª Inspeção pela Autoridade Competente – DGS</i>

CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO DA DGS



CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO

AUTHORISATION CERTIFICATE

Banco Público de Células do Cordão Umbilical - LUSOCORD

Rua Roberto Frias – Pavilhão Maria Fernanda
4200-467 Porto

Tipo de células <i>CELLS</i>	Atividades Autorizadas <i>AUTHORISED ACTIVITIES</i>	Processos Autorizados <i>AUTHORISED PROCESSES</i>
CÉLULAS DE SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL <i>CORD BLOOD CELLS</i>	Análise (<i>TESTING</i>) Processamento (<i>PROCESSING</i>) Armazenamento (<i>STORAGE</i>) Distribuição (<i>DISTRIBUTION</i>)	Criopreservação (<i>CRIOPRESERVATION</i>); Redução de Volume (<i>VOLUME REDUCTION</i>)

Nos termos da Lei nº12/2009, de 26 de março alterada pela Lei nº 1/2015, de 8 de janeiro
In terms of Law n.º 12/2009, of March 26th changed by the law nº 1/2015, of January 8th

O Diretor-Geral da Saúde

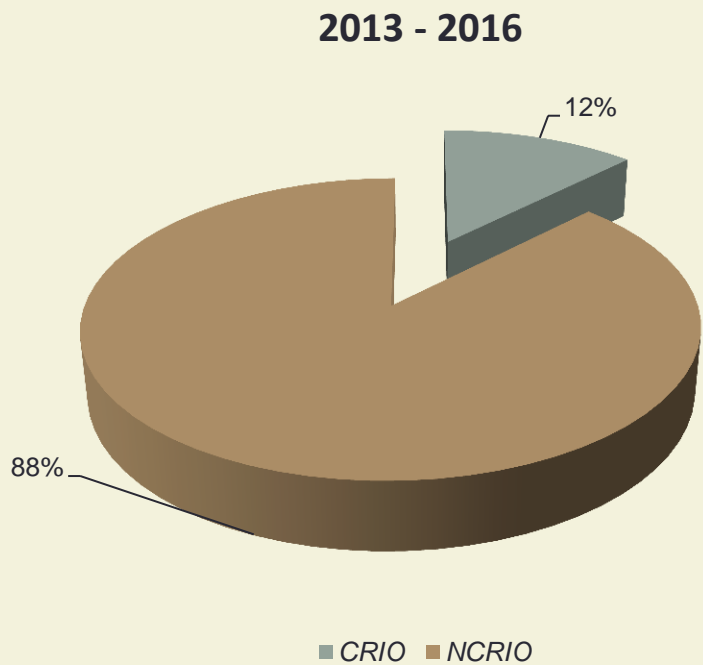
Francisco George

DATA DE EMISSÃO: 28.05.2015

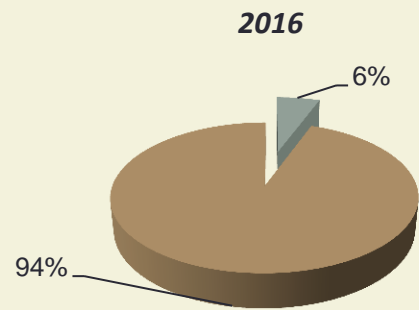
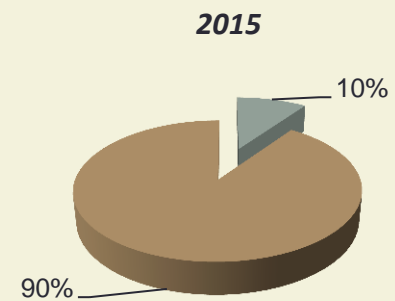
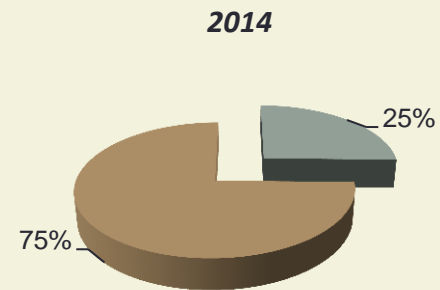
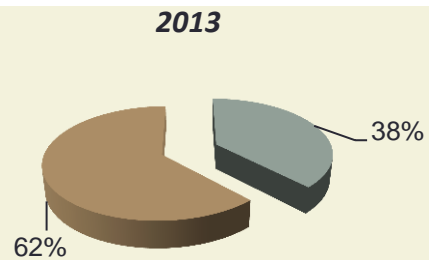
Unidade funcional do BPCCU



