

ATTI PARLAMENTARI

XVIII LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. CXXII
n. 1

RELAZIONE

SULLO STATO DELL'ORGANIZZAZIONE DEL
SISTEMA TRASFUSIONALE NAZIONALE

(Aggiornata al 31 dicembre 2018)

(Articolo 25 della legge 21 ottobre 2005, n. 219)

Presentata dal Ministro della salute

(GRILLO)

Trasmessa alla Presidenza il 10 maggio 2019

PAGINA BIANCA



Ministero della Salute

RELAZIONE SULLO STATO DELL'ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA TRASFUSIONALE,
AI SENSI DELL'ARTICOLO 25, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N. 219 RECANTE
"NUOVA DISCIPLINA DELLE ATTIVITÀ TRASFUSIONALI E DELLA PRODUZIONE
NAZIONALE DEGLI EMODERIVATI".

INDICE

A. Premessa.....	4
B. Evoluzione normativa nazionale ed europea	5
C. Il sistema trasfusionale italiano.....	7
C.1 Il percorso di autorizzazione/accreditamento del sistema trasfusionale.....	10
C.2 Qualità e sicurezza delle attività trasfusionali.....	12
C.3 L'autosufficienza del sangue, degli emocomponenti e dei medicinali emoderivati	15
C.4 Il sistema della plasmaderivazione.....	19
C.5 Il sistema di emovigilanza.....	22
C.6 La rete nazionale delle banche del sangue del cordone ombelicale.....	25
D. Il Centro nazionale sangue	27
E. Appendice 1 - Tabelle e Figure.....	34

LISTA DEGLI ACRONIMI:

CNS: Centro Nazionale Sangue

SRC: Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali

ST: Servizi Trasfusionali

AO: Articolazioni Organizzative

UdR: Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

SISTRA: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali

PBM: Patient Blood Management

LEA: Livelli Essenziali di Assistenza

CNT: Centro Nazionale Trapianti

FT: First-time Tested donor

RT: Repeat Tested donor

BCO: Banche del sangue del Cordone Ombelicale

SCO: Sangue di Cordone Ombelicale

CSE: Cellule Staminali Emopoietiche

A. PREMESSA

La legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante “*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati*”, ha ridisegnato profondamente la rete trasfusionale nazionale definendone i principi fondanti e gli obiettivi strategici e introducendo, nel rispetto delle autonomie regionali, elementi innovativi fra i quali l’istituzione degli organismi nazionali, come la Consulta tecnica permanente per il Sistema trasfusionale (ora Comitato tecnico-sanitario del Ministero della salute-Sezione tecnica per il Sistema trasfusionale), il Centro nazionale sangue (CNS), e le Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC).

Le Associazioni e Federazioni dei donatori volontari del sangue concorrono al conseguimento delle finalità del Sistema trasfusionale e al raggiungimento degli obiettivi declinati dalla predetta legge, attraverso la promozione della donazione del sangue, la tutela dei donatori e, ove previsto dall’assetto organizzativo delle Regioni/Province autonome, la raccolta del sangue e degli emocomponenti.

Il Sistema trasfusionale nazionale è fondato sul principio della donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue e dei suoi componenti, ha natura esclusivamente pubblica ed è deputato all’erogazione di prodotti e di prestazioni con valenza strategica per il supporto di molti percorsi assistenziali delle aree di medicina, chirurgia, urgenza ed emergenza e alta specialità.

La gestione del processo trasfusionale è unitaria e “indivisibile” sotto uno specifico ambito autorizzativo/di accreditamento conforme alle norme europee di settore, a governo esclusivamente pubblico.

La legge 21 ottobre 2005, n. 219 inserisce le attività produttive, volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti, le attività clinico-assistenziali trasfusionali nonché la promozione della donazione del sangue nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), stabilisce gli obiettivi strategici del sistema basati sull’autosufficienza regionale e nazionale del sangue e dei suoi prodotti, su elevati livelli di qualità e sicurezza degli emocomponenti e dei medicinali emoderivati e delle prestazioni erogate dai servizi trasfusionali (ST), sull’appropriatezza dell’utilizzo clinico e della gestione della risorsa sangue e sulla garanzia dell’uniforme erogazione dei LEA in materia di attività trasfusionali.

Il Sistema trasfusionale si articola in due ambiti principali di attività, le attività di produzione e qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti e le attività assistenziali di medicina trasfusionale.

Le attività produttive comprendono la raccolta del sangue e degli emocomponenti, ivi incluso il plasma destinato alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali emoderivati, la raccolta delle cellule staminali emopoietiche e di altri componenti ematici impiegati per terapie cellulari.

Le attività assistenziali di medicina trasfusionale comprendono le aferesi terapeutiche, le terapie infusionali e la terapia trasfusionale con emocomponenti effettuata anche dalle strutture trasfusionali in regime ambulatoriale, la gestione dei programmi di autotrasfusione nelle indicazioni cliniche appropriate previste dalle norme vigenti nonchè la produzione e utilizzo clinico di emocomponenti ad uso non trasfusionale.

La rete trasfusionale svolge inoltre un ruolo determinante nel garantire l'appropriatezza della gestione organizzativa e clinica della risorsa sangue basandosi, secondo i più recenti orientamenti internazionali, su una innovativa progettualità multiprofessionale, multidisciplinare e multimodale che si riassume nella definizione anglosassone di *Patient Blood Management* (PBM).

Il PBM coniuga diversi obiettivi: quello di migliorare gli *outcome* dei pazienti e quello di ridurre i costi dell'assistenza sanitaria, basandosi non già sulla risorsa sangue allogena ma su quella del paziente stesso. In questo senso esso va ben oltre il concetto di uso appropriato degli emocomponenti e dei medicinali emoderivati, perché ne previene e ne riduce in modo significativo l'utilizzo, affrontando tutti i fattori di rischio trasfusionale modificabili ancor prima che sia necessario prendere in considerazione il ricorso alla terapia trasfusionale stessa.

Gli obiettivi sopra citati vengono raggiunti mediante i cosiddetti "tre pilastri del PBM": a) ottimizzare l'eritropoiesi del paziente; b) ridurre al minimo il sanguinamento; c) sfruttare e ottimizzare la riserva fisiologica dell'anemia del singolo paziente.

B. EVOLUZIONE NORMATIVA NAZIONALE ED EUROPEA

Lo scenario normativo del settore risulta oggi molto complesso se si considerano le normative europee, le normative nazionali di recepimento delle direttive europee e le disposizioni legislative nazionali esistenti.

Infatti, sin dai primi anni 2000, alla legislazione nazionale in materia di attività trasfusionali si sono aggiunti rilevanti ed impegnativi provvedimenti normativi di matrice comunitaria, essenzialmente finalizzati a stabilire omogenei livelli di qualità e sicurezza dei prodotti e delle prestazioni trasfusionali su tutto il territorio dell'Unione Europea. Ogni Stato membro è stato impegnato a rendere conformi le attività trasfusionali alle disposizioni di matrice europea

formalizzandone il recepimento attraverso l’emanazione di nuovi atti normativi. Il Sistema trasfusionale risulta oggi compiutamente regolamentato in ogni sua attività, pur nella previsione della introduzione di nuovi e più stringenti requisiti di qualità per le attività produttive, in particolare per il “plasma” quale materia prima per la produzione di medicinali, sempre più vicine alle buone norme di fabbricazione o *Good Manufacturing Practices* di matrice farmaceutica.

In tal senso, con il decreto legislativo 19 marzo 2018, n 19, che modifica il decreto legislativo 208/2017, è stata attuata la direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016 recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali, che prevede che siano adottate da tutti i servizi trasfusionali, nel loro sistema di qualità, le linee direttrici di buone prassi (Good Practice Guidelines - GPGs), elaborate congiuntamente dalla Commissione europea e dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali e dell’assistenza sanitaria (EDQM) del Consiglio d’Europa e pubblicate nella Guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti del Consiglio d’Europa, appendice della 19^a edizione (2017) della Raccomandazione n. R(95) 15.

In questo modo, i processi trasfusionali vengono resi conformi, oltre che alle norme e specifiche applicabili al sistema di qualità e alle linee direttrici di buone prassi - GPGs, anche ai pertinenti requisiti relativi al Codice comunitario dei medicinali (Direttiva 2001/83/CE).

A livello nazionale, è stata rinnovata, con specifici Accordi Stato Regione o decreti, alla luce dell’evoluzione normativa e tecnica del settore, una serie di disposizioni, emanate *ex lege* 107/1990, regolanti alcuni particolari aspetti del settore trasfusionale, riguardanti in particolare lo Schema-Tipo di convenzione tra Regioni, Province Autonome e Ministero della Difesa (DM 31 dicembre 2018) che regola i rapporti tra i Servizi trasfusionali militari e le strutture del Sistema trasfusionale nazionale per lo svolgimento delle attività di comune interesse, lo Schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizi trasfusionali, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e prestazioni di medicina trasfusionale (Accordo Stato Regioni 25 maggio 2017), la Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato del Buon Uso del sangue (Accordo Stato Regioni 21 dicembre 2017), lo Schema tipo di Convenzione per la cessione del sangue e dei suoi prodotti per uso di laboratorio e per la produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro (Accordo Stato Regioni 13 dicembre 2018) e lo Schema tipo di Convenzione per la cessione e l’acquisizione programmata di emocomponenti ai fini della compensazione interregionale (Accordo Stato Regioni 13 dicembre 2018).

In Appendice 1 sono riportate le principali normative europee (tabella I) e nazionali (tabella II) in ambito trasfusionale.

C. IL SISTEMA TRASFUSIONALE ITALIANO

Il Sistema trasfusionale nazionale, come disegnato dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219, si basa sulla sinergia tra le componenti istituzionali, centrali e regionali, le Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue [Associazione Volontari Italiani Sangue (AVIS), Croce Rossa Italiana (CRI), Federazione Italiana Associazioni Donatori di Sangue (FIDAS), Consociazione nazionale dei gruppi donatori di sangue “FRATRES” delle Misericordie d’Italia], e le Società scientifiche di settore [Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM)].

Attraverso il coordinamento a livello nazionale e regionale il sistema persegue l’obiettivo dell’autosufficienza qualitativa e quantitativa del sangue e dei suoi prodotti, ivi inclusi i medicinali emoderivati, come elemento di interesse *nazionale, sovraregionale e sovraziendale, non frazionabile*.

Gli organismi di coordinamento nazionale, istituiti ai sensi degli articoli 12 e 13 della legge n. 219 del 21 ottobre 2005, sono:

- il Comitato tecnico-sanitario del Ministero della salute-Sezione tecnica per il Sistema trasfusionale, che ha sostituito la Consulta tecnica permanente per il Sistema trasfusionale, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica (DPR) 28 marzo 2013, n. 44, recante “*Regolamento recante il riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute*” e che costituisce l’organo consultivo del Ministro della salute ai fini degli adempimenti di legge;
- il CNS, che rappresenta l’organo tecnico-scientifico del Ministero della salute e svolge funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico in tutta la materia trasfusionale, di intesa con il Comitato tecnico-sanitario.

L’organismo di coordinamento regionale è la SRC (Struttura Regionale di Coordinamento o Centro Regionale Sangue), istituita ai sensi dell’articolo 6, comma 1, della legge 219/2005. In base all’Accordo 13 ottobre 2011, la SRC si qualifica come “*struttura tecnico organizzativa della Regione/Provincia Autonoma che garantisce lo svolgimento delle attività di supporto alla programmazione regionale in materia di attività trasfusionali e di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete trasfusionale regionale, in sinergia con il Centro Nazionale Sangue (CNS)*”.

L’elenco aggiornato dei responsabili delle SRC, è riportato in appendice 1 (tabella III).

I ST sono unità operative incardinate in vario modo nell'organizzazione degli ospedali, dove svolgono le attività trasfusionali declinate dalla normativa nazionale.