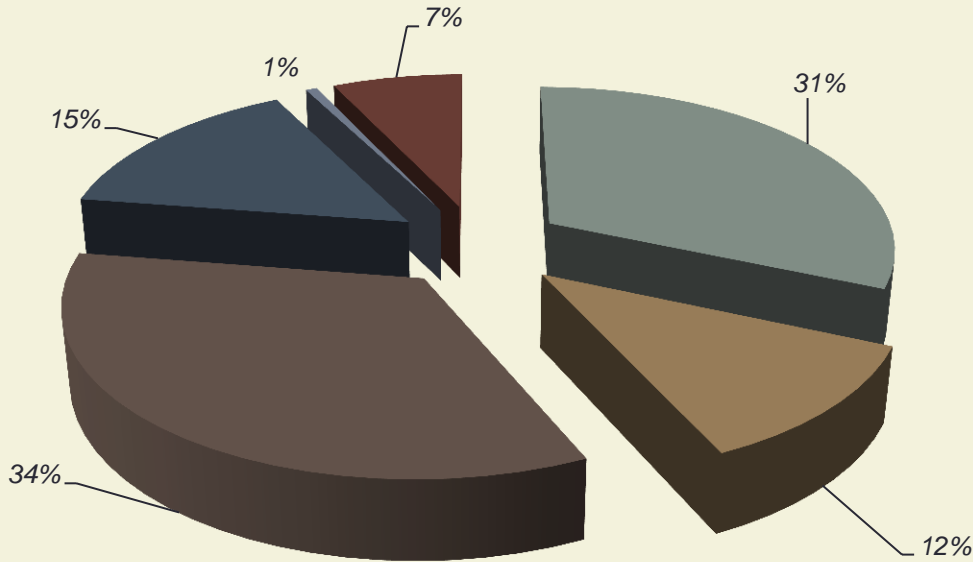
Rede de unidades de colheita (locais de colheita)



TNC /U aumentou de 0.9 para 1.5

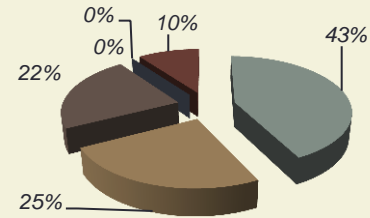


- 2013 - 2016 -

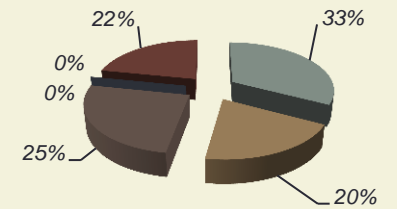


■ Volume insuficiente
 ■ Presença coágulos
 ■ TNC < limite
■ Tempo
 ■ no Processamento
 ■ Outros

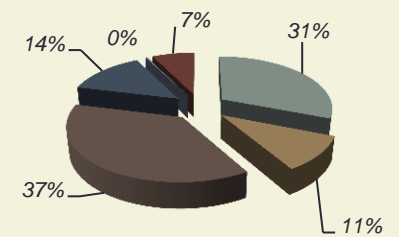
- 2013 -



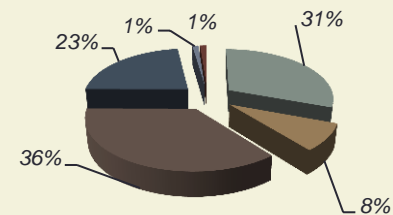
- 2014 -



- 2015 -



- 2016 -

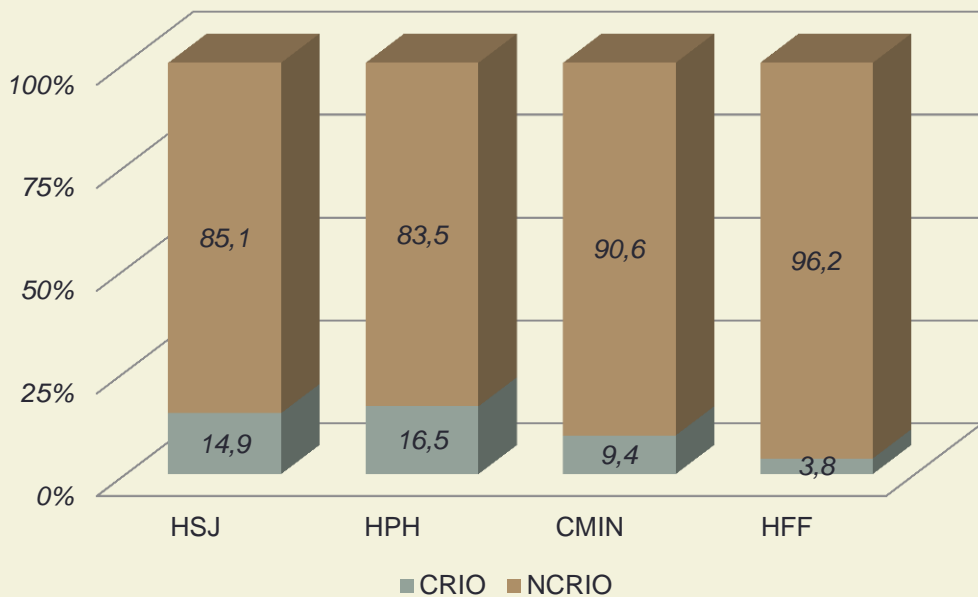


CARACTERIZAÇÃO DO INVENTÁRIO
MOVIMENTO GERAL

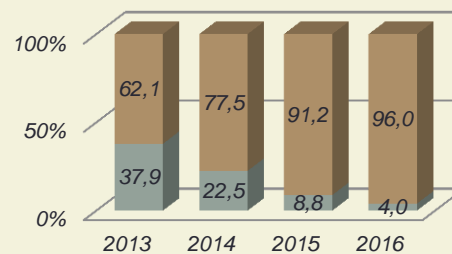
Ano	Validadas	Quarentena	Estudos	Inutilizadas	Total criopreservadas	Eficiência %	Recebidas	Taxa de criopreservação
2013	5	0	60	15	80	6.2	206	37.8
2014	77	2	109	19	207	37.4	811	25.4
2015	82	1	39	11	133	61.7	1401	9.7
2016	87	0	4	7	98	88,8%	1746	5.6
TOTAL	221	3	212	52	508	N/A	4164	N/A