Nelle attività trasfusionali, si individuano schematicamente 3 segmenti di attività o macro-processi fondamentali:

1. gestione dei donatori di sangue ed emocomponenti, promozione, programmazione ed effettuazione della raccolta del sangue e degli emocomponenti;
2. produzione e qualificazione biologica degli emocomponenti (globuli rossi, piastrine, plasma), trattamenti degli emocomponenti prodotti (*pooling*, inattivazione patogeni, irradiazione, ecc.), distribuzione degli stessi e cessione del plasma per la lavorazione industriale finalizzata alla produzione di medicinali emoderivati;
3. gestione degli esami pre-trasfusionali per la valutazione della compatibilità immuno-ematologica degli emocomponenti ad uso trasfusionale, attività clinico-assistenziali di medicina trasfusionale.

Nel contesto ospedaliero i ST curano la definizione di linee guida e protocolli per l'impiego appropriato degli emocomponenti e dei medicinali emoderivati e ne curano la diffusione collaborando con le Direzioni sanitarie nell'ambito dei comitati ospedalieri per il buon uso del sangue; attuano il monitoraggio delle buone pratiche in materia di medicina trasfusionale e notificano qualsiasi reazione o evento avverso grave riconducibile alla terapia trasfusionale.

In Italia, diversamente dalla maggioranza dei Paesi dell'Unione europea, tutti i ST ospedalieri gestiscono i macro-processi sopra riportati in un numero complessivo di strutture oggi censito pari a 278 (Fonte dati SISTRA 2017).

Le Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti (UdR) sono strutture sanitarie, gestite singolarmente o in forma aggregata dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, incaricate della raccolta del sangue e degli emocomponenti, previa autorizzazione delle Regioni/Province autonome competenti, nell'ambito di apposite convenzioni, predisposte secondo lo schema-tipo definito con Accordo Stato Regioni 14 aprile 2016, "Revisione e aggiornamento dell'Accordo Stato-Regioni 20 marzo 2008, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province Autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue". Tale Accordo stabilisce anche le tariffe di rimborso sia per le attività di promozione della donazione, svolte da tutte le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue e sia per l'attività di raccolta svolta dalle Associazioni, laddove delegata dalle Regioni. Le UdR operano sotto la responsabilità tecnica del ST ospedaliero a cui afferiscono e contribuiscono per circa il 33,03% (Fonte dati SISTRA 2017) alla raccolta complessiva nazionale, con situazioni diversificate da regione a regione.

I ST e le UdR possono avvalersi di articolazioni organizzative (AO), che si configurano come strutture esterne alla sede operativa sia del ST sia dell'UdR a cui afferiscono. Le AO dei ST possono svolgere differenti attività trasfusionali sulla base dell'assetto organizzativo definito dal ST principale; le AO delle UdR concorrono alla raccolta del sangue e degli emocomponenti nell'area territoriale di competenza.

Il ruolo delle Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue è determinante per la promozione e diffusione della cultura della donazione solidaristica e responsabile del sangue e per il reclutamento e la fidelizzazione dei nuovi donatori, a garanzia del perseguimento dell'autosufficienza nazionale attraverso la donazione volontaria, gratuita, periodica e responsabile del sangue. Grazie al lavoro capillare delle Associazioni e Federazioni del volontariato del sangue oggi i donatori periodici sono circa l'82%, rispetto a circa il 18% di donatori occasionali.

Strumento fondamentale del Sistema trasfusionale nazionale è il *Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali* (SISTRA), istituito con D.M. 21 dicembre 2007 e parte del *Nuovo Sistema Informativo Sanitario - NSIS*, coordinato dal CNS. Attraverso il sistema SISTRA negli ultimi anni è stato possibile, per il CNS, svolgere una efficace *governance* del Sistema trasfusionale nazionale, per quanto riguarda la programmazione, il coordinamento e il monitoraggio del sistema. Attraverso il SISTRA sono stati definiti i flussi informativi con le Regioni/Province autonome, collettori dei dati provenienti dai ST, comprensivi dei dati di attività, della sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e dell'emovigilanza. Attraverso la definizione di indicatori di produzione e di consumo degli emocomponenti e la raccolta e il monitoraggio puntuale dei relativi dati su base regionale e nazionale, il SISTRA supporta la stesura dei programmi di autosufficienza su base annuale, emanati ogni anno con decreto del Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 14, comma 2, della legge 219/2005. Esso, anche in relazione alla produzione e alla distribuzione del plasma per la produzione di medicinali emoderivati, effettua il monitoraggio trimestrale degli indicatori specifici e si interfaccia con altri flussi informativi istituzionali del Ministero della salute per il controllo dell'impiego terapeutico dei medicinali emoderivati.

Il sistema informativo SISTRA è soggetto a sviluppo continuo e dinamico, realizzato, con la collaborazione dell'azienda proprietaria del software, da appositi gruppi di lavoro, costituiti con il Ministero della salute, le Regioni/Province autonome e operanti sotto il coordinamento del CNS al fine di rendere le funzionalità del sistema rispondenti alle esigenze di monitoraggio del Sistema trasfusionale nazionale.

C.1 IL PERCORSO DI AUTORIZZAZIONE/ACCREDITAMENTO DEL SISTEMA TRASFUSIONALE

Nel corso del triennio 2013-2015, si è verificata una profonda trasformazione della rete trasfusionale italiana per l'entrata in vigore dell'**Accordo Stato Regioni/Province Autonome del 16 dicembre 2010 (Rep. Atti n. 242/CSR)** *“sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica”* e dell'**Accordo Stato Regioni/Province Autonome del 25 luglio 2012 (Rep. Atti 149/CSR)**, recante *“Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta di sangue e di emocomponenti”*.

L'Accordo del 16 dicembre 2010, definito in attuazione dell'**art. 19 della legge 21 ottobre 2005, n. 219**, ha introdotto (Allegato A), nell'obbligatorio percorso di autorizzazione/accreditamento dei Servizi trasfusionali e delle UdR a gestione associativa, uniformi requisiti minimi di funzionamento, basati sulle norme nazionali di recepimento delle direttive europee in materia di sangue, emocomponenti e medicinali emoderivati. Nell'allegato B dell'Accordo è stato stabilito anche il modello delle visite ispettive, con la previsione dell'Elenco nazionale dei valutatori, istituito con Decreto 26 maggio 2011, gestito dal CNS che cura la formazione e l'aggiornamento periodico dei valutatori regionali da inserire e mantenere nell'elenco medesimo.

Le prime visite per la verifica di conformità a detti requisiti delle strutture, condotte con la presenza nel team di verifica di almeno un valutatore inserito nell'elenco nazionale e calendarizzate dalle Regioni/Province autonome con tempistiche assai diverse, sono state avviate nel 2013 e portate a termine, dalla maggior parte delle Regioni/Province autonome, nel corso del 2014 e 2015 (a seguito della proroga concessa con decreto legislativo 31 dicembre 2014, n 192—*“Proroga di termini previsti da disposizioni legislative”*).

Il CNS, per le funzioni di vigilanza e controllo ad esso attribuite, in collaborazione con le SRC di cui all' articolo 6, comma 1, lettera c della legge 21 ottobre 2005, n. 219, ha svolto un monitoraggio costante sull'evoluzione delle ispezioni nel territorio nazionale, fornendo ogni possibile supporto a contesti regionali con situazioni di criticità.

Ai fini del mantenimento dell'autorizzazione/accreditamento dei ST e delle UdR le Regioni/Province autonome effettuano le verifiche con cadenza biennale come prescritto dalla normativa di matrice europea e nazionale.

Per l'effetto applicativo del percorso di autorizzazione e accreditamento si riscontrano progressivi cambiamenti della rete trasfusionale, con una configurazione che dimostra una tendenza alla riduzione delle AO del Sistema (appendice 1 - tabella IV).

I decreti di autorizzazione/accreditamento trasmessi al CNS dalle Regioni/Province autonome, secondo indicazioni dell'Accordo 16 dicembre 2010 (Allegato B), rivelano l'ampia varietà di autorità/enti coinvolti e di modelli procedurali adottati, talora differenziati tra ST e UdR della stessa Regione/Provincia autonoma.

In numerosi contesti, le ispezioni non hanno garantito la necessaria terzietà dei team di verifica e gli stessi uniformi requisiti sono stati trattati ora con valenza autorizzativa, ora di accreditamento e, in otto casi, di accreditamento e autorizzazione contemporaneamente.

Evidenti criticità anche in tal senso, sono emerse in un rilevante numero di casi nei quali il CNS, dal 2016, ha effettuato verifiche ispettive (ai sensi dell'articolo 11, comma 7, del Decreto del Ministro della Salute 2 dicembre 2016¹), in caso di incidenti e di reazioni indesiderate gravi, nonché durante audit di parte seconda effettuati da una Azienda di plasmafrazionamento² che ha rilevato, in ST regolarmente autorizzati e accreditati dalle autorità competenti regionali, evidenti non conformità critiche e maggiori (a carico di 63 ST), successivamente corrette dalle ST.

Infine, non è risultato sempre chiaro, l'incardinamento del percorso autorizzativo con quello previsto dal DPR del 14 gennaio 1997 recante *“Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private”*. Ne è derivato un discreto grado di variabilità circa lo stato complessivo di autorizzazione e di accreditamento dei ST e delle UdR in alcuni contesti regionali. Le SRC hanno fornito, in ogni Regione/Provincia autonoma, un contributo fattivo e talora risolutivo verso la conclusione dei percorsi.

Il bilancio della applicazione dell'Accordo del 16 dicembre 2010 risulta complessivamente positivo in termini di miglioramento e qualificazione del sistema, pur evidenziando una sostanziale disomogeneità regionale e una difficile confrontabilità dei percorsi. Tale eterogeneità deve essere auspicabilmente superata anche in relazione all'esigenza di rispondere come Paese alla richiesta degli organismi europei di garantire omogenei livelli di qualità e sicurezza delle attività trasfusionali e di favorire il mutuo riconoscimento tra gli Stati membri.

¹ Ministero della Salute. Decreto 2 dicembre 2016, recante *“Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”*. G. U. n. 9, 12 gennaio 2017.

² Si precisa che gli audit di parte seconda, previsti dalla normativa farmaceutica (codice comunitario dei medicinali), vengono effettuati dalle Aziende di plasmafrazionamento, nell'ambito delle attività per il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei MPD, allo scopo di verificare la adeguatezza dei propri fornitori rispetto ai requisiti minimi di cui all'ASR del 16 dicembre 2010¹, alle GMPs di matrice europea, applicabili alla materia prima *“plasma”* prodotta dai ST e destinata alla lavorazione farmaceutica per la produzione di MPD, e alla Farmacopea europea.

E' in tale ottica che la legge di bilancio 2018 (legge 205 del 27 dicembre 2017 - art 1, comma 439), al fine di rafforzare, in tutto il territorio nazionale, la garanzia di uniformi ed elevati livelli di qualità e sicurezza dei processi produttivi attinenti alle attività trasfusionali, ha previsto ulteriori compiti del CNS finalizzati a fornire supporto alle Regioni nelle visite di verifica ai fini di certificare la conformità delle attività e dei prodotti dei servizi trasfusionali alle disposizioni normative nazionali ed europee. A tal fine è prevista l'emanazione di un decreto del Ministro della salute, previa Intesa con la Conferenza Stato Regioni, per definire le modalità di funzionamento, in seno al CNS, del sistema nazionale di verifica, controllo e certificazione e regolare i rapporti con le Regioni e Province autonome.

Inoltre, l'Accordo Stato Regioni del 2010, come previsto dal decreto legislativo 19 marzo 2018, n 19, che recepisce la Direttiva europea 1214/2016, sarà oggetto di revisione ai fini dell'adeguamento dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività svolte dai servizi trasfusionali e dalle unità di raccolta alle Linee direttrici di buone prassi (GPGs) introdotte dalla Direttiva.

Infine, a seguito del rimodellamento della rete trasfusionale, derivato dalla applicazione delle Linee guida di accreditamento di cui all'Accordo del 25 luglio 2012, definite in attuazione dell'articolo 20 della legge 219 del 2005, si è registrato un progressivo e dinamico processo di concentrazione delle attività di produzione e qualificazione biologica degli emocomponenti in un numero contenuto di ST in ogni Regione, nell'ottica del raggiungimento di masse critiche adeguate a garantire qualità, sicurezza, efficienza e sostenibilità delle attività trasfusionali.

L'impegnativo adeguamento strutturale, tecnologico e organizzativo richiesto per la trasformazione delle strutture ad un assetto operativo più aderente all'approccio europeo, è ancora dinamico. Da una ricognizione effettuata dal CNS, le attività di *testing* per la qualificazione biologica delle unità di sangue e le attività di produzione degli emocomponenti, precedentemente parcellizzate in tutti i ST, risultano ora concentrate in circa 60 "Centri di qualificazione biologica" e 180 "Poli di produzione degli emocomponenti", rispettivamente.

Le Regioni/Province autonome, inoltre, per dar seguito agli indirizzi delle linee guida, hanno attivato programmi di formazione obbligatoria per medici e infermieri non strutturati, addetti alla selezione del donatore e alle raccolta delle donazioni.

C.2 QUALITÀ E SICUREZZA DELLE ATTIVITÀ TRASFUSIONALI

In ottemperanza a quanto disposto dalla legge n. 219 del 21 ottobre 2005 e per rispondere all'esigenza di aggiornare le disposizioni relative alla qualità e alla sicurezza delle attività

trasfusionali, è stato emanato il Decreto del Ministro della salute 2 Novembre 2015 recante “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (Gazzetta Ufficiale n. 300 del 28.12.15, Supplemento ordinario n. 69).

Il nuovo decreto nasce dall’esigenza di adeguare le disposizioni normative sulla qualità e la sicurezza del sangue e dei suoi prodotti al progresso scientifico e tecnologico che la medicina trasfusionale ha compiuto nell’ultimo decennio. Esso abroga le disposizioni contenute nei precedenti Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005, recanti “Protocolli per l’accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti” e “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti” (Gazzetta Ufficiale n. 85 del 13.04.2005).

Il provvedimento normativo in materia trasfusionale è stato predisposto sulla base di linee guida europee, linee guida e standard operativi nazionali e ha reso il sistema conforme ed allineato alle nuove acquisizioni tecnico-scientifiche, garantendo uniformi livelli di qualità e sicurezza su tutto il territorio nazionale.

Le disposizioni contenute nei 35 articoli che compongono il decreto, si applicano al sangue e agli emocomponenti raccolti dalla donazione volontaria e non remunerata, ivi compresi gli emocomponenti utilizzati come materia prima per la produzione di medicinali derivati dal sangue e dal plasma, gli emocomponenti per uso non trasfusionale, gli emocomponenti per uso autologo (dei quali vengono fortemente limitate le indicazioni, in conformità alle più recenti evidenze scientifiche), le cellule staminali emopoietiche e altri componenti cellulari raccolti dal sangue periferico (allogénico e autologo) nonché il sangue del cordone ombelicale.

Completano l’articolato 12 allegati tecnici che spaziano in tutto l’ambito di riferimento normativo della medicina trasfusionale al fine di:

- uniformare alcuni aspetti operativi del processo trasfusionale necessari a garantire qualità e sicurezza dello stesso;
- tutelare donatori e pazienti riceventi;
- facilitare il tempestivo adeguamento della norma al progresso tecnico-scientifico in materia trasfusionale, allineando ulteriormente la medicina trasfusionale italiana agli standard di qualità e sicurezza internazionali;
- uniformare l’operatività delle strutture trasfusionali.

Di seguito sono rappresentati gli aspetti più innovativi e significativi introdotti dal predetto decreto.

I processi di selezione pre-donazione sono resi maggiormente uniformi grazie all’obbligo di adottare, su tutto il territorio nazionale, un questionario anamnestico standardizzato sia per l’intervista pre-donazione, sia per quella post-donazione, in caso di positività ai test di screening.

Per quanto riguarda il pannello degli esami di screening cui è sottoposto il donatore a ogni donazione, sono stati introdotti ulteriori requisiti di sicurezza basati sull'impiego di test che garantiscano un maggior livello di sensibilità e specificità (ad esempio il test sierologico per la ricerca combinata dell'anticorpo anti HIV 1-2 e dell'antigene HIV 1).

Si introduce l'obbligo della leucodeplezione mediante filtrazione pre-storage (già ampiamente adottata in molti paesi, europei ed extraeuropei) con il duplice obiettivo di migliorare la qualità degli emocomponenti e di ridurre i possibili eventi avversi associati alla trasfusione, inclusa l'immunizzazione verso gli antigeni dei globuli bianchi.

Sono definite ed aggiornate le procedure da adottare per prevenire gli errori che possono comportare reazioni avverse alla trasfusione e viene introdotto l'utilizzo dei braccialetti, contenenti i dati identificativi dei pazienti candidati a terapia trasfusionale, al fine di garantire un più elevato livello di sicurezza della trasfusione, con particolare riferimento alla prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO. Inoltre, allo scopo di prevenire la trasfusione evitabile, il D.M. dispone che su tutto il territorio nazionale vengano definiti e implementati specifici programmi di PBM (strategia multimodale e multidisciplinare promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità già nel 2010 e oggetto di specifiche raccomandazioni multidisciplinari pubblicate dal CNS, finalizzate alla gestione del paziente candidato a trattamenti chirurgici programmati) sulla base di linee guida emanate a cura del CNS. Le Linee guida del CNS sono state trasmesse dal Ministero (19 gennaio 2017) a tutti gli Assessorati regionali ai fini della loro applicazione da parte delle Aziende sanitarie, nell'ottica dell'erogazione di prestazioni terapeutiche efficaci, del contenimento del fabbisogno trasfusionale, del miglioramento dell'assistenza sanitaria dei pazienti e della riduzione dei costi.

Stanti i compiti previsti dalla legge e lo specifico mandato affidatogli dal Ministero della salute – Direzione generale della Prevenzione sanitaria (-19/05/2016), il CNS ha monitorato l'implementazione delle misure richieste e il rispetto delle prescrizioni previste DM 2 novembre 2015 presso le Strutture trasfusionali per il tramite delle SRC di riferimento. Nello specifico, oggetto di monitoraggio sono state:

- l'adozione dei requisiti relativi ai volumi di plasma da afersi e da donazione multicomponente e delle indicazioni al ricorso a programmi di raccolta autologa (nota CNS del 14/07/2016);
- la produzione di tutti gli emocomponenti eritrocitari e piastrinici con leucodeplezione mediante filtrazione pre-storage e l'utilizzo di stringhe (braccialetti), contenenti i dati identificativi dei pazienti candidati a terapia trasfusionale (nota CNS del 23/02/2017);
- l'adozione di sistemi informatici conformi ai requisiti di cui all'Allegato XII del decreto (nota CNS del 3/8/2017).

Il monitoraggio svolto ha rilevato l'adeguamento di tutte le Regioni nei termini previsti.

Infine, per la prima volta sono definiti i requisiti dei sistemi gestionali informatici dei ST e delle UdR del sangue e degli emocomponenti.

L'entrata in vigore del Decreto del Ministro della salute 2 Novembre 2015 ha comportato ulteriori adempimenti normativi in materia di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

Tra questi, in attuazione a quanto previsto dalla Risoluzione CM/Res (2013)3 del Consiglio d'Europa relativa ai comportamenti sessuali a rischio nei donatori di sangue che hanno impatto sulla sicurezza trasfusionale, di particolare rilevanza è la definizione di un materiale informativo ad hoc per la sensibilizzazione dei donatori di sangue rispetto ai comportamenti sessuali a rischio per l'infezione da HIV e di un questionario anamnestico standardizzato per supportare il medico nella intervista del donatore rilevato positivo ai marcatori infettivi nel corso della qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Tali indicazioni sono contenute nel Decreto ministeriale del 18 gennaio 2018 ed hanno la primaria finalità di favorire l'applicazione di una omogenea metodologia per la rilevazione dei fattori di rischio dell'infezione da HIV e del loro impatto nella popolazione dei donatori di sangue.

C.3 L'AUTOSUFFICIENZA DEL SANGUE, DEGLI EMOCOMPONENTI E DEI MEDICINALI EMODERIVATI

I dati di attività trasfusionale sono fondamentali per valutare la complessiva risposta della rete trasfusionale ai fabbisogni assistenziali dei bacini di utenza di riferimento e per l'analisi della capacità produttiva di emocomponenti e medicinali emoderivati; questi elementi costituiscono la base della programmazione strategica e del coordinamento di rete.

Il SISTRA, raccoglie i dati di attività dell'intera rete trasfusionale italiana ed il flusso informativo gestito da esso origina dai ST e, dopo la validazione a cura delle SRC, perviene al CNS per la successiva verifica e pubblicazione.

La continuità dell'attività di produzione degli emocomponenti può essere garantita grazie alla solida base sulla quale si fonda, costituita dai donatori volontari, non remunerati, in gran parte periodici e associati.

Nel 2017, il numero totale dei donatori è stato di 1.680.146 (maschi 68,8%%, femmine 31,2%), con una percentuale di donatori periodici (donatore che ha già donato almeno una volta nei 24 mesi precedenti) pari all'81,9%. Il 45,4% dei donatori periodici sono donatori "frequentisti", ovvero soggetti che hanno donato almeno una volta all'anno, tutti gli anni, negli ultimi 5 anni (appendice 1 - tabella V).

Il numero totale delle procedure di raccolta effettuate presso i ST e le UdR è stato di 3.006.726. Di esse 427.288 (pari al 14,2%) sono state donazioni in aferesi, principalmente per la raccolta di plasma (plasmaferesi) (appendice 1 - tabella VI).

Le donazioni effettuate hanno consentito di produrre un considerevole numero di unità di emocomponenti (2.560.000 unità di globuli rossi, 263.763 dosi terapeutiche adulto di piastrine e 2.966.976 unità di plasma) e di inviare 827.720 chilogrammi di plasma al frazionamento industriale (appendice 1 - tabella VII).

Nel 2017, inoltre, in Italia sono stati trasfusi complessivamente 2.960.643 emocomponenti, cioè 8.111 emocomponenti al giorno. Nel corso dell'anno, i pazienti trasfusi sono stati 637.203 ovvero 1.745 al giorno per un numero medio di emocomponenti trasfusi per paziente pari a 4,6 (appendice 1 - tabelle VIII e IX).

Il personale che opera presso i ST, inoltre, effettua ogni anno, anche in regime di ricovero, circa 192.000 procedure terapeutiche (terapie infusionali, salasso-terapie, aferesi terapeutiche nonché raccolte di cellule staminali emopoietiche, granulociti e linfociti) e trasfonde in regime ambulatoriale circa 350.000 unità di emocomponenti. Le attività di MT rivestono un ruolo assolutamente strategico e insostituibile per il supporto dei più impegnativi e delicati percorsi assistenziali diagnostico-terapeutici, da quelli di emergenza e urgenza, al trattamento delle emopatie, alla chirurgia di media e alta specialità e dei trapianti di organo.

Nel Sistema trasfusionale nazionale sono in servizio oltre 1.700 medici, con una necessità di turn-over, stimabile nei prossimi dieci anni, di oltre 500 unità. Inoltre, la formazione specialistica e di base dei medici di medicina trasfusionale presenta, a tutt'oggi, elementi di criticità a fronte del costante progresso scientifico e tecnologico che ha interessato in modo importante la disciplina dagli anni '90. Da tale quadro risulta necessario e urgente intervenire affinché siano adottate le adeguate iniziative per superare l'attuale situazione della formazione universitaria, considerato che attualmente nell'ordinamento accademico nazionale non è previsto né un insegnamento specifico nel core curriculum del corso di laurea magistrale in medicina e chirurgia, né una specifica scuola di specializzazione, e non sono previsti indirizzi specifici, fino ad alcuni anni fa esistenti all'interno di alcune specialità.