Até final de 2016

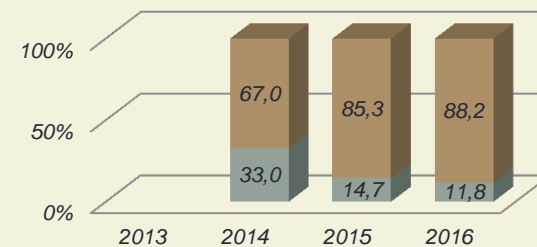
2013 - 2016



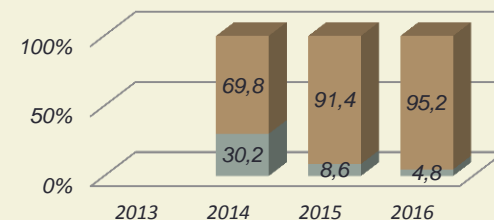
HSJ



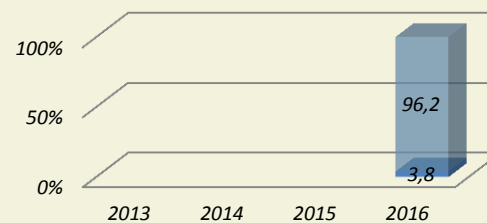
HPH



CMIN



HFF



<http://ipst.pt/> área da transplantação





INTRODUÇÃO

O que é o sangue do cordão umbilical (SCU)?

Como é obtido o Sangue do Cordão Umbilical?

Para que é utilizado o sangue do cordão?

Quais os tipos de bancos que armazenam sangue do cordão umbilical?

Bancos para uso público

Bancos para uso familiar

COMPREENDER OS BENEFÍCIOS DO ARMAZENAMENTO PÚBLICO VS. ARMAZENAMENTO FAMILIAR – OS FACTOS

Todas as mães podem doar o sangue do cordão umbilical?

Serão realizadas análises antes de saber se posso doar?

O que preciso fazer caso decida doar?

Quais os custos de armazenamento de sangue do cordão?

MENSAGENS A LEVAR PARA CASA

BPCCU

Considerações

PLANO PARA UM BANCO PÚBLICO SUSTENTÁVEL

- Planificação nacional:
 - Estruturar a organização da colheita com realização apenas em determinados centros de colheita:
 - Seleção de centros de colheita e número significativo de partos e que respondam a uma população com génita não representada no Registo (eficiência nas maternidades e menor dispersão geográfica)
 - Construir um inventário operacional:
 - Diversidade étnica e qualidade celular
 - Dimensão do banco ajustada para:
 - O número de unidades armazenadas de SCU necessário deve basear-se na eficiência e equidade para ser possível transplantar o maior numero possível de doentes do nosso país com unidades de SCU que apresentem a maior compatibilidade e melhor qualidade possível.
 - Cobrir 50% da população alvo com compatibilidade 5/6

PLANO PARA UM BANCO PÚBLICO SUSTENTÁVEL

- Deve ser integrada no panorama internacional e incluir a evolução em requisitos de qualidade:
 - apenas unidades de elevado conteúdo celular devem ser incluídas
 - a diversidade imunogenética das unidades armazenadas deve ser ampla
 - seleccionar e acreditar as maternidades
- O aumento do número de unidades não deve ser indiscriminado, mas que procure ter a maior variedade antigénica HLA possível. *(existe mesmo um número a partir do qual não só o impacto em encontrar um dador é marginal com um custo elevadíssimo aumentando substancialmente a redundância do banco)*
 - Especialmente as minorias étnicas
- Acompanhamento dos desenvolvimentos científicos e clínicos, e da atividade de Tx no país.
- Análise económica, no contexto do país, ao longo prazo

ESTRATÉGIAS PARA DIMINUIR A FALENCIA DO TX

- Utilização de múltiplas unidades
- Infusão intra-óssea
- Co-infusão de SC de familiar haploidentico
- Administração de moléculas facilitadoras de “*homing*”
- Co-infusão de células progenitoras expandidas “*ex vivo*”
- Co-infusão de células mesenquimatosas

Todas estas estratégias foram reportadas e os resultados promissores, mas até à data não é possível tirar conclusões definitivas ou mesmo obter reprodutibilidade.

*O Banco de Sangue do Cordão Umbilical
complementa o registo voluntário de doadores
e ambos devem ser eficientes de forma
independente para que o transplante
allogénico seja uma certeza.*

OBRIGADA!



*O BANCO PÚBLICO DE
CÉLULAS DO CORDÃO*

UMBILICAL

- BPCCU -

*Agradece a vossa atenção e a
vossa colaboração*

DAR VIDA DUAS VEZES