Ai fini della programmazione e del monitoraggio dell'autosufficienza del Sistema trasfusionale italiano, ai sensi dell'art. 14, comma 2, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, è annualmente adottato, con decreto del Ministro, il Programma di autosufficienza nazionale.

Nel 2018, è stato emanato l'undicesimo Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (D.M. 8 agosto 2018). Il programma annuale, incentrato sugli elementi strategici prioritari per l'autosufficienza regionale e nazionale del sangue e dei suoi prodotti, individua i

consumi storici, i fabbisogni e i livelli di produzione necessari, definisce le linee di indirizzo per il monitoraggio della stessa autosufficienza, per la compensazione interregionale e per il miglioramento della qualità, dell'appropriatezza e della sostenibilità del sistema nonché gli indicatori per il monitoraggio e le raccomandazioni per il perseguimento degli obiettivi strategici.

Ad oggi, il Sistema trasfusionale garantisce l'autosufficienza nazionale per tutti gli emocomponenti labili ad uso clinico (globuli rossi, piastrine, plasma) seppure con punte di transitoria difficoltà in alcuni periodi dell'anno (in particolare nel periodo estivo), grazie agli scambi fra Regioni/Province autonome con produzione eccedentaria pianificata e Regioni/Province autonome carenti. La gestione degli scambi non programmati e in emergenza è stata resa possibile dall'interazione in rete tra le SRC, unitamente al coordinamento esercitato dal CNS e agli strumenti di comunicazione dallo stesso resi disponibili attraverso la funzione di bacheca del SISTRA.

I risultati quantitativi essenziali della programmazione dell'autosufficienza nazionale sono espressi dai dati relativi ai prodotti "strategici" del Sistema trasfusionale, rappresentati dai globuli rossi, emocomponente a maggiore utilizzo clinico, e dal plasma destinato alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali emoderivati.

Nella figura 1 sono riportati i dati relativi a produzione, trasfusione e consumo dei globuli rossi espressi come numero di unità/1.000 abitanti/anno (unità ‰). Tali dati evidenziano che la produzione nazionale di globuli rossi, dopo un incremento progressivo fino al 2012 (da 42,4 a 44,5 unità ‰), ha registrato una flessione nel 2013 (44,1 unità ‰) e 2014 (42,2 unità ‰), un modesto incremento nel 2015 (42,3 unità ‰). La produzione nazionale di globuli rossi si è attestata nel 2017 a 42,0 unità ‰, allineandosi ai consumi e pertanto in grado di garantire la completa copertura dei fabbisogni reali espressi dalla popolazione.

Per quanto riguarda il plasma destinato alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali emoderivati, a partire dall'anno 2000, la quantità (e la qualità) su scala nazionale è costantemente aumentata passando da un totale di 462.805 chilogrammi a 842.715 chilogrammi nel 2018 (+82%) (figura 2). Il tasso di incremento medio annuo è stato del 3,4%. A partire dal 2008 si riscontra un costante calo del tasso di variazione annuo che registra, nell'anno 2014, un valore in negativo pari a -1,1%, a causa della diminuzione registrata nella raccolta del plasma sia da frazionamento del sangue intero sia da aferesi.

Nell'anno 2018, la quantità totale di plasma, standardizzata per la popolazione residente, inviata all'industria per il frazionamento è stata di 13,9 chilogrammi per mille abitanti (+8,2% rispetto al 2014), con un'ampia variabilità a livello regionale (range 5,5 – 23,3 chilogrammi per mille abitanti).

Nel corso del quinquennio 2014-2018, si è osservata una crescita costante della domanda dei medicinali emoderivati inclusi nei contratti di conto-lavorazione, ad eccezione dei prodotti contenenti albumina e antitrombina, che presentano una domanda costante. In virtù dell'aumento della quantità di plasma conferito al frazionamento industriale, del contenimento della domanda osservata in alcune Regioni/Province autonome e della maggiore capacità di programmazione, l'autosufficienza nazionale di medicinali emoderivati, espressa come rapporto tra la quantità di emoderivati fornita in conto-lavorazione e la domanda espressa dal Sistema sanitario nazionale, è in costante aumento (appendice 1 - tabelle X e XI).

Inoltre, il Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati per il quinquennio 2016-2020, di cui al Decreto del Ministro della salute del 2 dicembre 2016, ha definito gli indirizzi strategici per l'incremento della raccolta di plasma, attraverso l'adozione di misure a favore dell'efficienza e della sostenibilità nella produzione di plasma, e per l'attuazione di interventi per il governo dell'appropriatezza di utilizzo clinico del plasma e dei medicinali emoderivati (MPD), tenendo conto dei diversi modelli organizzativi e dell'adesione delle Regioni ad aggregazioni interregionali per la plasmaderivazione.

Gli obiettivi regionali relativi alla produzione di plasma, destinato al frazionamento industriale, sono declinati per anno, attraverso i Programmi annuali di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, in funzione della quantità totale da conferire al frazionamento nel quinquennio considerato.

A partire dal 2017, con il Programma annuale di autosufficienza nazionale, vengono quindi individuati, in condivisione con le Regioni, i quantitativi di plasma destinati al frazionamento industriale per l'anno, prevedendo un maggiore aumento della quantità di plasma raccolto, prevalentemente tramite procedure di aferesi, per le Regioni che presentano un indice di conferimento all'industria convenzionata per il frazionamento industriale inferiore a 12,8 Kg ‰ (media nazionale).

Il CNS effettua annualmente il monitoraggio del livello di attuazione del programma; il predetto monitoraggio ha evidenziato che gli obiettivi relativi alla quantità complessiva di plasma da consegnare alle industrie di plasmafrazionamento sono stati conseguiti.

In questo periodo, il Sistema trasfusionale nazionale ha confermato la capacità complessiva di garantire costantemente un equilibrio quanti-qualitativo fra produzione e fabbisogni di emocomponenti ad uso trasfusionale, anche in situazioni emergenziali quali quella determinata dall'outbreak Chikungunya occorso nella Regione Lazio nell'estate 2017, e di perseguire l'obiettivo dell'autosufficienza di medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale, seppure in un quadro di complessiva riqualificazione organizzativa e con dinamiche sensibilmente

disomogenee a livello regionale. Inoltre, le strategie adottate non sono soltanto incentrate sul “prodotto” ma sono orientate sul soddisfacimento dei prioritari fabbisogni dei pazienti, mediante la ricerca di una sempre maggiore integrazione con la realtà assistenziale in cui la rete trasfusionale è collocata e mediante un appropriato utilizzo della “risorsa sangue”.

C.4 IL SISTEMA DELLA PLASMADERIVAZIONE

In base alla normativa vigente, è previsto che le Regioni/Province autonome, singolarmente o consorziandosi tra di loro, stipulino convenzioni con le aziende autorizzate alla lavorazione del plasma raccolto in Italia.

L’adesione ad aggregazioni interregionali, attraverso il coinvolgimento e supporto delle SRC, si è rivelata negli anni un modello virtuoso di cooperazione fra Regioni/Province autonome, fondamentale strumento per promuovere l’autosufficienza regionale e nazionale in medicinali emoderivati, per ottimizzare la distribuzione di questi medicinali ottenuti dalla lavorazione del plasma nazionale attraverso lo scambio di prodotti nonché per migliorare la standardizzazione, qualità e sicurezza della materia prima plasma e per monitorare e controllare più attentamente la domanda di questi farmaci.

Le Regioni/Province autonome conferiscono il plasma raccolto dai ST e dalle UdR, gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori, alle Aziende titolari delle convenzioni per la trasformazione industriale del plasma per la produzione di medicinali emoderivati. Il contratto/convenzione con le aziende autorizzate alla stipula (articolo 15, legge 219/2005), che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione in conto terzi”, la cui acquisizione da parte delle Regioni/Province autonome viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente.

Gli attuali contratti tra le Regioni/Province autonome e le ditte di trasformazione aggiudicatarie prevedono la produzione dei seguenti medicinali emoderivati: albumina, immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso, immunoglobuline umane normali ad uso sottocutaneo, antitrombina, concentrati di fattore VIII di origine plasmatica, concentrati di fattore VIII di origine plasmatica e concentrati di fattore di von Willebrand in associazione, concentrati di fattore IX di origine plasmatica, concentrati di complesso protrombinico a 3 fattori e fibrinogeno.

Su questi principi attivi si sono basate finora le politiche finalizzate all’ottenimento dell’autosufficienza regionale e nazionale di medicinali emoderivati che, assieme a quella di sangue ed emocomponenti, rappresenta uno degli obiettivi strategici della legge 21 ottobre 2005, n. 219.

Per quanto riguarda il sistema di produzione di emoderivati da plasma nazionale in conto-lavorazione, con particolare riferimento all'attuazione degli articoli 15 e 16 della legge n. 219/2005, a seguito della valutazione delle istanze presentate dalle aziende interessate a convenzionarsi con le Regioni, ai sensi del D.M. 12 aprile 2012 (*Modalità per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale*), il successivo D.M. 5 dicembre 2014 (attuativo dell'articolo 15, comma 5, legge 219/2005) ha individuato i centri e le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni/Province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale. Il provvedimento, che ha concluso un lungo e complesso iter normativo, ha consentito di ampliare il numero delle aziende farmaceutiche con stabilimenti di frazionamento sul territorio dell'Unione Europea che possono accedere alle gare regionali e stipulare convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale con potenziali benefici per le Regioni/Province autonome in termini di una maggiore competizione, di una migliore offerta qualitativa dei prodotti medicinali nonché di conseguimento dell'autosufficienza nazionale e regionale di emoderivati.

Inoltre, sulla base delle indicazioni fornite dal CNS ai sensi dell'articolo 12, comma 4, della legge 21 ottobre 2005, n. 219 in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni/Province autonome delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci emoderivati prodotti in convenzione, è stato sancito l'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015, con il quale, oltre alle tariffe del sangue e degli emocomponenti, sono state individuate per la prima volta anche le tariffe di scambio degli emoderivati nonché di alcuni degli intermedi di produzione (antitrombina e fattore VIII). Tali tariffe, secondo l'Accordo, saranno oggetto di periodico aggiornamento sulla base del monitoraggio da parte delle Regioni/Province autonome, attraverso le SRC e con il coordinamento del CNS, in rapporto ai cambiamenti risultanti dall'evoluzione del sistema, con particolare riferimento agli esiti derivanti dalla stipula delle nuove convenzioni con le aziende di produzione di emoderivati autorizzate ai sensi del D.M. 5 dicembre 2014.

L'applicazione del suddetto sistema tariffario ha consentito lo scambio tra Regioni e PPAA di prodotti emoderivati eccedenti i fabbisogni regionali/interregionali verso Regioni e PPAA carenti. Tali scambi effettuati negli anni 2017 e 2018 hanno ridotto l'approvvigionamento sul mercato commerciale e permesso notevoli risparmi (appendice 1 - tabella XII).

L'assetto normativo introdotto dal D.M. 5 dicembre 2014, ha portato inoltre ad una ricomposizione delle aggregazioni interregionali per la lavorazione del plasma, alla luce dei migliori risultati conseguiti negli anni dalle Regioni/Province autonome aderenti alle aggregazioni

esistenti nel conseguimento sia dell'autosufficienza sia di un utilizzo appropriato dei medicinali emoderivati da conto-lavorazione, con l'indizione della nuova gara da parte del Nuovo accordo interregionale per la lavorazione del plasma (NAIP), avente come capofila la Regione Veneto. In tale contesto il CNS ha assunto un ruolo di coordinamento del Sistema, favorendo la più ampia adesione da parte delle Regioni/Province autonome e fornendo gli indirizzi strategici e tecnici nonché l'analisi dei dati più utili alla formazione di aggregazioni omogenee in grado di concorrere all'autosufficienza nazionale anche attraverso uno scambio interregionale dei prodotti. Solo al termine dell'aggiudicazione di tutte le gare indette sarà possibile conoscere l'esatta composizione del paniere di prodotti offerti dalle aziende e, sulla base dei bisogni clinici dei pazienti, elaborare precise strategie di scambio tra aggregazioni.

Le Regioni quindi, attraverso le SRC, hanno dapprima costituito le aggregazioni interregionali per il conferimento del plasma alla lavorazione industriale, in linea con quanto previsto dalla normativa vigente, e poi hanno provveduto a bandire le nuove gare per l'affidamento del servizio di frazionamento del plasma, secondo quanto previsto dal DM 12 aprile 2012 (*Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale*). Si sono costituite le seguenti aggregazioni interregionali:

- a) Nuovo accordo interregionale per la plasmaderivazione (NAIP), a cui aderiscono Abruzzo, Basilicata Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Provincia Autonoma di Bolzano, Provincia Autonoma di Trento, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto (Regione capofila);
- b) Raggruppamento Interregionale Plasma e Plasmaderivati (RIPP) a cui aderiscono Calabria, Emilia-Romagna (Regione capofila), Puglia e Sicilia;
- c) Plasma Network (Pla-Net) a cui aderiscono Campania, Lazio (comprendente l'Ispettorato Generale della Sanità Militare), Marche, Molise e Toscana (Regione capofila);
- d) Accordo LPS a cui aderiscono Lombardia (Regione capofila), Piemonte e Sardegna.

Nel frangente è in corso l'implementazione di nuove funzioni all'interno di SISTRA al fine di dotare le Regioni/Province autonome di adeguati strumenti informativi per un miglior governo della programmazione e gestione della produzione anche dei medicinali emoderivati da conto-lavorazione, a livello intraregionale e interregionale.

C.5 IL SISTEMA DI EMOVIGILANZA

L'emovigilanza si configura come il sistema delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione. Esso è stato istituito a garanzia della sicurezza trasfusionale del donatore e del ricevente di unità di sangue ed emocomponenti.

I collettori delle informazioni del sistema di emovigilanza sono rappresentati dalle strutture trasfusionali ospedaliere, le quali registrano e notificano eventi che si verificano nell'ambito della propria organizzazione e sono tenute a raccogliere le segnalazioni delle strutture cliniche a cui vengono consegnate unità di emocomponenti da trasfondere e delle UdR del sangue ed emocomponenti operanti a livello territoriale. Il modello organizzativo italiano per l'emovigilanza prevede due livelli di coordinamento, rispettivamente regionale e nazionale. I ST hanno l'obbligo di notificare all'autorità regionale competente le reazioni indesiderate e gli incidenti gravi per i quali sia riconosciuto un livello di imputabilità di grado 2 e 3 (probabile e certa, rispettivamente) e di presentare annualmente un rapporto completo, secondo un modello predefinito stabilito dalla norma ed in linea con i modelli di rapporto annuale proposti dalla Direttiva 2005/61/CE, recepita nell'ordinamento nazionale con decreto legislativo 207/2007. Le SRC sono, a loro volta, obbligate a comunicare all'autorità nazionale competente, mediante modelli predefiniti, il rapporto annuale delle notifiche degli effetti indesiderati e degli incidenti gravi raccolte e segnalate dai ST operanti nei rispettivi ambiti di competenza. Lo stesso flusso informativo si applica anche alle segnalazioni che riguardano la sorveglianza epidemiologica dei donatori.

Il CNS, in funzione dello specifico ruolo di organo di coordinamento e di supporto tecnico scientifico del Ministero della salute per le attività trasfusionali, in accordo con le SRC e con il Comitato tecnico-sanitario del Ministero della salute-Sezione tecnica per il Sistema trasfusionale, ha delineato il sistema nazionale di emovigilanza nell'ambito del più ampio Sistema informativo SISTRA. Il sistema di emovigilanza, supportato per la raccolta dei dati dallo strumento SISTRA, soddisfa gli obiettivi di monitoraggio epidemiologico dei donatori di sangue ed emocomponenti, di rilevazione delle buone pratiche trasfusionali e di garanzia di ottenimento di dati uniformi e confrontabili a livello nazionale, al fine di produrre rapporti nazionali che rispondano con coerenza al debito informativo nei confronti della Commissione Europea.

La macroarea del SISTRA dedicata all'emovigilanza comprende:

- Effetti Indesiderati Riceventi
- Near Miss

- Sorveglianza Donatori
- Reazioni Indesiderate Donatori
- Incidenti gravi

Sorveglianza epidemiologica dei donatori

Gli indicatori principali per il monitoraggio della sorveglianza epidemiologica dei donatori sono l'incidenza e la prevalenza regionale e nazionale delle malattie trasmissibili con la trasfusione di emocomponenti, per la cui determinazione sono eseguiti test di screening obbligatori per legge (D.M. 2 novembre 2015).

Ai fini delle rilevazioni epidemiologiche relative ai donatori si distinguono le seguenti categorie:

- *first-time tested donor* (donatore FT): persona testata per la prima volta per i marcatori infettivi previsti dalla normativa vigente (aspiranti donatori e donatori alla prima donazione non differita);
- *repeat tested donor* (donatore RT): persona precedentemente testata per i marcatori infettivi previsti dalla normativa vigente (donatori alla prima donazione differita e donatori periodici).

La prevalenza è data dal rapporto tra il numero di donatori FT confermati positivi agli esami di qualificazione biologica e il totale dei donatori FT, moltiplicato per 100.000; l'incidenza è data dal rapporto tra il numero di donatori RT confermati positivi agli esami di qualificazione biologica e il totale dei donatori RT, moltiplicato per 100.000.

L'indicatore principale per il monitoraggio degli effetti indesiderati alla trasfusione di emocomponenti è dato dal rapporto tra il numero di effetti indesiderati e il totale degli emocomponenti trasfusi, suddivisi per tipo di emocomponente, moltiplicato per 1.000; l'indicatore principale per il monitoraggio dei donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate alla donazione, per tipo di procedura di donazione, è dato dal rapporto tra il numero di reazioni indesiderate alla donazione e il numero di procedure di raccolta, moltiplicato per 1.000.

In appendice 1, sono riportati i dati essenziali relativi alla sorveglianza epidemiologica delle infezioni trasmissibili con la trasfusione, rilevati nei donatori di sangue e di emocomponenti nell'anno 2017. Le informazioni raccolte riguardano le donazioni confermate positive ai test di qualificazione biologica obbligatori per legge: ricerca dei marcatori sierologici e del genoma virale per le infezioni da virus dell'epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV), dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) e dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) nonché test sierologico per la lue (*Treponema pallidum*, TP).

Nel 2017, 1.778 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e gli emocomponenti: 751 per HBV (42%), 315 per HCV (17%), 96 per HIV (5%) e 642 per TP (36%). I donatori positivi sono stati lo 0,10% dei donatori che si sono presentati a donare durante l'anno solare.

La prevalenza e l'incidenza dei marcatori d'infezione in Italia e nelle singole Regioni/Province autonome (ogni 100.000 donatori *FT* e *RT*, rispettivamente) è rappresentata graficamente, in formato tabellare (appendice 1 - tabelle XIII e XIV).

La segnalazione dei donatori positivi ai marcatori infettivi si presenta molto variabile fra le Regioni/Province autonome italiane. Nel 2017, l'infezione che presenta la maggiore prevalenza (125,9/100.000 donatori *FT*) e la maggiore incidenza (12,5/100.000 donatori *RT*) è quella da HBV (appendice 1 - tabella XIII e tabella XIV). Tra i fattori di rischio più frequentemente dichiarati dai soggetti risultati positivi per HIV e TP sono i rapporti eterosessuali occasionali. Rapporti eterosessuali occasionali, interventi chirurgici e cure odontoiatriche sono invece i fattori di rischio più frequentemente dichiarati dai donatori risultati positivi per HBV e HCV.

Effetti indesiderati alla trasfusione di emocomponenti

Nel 2017 sono stati segnalati 2.041 effetti indesiderati nei pazienti che hanno ricevuto emocomponenti allogenici, di cui 22 (1,07%) con imputabilità probabile o certa e gravità tale da richiedere procedure rianimatorie o da indurre esito letale. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (37,8%) e le manifestazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (28,7%). L'11% è rappresentato da reazioni che hanno coinvolto l'apparato respiratorio. L'indicatore totale, per il 2017, è stato 1 effetto indesiderato ogni 1.450 unità di emocomponenti trasfusi. Il numero di effetti indesiderati per tipo di emocomponente trasfuso si conferma più elevato per le piastrine: 2,1/1.000 unità di concentrati piastrinici trasfusi (appendice 1 - tabella XV).

Reazioni indesiderate alla donazione

Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 8.484, di cui il 12,1% di grado severo. La più elevata frequenza di reazioni è stata in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero (appendice 1 - tabella XVI). Il tipo di reazione più frequentemente segnalata è stata la reazione vaso-vagale di tipo immediato (75,12%), di cui tuttavia solo il 2,7% è indicato come severo. L'indicatore totale, per il 2017, è stato pari a 1 reazione indesiderata ogni 2.933 donazioni (appendice 1 - tabella XVI).

C.6 LA RETE NAZIONALE DELLE BANCHE DEL SANGUE DEL CORDONE OMBELICALE

Dal 2009, in Italia le Banche del sangue del Cordone (BCO) sono riunite in una Rete nazionale, istituita con decreto 18 novembre 2009 (in attuazione dell'articolo 10, comma 3, legge 219/2005), denominata *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) con il coordinamento tecnico-scientifico del CNS, in collaborazione con il Centro nazionale trapianti (CNT) per i rispettivi ambiti di competenza. Il sangue cordonale è, infatti, considerato un emocomponente e come tale le attività ad esso correlate ricadono nell'ambito delle attività trasfusionali, anche se alcuni aspetti relativi alla donazione, raccolta, controllo e conservazione sono definiti in due contesti normativi differenti, quello propriamente trasfusionale e quello di cellule e tessuti (decreto legislativo 6 novembre 2007, n 191, di recepimento della Direttiva 2004/23/CE).

Prima del 2009, l'attività di *banking* del sangue cordonale era presente in Italia, sin dal 1993, con l'istituzione della *Milano Cord Blood Bank* e, successivamente, con un gruppo cooperativo spontaneo che riuniva le banche istituite in differenti Regioni/Province autonome italiane.

Le attività di selezione del donatore, raccolta, manipolazione, crioconservazione, stoccaggio e distribuzione sono attualmente garantite da 18 BCO presenti in 13 Regioni italiane (appendice 1 - tabella XVII) e operano, in conformità a requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici definiti, con Accordo Stato Regioni 29 ottobre 2009, sulla base degli standard internazionali universalmente riconosciuti, sotto il coordinamento tecnico del CNS.

Al 31 dicembre 2017 erano disponibili in Italia 41.470 unità di sangue di cordone ombelicale (SCO) per trapianto allogenico *unrelated* (non familiare) [dati CNS, Report 2017].

L'obiettivo strategico di aumentare l'inventario nazionale fino a 60.000 unità, condiviso tra le autorità regionali competenti, il CNS e il CNT, il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (internazionalmente noto come *Italian Bone Marrow Donor Registry* o IBMDR) e la Rete nazionale ITCBN, è oggi riconsiderato e orientato a favorire l'innalzamento della qualità, in termini di cellularità e caratterizzazione, delle nuove unità di sangue cordonale immesse nell'inventario nazionale per rispondere ai nuovi indirizzi clinici del trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Le unità di SCO sono soggette a cessione nazionale e internazionale da parte delle BCO a fronte di una tariffa nazionale unitaria, pari a 17.000 Euro, stabilita dall'Accordo Stato-Regioni del 24 luglio 2003 (Repertorio Atti n. 1806), e come tale confermata dall'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015 (Repertorio Atti n. 168). La disponibilità di unità di SCO allogeniche è dunque garantita dalle BCO (in Italia unità operative integrate in Aziende sanitarie pubbliche) che si

occupano di tutte le attività riguardanti il bancaggio, dalla selezione dei donatori fino al rilascio delle unità di SCO per uso clinico.

Dal luglio 2011 e successivamente nel 2015, sulla base di evidenze scientifiche e di raccomandazioni internazionali, la Rete ITCBN ha innalzato i limiti di cellularità adottando da ultimo una soglia pari a 16×10^8 cellule nucleate totali alla raccolta e pari a 12×10^8 cellule nucleate totali al bancaggio; ciò ha progressivamente determinato una riduzione dell'indice di bancaggio intorno al valore medio nazionale del 7% a favore di una maggiore qualità delle unità cordonali in inventario. Tale strategia ha inizialmente aumentato l'indice di rilascio di alcune BCO, comunque soggetto a una notevole riduzione per il crescente impiego di cellule staminali emopoietiche (CSE) per trapianto da donatore aploidentico.

A fronte quindi di una importante riduzione dell'impiego di CSE da SCO a favore di altre tipologie di trapianto, con effetti negativi sulla sostenibilità delle banche, si è posta al necessità di rivedere gli obiettivi e le strategie organizzative della Rete. Pertanto, sulla base di una analisi dei costi condotta dal CNT e dal CNS, si è avviato un tavolo di lavoro tra le istituzioni coinvolte, CNS, CNT, Registro IBMDR, Regioni e Ministero della salute, che ha prodotto un documento con il quale viene proposta una rimodulazione organizzativa della Rete ITCBN, tesa a razionalizzare il numero della banche, attraverso la centralizzazione delle attività che costituiscono le più onerose voci di costo, prospettando anche una riorganizzazione della Rete, secondo una più efficace articolazione funzionale delle banche in essa operanti (modello hub & spoke). Il documento rappresenta una base per la riorganizzazione della Rete da definire con Accordo Stato Regioni.

È, comunque, fondamentale, nell'ambito dei LEA mantenere nel nostro Paese una rete di BCO per offrire ai pazienti anche l'opzione del trapianto di CSE da SCO e concentrare gli sforzi sulla raccolta di unità di SCO dalle minoranze etniche, oggi ampiamente rappresentate nel nostro Paese e poco rappresentate nei registri nazionali di donatori di midollo osseo. In questo modo si potrebbe ampliare la variabilità del sistema maggiore d'istocompatibilità (HLA) nell'ambito dell'inventario nazionale e favorire il rilascio delle unità di SCO per la cura di molti pazienti. Negli ultimi anni, le BCO della rete ITCBN si sono inoltre impegnate nella ricerca e nello sviluppo di nuovi emocomponenti ottenibili da SCO. Diversi studi preliminari, condotti dalla rete ITCBN, stanno raccogliendo dati consistenti sull'efficacia clinica e sulla sicurezza di emocomponenti topici, come il gel piastrinico, ottenuti dalle unità di SCO che non rispondono ai requisiti di cellularità necessari per le finalità di trapianto. Altri studi stanno valutando la possibilità di impiegare le emazie concentrate, separate dalle unità di SCO non idonee al bancaggio, per la terapia trasfusionale di neonati pretermine. Tali evidenze contribuiscono a sostenere la possibilità di

diversificare le attività all'interno della Rete ITCBN e di trovare nuovi e più sostenibili assetti organizzativi per il futuro.

D. IL CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il CNS, istituito con decreto del Ministro della salute del 26 aprile 2007, e operante dal 1 agosto 2007 presso l'Istituto Superiore di Sanità, svolge, attraverso il Comitato direttivo (costituito da tre responsabili delle SRC designati dalla Conferenza Stato Regioni e tre rappresentanti delle Associazioni/Federazioni di donatori), funzioni di coordinamento, controllo tecnico scientifico e monitoraggio del Sistema trasfusionale nazionale, d'intesa con il Comitato tecnico-sanitario del Ministero della salute-Sezione tecnica per il Sistema trasfusionale, nelle materie disciplinate dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219, allo scopo di conseguire: a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e medicinali emoderivati; b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini; c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale; d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS è attualmente diretto dal Dott. Giancarlo Maria Liunbruno, nominato con D.M. salute dell'8 luglio 2015. Il Comitato direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, da tre responsabili delle SRC indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle Associazioni e Federazioni di donatori volontari di sangue, ed è stato rinnovato nel 2012 e successivamente nel 2017.

Il CNS, coordinando le SRC e con la collaborazione dei rappresentanti delle Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue, a partire dal 2008 fornisce al Ministero della salute, ai sensi dell'articolo 14 della legge 219, le indicazioni per la definizione dei Programmi annuali per l'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti.

Dal 2014, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla gestione, manutenzione e aggiornamento dell'elenco nazionale dei Valutatori per il Sistema trasfusionale (VSTI), istituito con il D.M. salute del 26 maggio 2011 in applicazione dell'articolo 2, comma 1-sexies, lettera a), del Decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in legge 26 febbraio 2011, n. 10.

All'interno del progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei ST e delle UdR del sangue e degli emocomponenti" è stata resa disponibile, sulla piattaforma NSIS del Ministero della salute, la *Community web-based*

dedicata ai VSTI. Tale *Community* funge da supporto formativo ed è strumento di confronto per i VSTI al fine di armonizzare i percorsi ispettivi delle strutture trasfusionali.

Il CNS mette a disposizione delle Regioni/Province Autonome, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti nell'elenco nazionale ed è stato, inoltre, coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle Regioni/Province autonome.

Il CNS svolge, altresì, attività di formazione rivolte ai ST e alle UdR, finalizzate a supportare le strutture trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea e recepiti dalla normativa nazionale. Ad esempio, nel 2014 il CNS ha pubblicato un importante ed articolato documento, la "*Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti*". Le indicazioni metodologiche della Guida, corredate da esempi e *format*, hanno costituito un importante riferimento per i ST e le UdR nella pianificazione delle attività inerenti a questo tema complesso, e fino ad ora poco conosciuto, applicato oggi nell'ambito della medicina trasfusionale italiana.

Ad oggi il CNS ha realizzato numerosi eventi di formazione scientifica in materia di medicina trasfusionale, rivolti ai professionisti del settore.

In merito alla programmazione, un gruppo di lavoro, coordinato dal CNS e composto da rappresentanti delle SRC, delle Associazioni e Federazioni dei donatori volontari di sangue e dell'ufficio competente del Ministero della salute, ha redatto il primo Piano Plasma Nazionale (PPN) quinquennale finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei ST e nelle UdR ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei medicinali emoderivati (Allegato I D.M. 2 dicembre 2016), di cui all'articolo 26, comma 2, del Decreto legislativo n. 261/2007.

L'attuazione del decreto 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti" (oggi sostituito dal D.M. 2 dicembre 2016 e s.m.i) ha consentito al Sistema trasfusionale nazionale di dare seguito a quanto previsto dagli articoli 15 e 16 della legge 21 ottobre 2005, n. 219, prevedendo, per la prima volta, la lavorazione all'estero di plasma nazionale (articolo 15), sulla base del sistema di convenzione tra Regioni e Aziende, e l'esportazione dei prodotti del sangue eccedenti il fabbisogno in relazione a specifici accordi, programmi o progetti, nell'ambito dei quali può essere prevista la cessione degli emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione del plasma con recupero dei costi di produzione e comunque senza fini di lucro e previa dichiarazione di conformità da parte del CNS (articolo 16).

L'esportazione di prodotti eccedenti il fabbisogno nazionale è già un'attività concreta del Sistema trasfusionale coordinata dal CNS. Infatti in ottemperanza dell'Accordo Stato-Regioni 7 febbraio 2013 relativo alla promozione ed attuazione di accordi di collaborazione per l'esportazione

di prodotti emoderivati ai fini umanitari, il CNS, per conto del Ministero della salute, ha promosso iniziative volte ad un utilizzo etico e razionale della materia prima plasma e dei medicinali da esso derivati, frutto di donazioni volontarie e gratuite, in sinergia con le Regioni/Province autonome proprietarie dei prodotti. Tale impegno deriva inoltre dalla situazione di eccedenza nazionale di fattori della coagulazione, in particolar modo di fattore VIII. I predetti fattori sono inseriti nella lista dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO Model List of Essential Medicines, 17th list, March 2011*). Secondo le stime fornite dalla *World Federation of Haemophilia*, il 75% dei pazienti emofilici a livello mondiale non riceve alcun trattamento o un trattamento adeguato. In tale ambito, il CNS ha promosso e continua a promuovere programmi di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica grazie ai quali le Regioni/Province autonome hanno fornito circa 31,8 milioni di unità internazionali di fattore VIII e IX, tra il 2013 e il 2018, a sostegno di progetti ad alta valenza umanitaria e scientifica implementati in Serbia, India, Afghanistan, Armenia, Albania ed El Salvador.

Inoltre, sempre nell'ambito della cooperazione internazionale, il CNS ha avviato una collaborazione con la *World Federation of Hemophilia* per l'istituzione di percorsi di collaborazione con Paesi in via di sviluppo, finalizzati a garantire l'accesso a trattamenti e cure adeguate ai pazienti affetti da emofilia. Il programma si basa su progettualità a medio-lungo termine che nel corso degli anni prevedono una progressiva diminuzione della quantità di medicinale plasmaderivato donato gratuitamente a fronte di un corrispettivo aumento della quota di prodotto ceduta con il recupero dei costi, come consentito dal D.M. 12 aprile 2012 citato, a favore della sostenibilità del Sistema trasfusionale nazionale e regionale e dello sviluppo della plasmaderivazione nei Paesi destinatari. Solo nel corso del 2018, nell'ambito dei progetti condotti e coordinati dal CNS sono stati esportati 5,1 milioni di U.I. di fattore VIII, per un totale di circa 32 milioni di U.I. di fattori della coagulazione donati dall'emanazione del Decreto ministeriale.

Un ulteriore impegno per il CNS derivante dall'applicazione del decreto sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (D.M 2 dicembre 2016 che ha abrogato il precedente decreto 12 aprile 2012), è il coinvolgimento del Centro nella valutazione della documentazione tecnico-scientifica relativa al plasma e ai prodotti intermedi destinati alla produzione di medicinali emoderivati presentati dalle aziende farmaceutiche all'Agenzia Italiana del Farmaco per ottenere l'autorizzazione all'importazione e lavorazione, con successivo aggiornamento annuale della documentazione.

Il CNS, su richiesta della Direzione della Prevenzione sanitaria del Ministero della salute, nel secondo semestre del 2015, ha elaborato un piano strategico per la mobilitazione di emocomponenti labili nel caso in cui si verificano eventi caratterizzati da fabbisogni trasfusionali

straordinari. Nel 2016 è entrata in vigore l'intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131 sul "Piano strategico nazionale per il supporto trasfusionale nelle maxi-emergenze" (Rep. Atti n. 121/CRS del 7 luglio 2016), che ha stabilito il piano nazionale da adottare nel caso si verichino eventi straordinari tali da avere un impatto sul sistema sangue italiano e sulla disponibilità di emocomponenti e medicinali plasmaderivati. Tale piano ha previsto la predisposizione di una specifica funzionalità di SISTRA, denominata bacheca nazionale "scorte per le maxi-emergenze", nella quale le Regioni/ Province autonome (PPAA) inseriscono i dati relativi alle scorte di emocomponenti labili disponibili a livello regionale per la gestione delle maxi-emergenze. Il CNS ha contestualmente elaborato la procedura interna di gestione delle maxi-emergenze, che definisce le attività, e le relative responsabilità e modalità operative, da svolgere in relazione al coordinamento della rete trasfusionale al fine di attuare quanto definito nel documento.

Questa procedura si prefigge di monitorare costantemente la bacheca nazionale "Scorte per le maxi-emergenze", al fine di rilevare tempestivamente eventuali scorte sotto soglia dei concentrati eritrocitari di gruppo 0 e richiedere il tempestivo ripristino delle stesse da parte delle Regioni/PPAA interessate; attivare la task force preposta e di organizzare le attività conseguenti per un efficace coordinamento della mobilitazione di emocomponenti, medicinali plasmaderivati, dispositivi medici, reagenti.

Inoltre, il CNS è stato, individuato quale organismo presso il quale è istituito, tra i Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale, il Registro nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie, ai sensi del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017, "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie".

Le emoglobinopatie sono state riconosciute negli ultimi anni come un emergente problema europeo di sanità pubblica, specialmente in vista degli afflussi migratori provenienti da paesi con alta prevalenza della malattia. In Europa, solo pochi paesi hanno registri nazionali (Spagna, Francia, Inghilterra, Grecia, Turchia) e rapporti consecutivi dallo stesso registro sono ancor più rari. In Italia Registro nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie ha lo scopo di raccogliere sistematicamente dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici dei pazienti affetti da queste patologie, permettendo il censimento di patologie finora inserite nella macro area delle anemie ereditarie all'interno del flusso informativo delle Malattie Rare.

Nell'ambito delle procedure di realizzazione del Registro, il CNS nell'ottobre 2017, ha istituito un Comitato direttivo con compiti di indirizzo, coordinamento, monitoraggio, e promozione delle attività inerenti al Registro, e un Comitato tecnico-scientifico, quale organismo consultivo a supporto del Comitato direttivo.

La realizzazione del Registro nazionale della talassemia e delle altre emoglobinopatie infatti, rappresenta lo strumento per una efficace analisi della qualità delle cure e la valutazione dell'assistenza sanitaria, al fine di una corretta attività di programmazione sanitaria e di verifica della uniforme erogazione dei livelli essenziali di assistenza anche in ambito trasfusionale.

Il CNS partecipa alle attività di diverse organizzazioni internazionali e relativi gruppi tecnici (Unione Europea, Organizzazione Mondiale della Sanità, Consiglio d'Europa, European Blood Alliance, Alliance of Blood Operators, ecc.) ed è coinvolto in diversi progetti europei.

Obiettivo generale delle Joint Action co-finanziate dalla Commissione Europea è quello di supportare gli Stati Membri nella trasposizione, implementazione e armonizzazione dei contenuti e degli obiettivi enunciati nelle direttive europee.

- ARTHIQS - EU JOINT ACTION (JA) “*Assisted Reproductive Technologies and Haematopoietic stem cells Improvements for Quality and Safety throughout Europe*”. Il CNT, il CNS e l'autorità competente della Croazia hanno coordinano il pacchetto sulle cellule ematopoietiche. L'azione nel suo complesso è stata coordinata dall'*Agence de la Biomédecine* francese e ha coinvolto 16 partner di altrettanti paesi membri dell'Unione Europea. Lo scopo principale dell'iniziativa è la realizzazione di una serie di linee guida nel settore del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e della procreazione medicalmente assistita.
- VISTART - EU JOINT ACTION “*Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation*”. È un'iniziativa europea co-finanziata dal programma dedicato alla salute dell'Unione Europea e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità tramite il CNS e dal CNT che, con una durata di 36 mesi, ha coinvolto 14 Stati membri dell'Unione Europea e 21 Organizzazioni nazionali. Si prefigge di supportare gli Stati membri dell'Unione Europea nel migliorare e implementare tutti i requisiti di qualità e sicurezza stabiliti dalle Direttive Europee nel corso degli anni, nei settori sangue, componenti del sangue, tessuti e cellule riproduttive. Per questo, i Paesi aderenti hanno cooperato al fine di facilitare un'armonizzazione dei sistemi di ispezione, autorizzazione e vigilanza, rafforzando al contempo la collaborazione e la fiducia tra i rispettivi programmi nazionali. Il CNS ha coordinato le attività di training dei professionisti impegnati negli ispettorati per sangue, cellule e tessuti degli Stati Membri, realizzando due corsi di formazione residenziale, preceduti da una formazione a distanza attraverso una piattaforma *e-learning*. L'obiettivo è stato quello di armonizzare le metodologie e gli approcci alle ispezioni in materia di sangue e cellule e tessuti, per favorire il mutuo riconoscimento in materia di qualità e sicurezza di tutte le sostanze di origine umana utilizzate a fini terapeutici tra gli Stati membri. La JA si è conclusa ad ottobre 2018.

- NOTIFY PROJECT. Con il progetto NOTIFY, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha implementato un database, il *Notify Library*, in collaborazione con il CNT. Da giugno 2015, la vasta esperienza maturata in termini di emovigilanza dal sistema sangue italiano ha permesso di arricchire la *library* grazie alla collaborazione di un *panel* di esperti mondiali, tra cui anche operatori del CNS. Nella *Notify Library* sono raccolti casi didattici sugli eventi avversi, revisionati da esperti e identificati principalmente in letteratura nell'ambito della donazione, del trapianto, della trasfusione di emocomponenti e della procreazione medicalmente assistita, da cui trarre insegnamento per il miglioramento della sicurezza e della qualità.
- TRANSPOSE - TRANSfusion and transplantation: PrOtection and SElection of donors (Grant Agreement No. 738145) è un progetto co-finanziato dalla Commissione Europea. Scopo del progetto è raggiungere un'armonizzazione delle politiche europee di selezione e protezione del donatore di sostanze di origine umana, mantenendo adeguati livelli di salute, sicurezza e protezione del ricevente. TRANSPOSE è stato avviato nel settembre 2017 e si concluderà a marzo 2020; vede la partecipazione attiva di 24 enti provenienti da 16 Stati dell'UE. Il CNS coordina il pacchetto sulla disseminazione del progetto e sulla diffusione dei risultati e partecipa alla produzione di documenti tecnici previsti negli altri pacchetti. L'impatto di TRANSPOSE sarà triplice: gli outcome del progetto supporteranno la Commissione Europea nel processo di revisione delle Direttive europee; l'insieme dei principi generali e le linee guida per la selezione e protezione del donatore faciliteranno gli Stati Membri nell'implementazione delle nuove politiche di selezione e protezione del donatore, a beneficio di donatori e pazienti; si renderà disponibile un questionario standardizzato per valutazione dello stato di salute del donatore, con un'ottimizzazione dello stesso per favorirne l'adozione a livello nazionale, regionale e locale. L'utilizzo del questionario permetterà la raccolta dei dati e la loro comparazione finalizzata alla valutazione della prevalenza di determinati rischi per la salute del donatore e comportamenti a rischio per la salute del paziente ricevente in tutta l'Europa.
- GAPP – EU JOINT ACTION: *facilitatinG Authorisation of Preparation Process*. Il CNS è impegnato con il CNT nel coordinamento di questo progetto europeo, iniziato giugno 2018 e tutt'ora in corso. Il progetto ha la finalità di armonizzare l'approccio degli Stati Membri per l'autorizzazione di innovativi processi di preparazione del sangue e emocomponenti, di cellule e tessuti, inclusa i prodotti per la procreazione medicalmente assistita, con l'obiettivo finale di corredare gli Stati Membri di una piattaforma comune per la disseminazione delle conoscenze relative ai nuovi prodotti/processi.

Il CNS è stato ed è, inoltre, coinvolto nei seguenti progetti di ricerca nazionali.

- Progetto di ricerca finalizzata “*In vitro and in vivo studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG)*”. Questo progetto ha visto coinvolte alcune BCO ed unità cliniche allo scopo di produrre un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG) e confrontarne l’efficacia rispetto ai *gold standard* terapeutici nel trattamento di patologie, quali le ulcere cutanee, e in nuove indicazioni terapeutiche, quali l’epidermolisi bollosa del neonato.
- Nell’ambito della sicurezza trasfusionale il CNS ha coordinato il progetto CCM, azioni centrali, “*Studio di prevalenza dell’epatite E in Italia: indagine sierologica nella popolazione dei donatori di sangue*” sulla sieroprevalenza del virus dell’epatite E (*Hepatitis E virus - HEV*) nei donatori di sangue e partecipa, in qualità di unità operativa, all’analogo studio prospettico coordinato dal Centro Nazionale per la Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB) dell’Istituto Superiore di Sanità nell’ambito della ricerca finalizzata 2015.

E. APPENDICE 1 – TABELLE E FIGURE**Tabella I – Direttive Europee.**

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 06 novembre 2001	“recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano”
Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003	“che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE”
Direttiva della Commissione Europea 2004/33/CE del 22 marzo 2004	“che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti”
Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004	“sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”
Direttiva della Commissione Europea 2005/61/CE del 30 settembre 2005	“che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi”
Direttiva della Commissione Europea 2005/62/CE del 30 settembre 2005	“recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali”
Direttiva 2006/17/CE della Commissione Europea dell'8 febbraio 2006	“che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani”
Direttiva 2006/86/CE della Commissione Europea del 24 ottobre 2006	“che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”
Direttiva 2014/110/UE della Commissione Europea del 17 dicembre 2014	“che modifica la direttiva 2004/33/CE per quanto riguarda i criteri di esclusione temporanea di donatori di unità allogeniche”
Direttiva 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016	“recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali”

Tabella II – Norme nazionali.

Legge 21 ottobre 2005, n. 219	“Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati”
Decreto Ministeriale 26 aprile 2007	“Istituzione del Centro Nazionale Sangue”
Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191	“Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”
Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 207	“Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi”
Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 208	“Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali”
Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261	“Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti”
Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007	“Istituzione del Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali”
Decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 18 novembre 2009	“Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale”
Decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 18 novembre 2009	“Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo - dedicato”
Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16	“Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani”

Decreto Ministeriale 26 maggio 2011	“Istituzione di un elenco nazionale di valutatori per il sistema trasfusionale per lo svolgimento di visite di verifica presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti”
Decreto Ministeriale 12 aprile 2012	“Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”
Decreto Ministeriale 12 aprile 2012	“Modalità transitorie per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale”
Decreto Ministeriale 12 aprile 2012	“Modalità per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l’inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale”
Decreto Ministeriale 12 aprile 2012	“Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale”
Decreto Ministeriale 5 dicembre 2014	Individuazione dei centri e aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le regioni e le province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale.
Decreto Ministeriale 24 settembre 2014	“Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2014”
Decreto Ministeriale 20 maggio 2015	“Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2015”
Decreto Ministeriale 2 novembre 2015	“Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”
Decreto Ministeriale 28 giugno 2016	“Misure per lo sviluppo della produzione e dell’utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate”.

Decreto Ministeriale 28 giugno 2016	“Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, anno 2016”
Decreto Ministeriale 2 Dicembre 2016	“Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati, anni 2016-2020”
Decreto Ministeriale 2 dicembre 2016	“Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”
Decreto Ministeriale del 20 luglio 2017	“Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2017”
Legge n. 205 del 27 dicembre 2017	Legge di bilancio 2018 che assegna nuovi compiti del Centro nazionale sangue (articolo 1, comma 439)
Decreto Ministeriale del 18 gennaio 2018	“Definizione del materiale informativo-educativo destinato ai donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario per la raccolta delle informazioni post donazione, ex art. 2, comma 3, e articolo 10, comma 8, del decreto 2 novembre 2015”
Decreto Legislativo n. 19 del 19 marzo 2018	“Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali”
Decreto Ministeriale del 24 aprile 2018	“Modifiche e integrazione al decreto 2 dicembre 2016, concernente le disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”
Decreto Ministeriale 8 agosto 2018	“Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2018”

Decreto Ministeriale del 31 dicembre 2018	“Schema-Tipo di convenzione tra Regioni, Province Autonome e Ministero della Difesa, ai sensi dell'articolo 205, comma 4, del decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 66”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 10 luglio 2003. (Rep. atti n 1770/CSR)	“Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 29 ottobre 2009 (Rep. atti n. 184/CSR)	“Requisiti organizzativi, strutturali, tecnologici minimi per l’esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010 (Rep. atti n. 242/CSR)	“Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 20 aprile 2011 (Rep. atti n 75/CSR)	“Linee guida per l’accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 13 ottobre 2011 (Rep. atti n. 206/CSR)	“Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali”
Accordo Stato Regioni / Province Autonome del 25 luglio 2012 (Rep. Atti 149/CSR)	“Linee guida per l’accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta di sangue e di emocomponenti”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 20 ottobre 2015 (Rep. atti n. 149/2012)	“Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione, tra Aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome, delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione dell’interscambio tra le aziende sanitarie all’interno della Regione e tra le Regioni”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 14 aprile 2016 (Rep.atti n 61/CSR)	“Revisione e aggiornamento dell’Accordo Stato-Regioni 20 marzo 2008, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, Province Autonome e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue”

Intesa di Conferenza Stato-Regioni , ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131 del 7 luglio 2016. (Rep.atti n 121/CSR)	“Piano strategico nazionale per il supporto trasfusionale nelle maxi emergenze”.
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del del 25 maggio 2017 (Rep.atti. n 85/CSR)	“Schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizi trasfusionali, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e prestazioni di medicina trasfusionale”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 21 dicembre 2017 (Rep.atti. n 251/CSR)	“Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato del Buon Uso del sangue”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 13 dicembre 2018 (Rep.atti n. 225/CSR)	“Schema tipo di Convenzione per la cessione del sangue e dei suoi prodotti per uso di laboratorio e per la produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro”
Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 13 dicembre 2018 (Rep.atti n. 226/CSR).	“Schema tipo di Convenzione per la cessione e l'acquisizione programmata di emocomponenti ai fini della compensazione interregionale”

Tabella III - Strutture Regionali di Coordinamento, dati 2018.

Regioni/Province Autonome/Servizi Trasfusionali Forze Armate	Responsabile	Data inizio incarico
VALLE D'AOSTA	BERTI PIERLUIGI	01/06/2005
PIEMONTE	CHIANESE ROSA	01/04/2011
LIGURIA	STRADA PAOLO	01/06/2005
LOMBARDIA	ROSSI DAVIDE ACHILLE	02/12/2002
PROV. AUTON. TRENTO	CRISTALLO ATTILIO FABIO	01/10/2012
PROV. AUTON. BOLZANO	VECCHIATO CINZIA	31/07/2018
FRIULI VENEZIA GIULIA	TOTIS VIVIANA	29/09/2017
VENETO	BREDA ANTONIO	26/03/2003
EMILIA ROMAGNA	RANDI VANDA	22/01/2017
TOSCANA	CARLI SIMONA	08/03/2016
UMBRIA	MARCHESI MAURO	28/02/2013
MARCHE	SALVONI GIOVANNA	01/06/2016
LAZIO	VAGLIO STEFANIA	31/08/2015
SARDEGNA	ARGIOLAS MARINO	08/07/2015
ABRUZZO	COLAMARTINO PASQUALE	01/07/2013
CAMPANIA	SCARPATO NICOLA	15/03/2011
MOLISE	SPAGNUOLO PASQUALE	25/01/2013
PUGLIA	OSTUNI ANGELO	16/01/2018
BASILICATA	MUSTO CLELIA	01/08/2018
CALABRIA	RIZZO LILIANA	30/06/2013
SICILIA	MELE ATTILIO	18/06/2009
S.T. FORZE ARMATE	PETRELLA ADRIANO	18/04/2016

Tabella IV - Strutture trasfusionali autorizzate/accreditate sulla base dell'Accordo del 16.12.2010, dati 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Contesto	ST	AO dei ST	UdR	AO delle UdR
Dati di partenza (2012)	315	1.242	249	1.614
Dati al 2017	278	1049	267	1326

Legenda: ST: Servizi trasfusionali (Strutture pubbliche responsabili dell'intero processo trasfusionale); AO del ST: Articolazioni organizzative del ST (Sedi esterne del ST che partecipano allo svolgimento delle attività trasfusionali dello stesso); UdR: Unità di raccolta sangue e/o emocomponenti a gestione associativa; AO delle UdR: Sedi di raccolta sangue/emocomponenti afferenti all'UdR.

Tabella V - Dati nazionali relativi al numero e alla tipologia dei donatori di sangue ed emocomponenti, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

<u>Donatori:</u>	
Totale: 1.680.146 (/1.000 pop: 27,7 ‰)	
Maschi: 68,8%	Femmine: 31,2%
<ul style="list-style-type: none"> - Periodici: 1.375.688 (81,9%) - Alla prima donazione: 304.458 (18,1%) - “Frequenti”*: 624.707 (45,4% dei periodici) 	
* Donatori che donano almeno una volta all’anno, tutti gli anni, negli ultimi 5 anni.	

Tabella VI - Dati nazionali relativi al numero e alla tipologia delle donazioni di sangue ed emocomponenti, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA) .

<u>Donazioni:</u>	
Totale: 3.006.726 (/1.000 pop: 49,6‰)	
Sangue intero (85,8%): 2.579.438 (/1.000 pop: 42,6 ‰)	Aferesi (14,2%): 427.288 [Plasmaferesi: 348.486] / 1.000 pop = 5,6‰
L’indice di donazione complessivo (Donazioni / donatori / anno)* = 1,8	
* Gli uomini possono donare il sangue intero fino a 4 volte l’anno e le donne fino a 2.	

Tabella VII - Dati nazionali relativi al numero e alla tipologia degli emocomponenti prodotti, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo del Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Emocomponenti prodotti:

- Globuli rossi (unità): 2.560.000 (Unità / 1,000 pop: 42,3 ‰) di cui 99,3% leucodepleti
- Piastrine (unità*): 263.763 (Unità / 1.000 pop: 4,35 ‰)
- Plasma (unità**): 2.966.976 (Unità / 1.000 pop: 49,6‰)
[plasma per frazionamento: 827720 chilogrammi (dati industria 16 gennaio 2018)]

* Dose terapeutica adulto

** Recuperato e da aferesi

Tabella VIII - Dati nazionali relativi al numero e alla tipologia degli emocomponenti trasfusi, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo del Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Emocomponenti trasfusi:

Totale: 2.960.943 (Unità/ 1.000 pop: 48,8‰)

8.111 emocomponenti trasfusi / die

- Globuli rossi (unità): 2.457.300 (Unità / 1.000 pop: 40,6 ‰)
- Piastrine (unità*): 218.937 (Unità / 1.000 pop: 3,6‰)
- Plasma fresco congelato (unità**): 284.406 (Unità / 1,000 pop: 4,7 ‰)

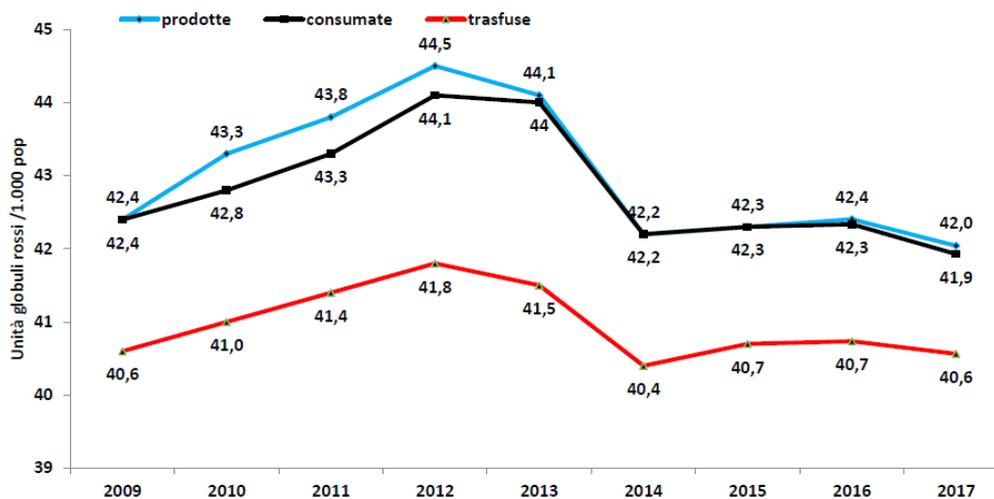
* Dose terapeutica adulto

** Recuperato e da aferesi

Tabella IX - Dati nazionali relativi al numero dei pazienti trasfusi e al numero medio di emocomponenti trasfusi, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Pazienti trasfusi:
<i>637.203 / anno</i>
<i>1.745 pazienti / die</i>
<i>Numero medio di emocomponenti trasfusi per paziente = 4,6</i>

Figura 1 – Unità di globuli rossi prodotte, consumate e trasfuse / 1.000 abitanti (pop.) nel periodo 2009-2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).



Legenda
 *dati preliminari 2017
 1.000 pop: mille unità di popolazione.

Figura 2 - Plasma (chilogrammi) conferito all'industria, 2000 - 2018 (Fonte: elaborazioni CNS su dati forniti dalle Aziende titolari delle convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale).

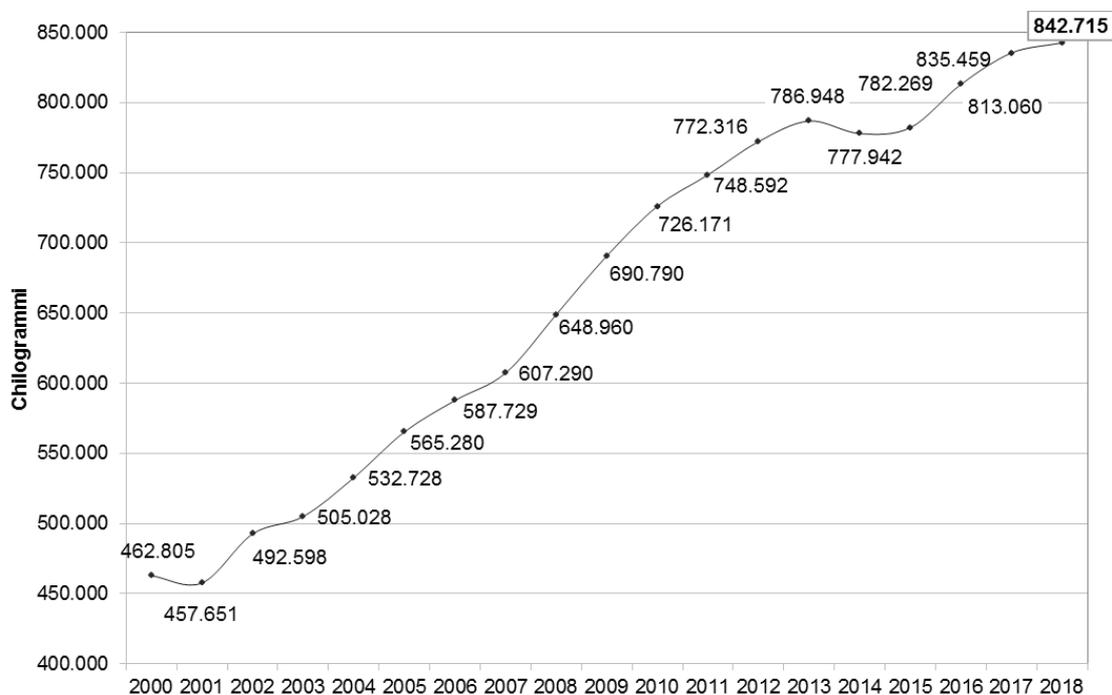


Tabella X - Percentuale di autosufficienza nazionale per i medicinali emoderivati oggetto delle attuali convenzioni con l'azienda di frazionamento, anni 2013 - 2017 (fonte: elaborazioni CNS su fonte Tracciabilità del farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco e Aziende titolari delle convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale).

	2013	2014	2015	2016	2017
Albumina	58	61	64	70	70
Immunoglobuline polivalenti ad uso endovenoso	72	74	74	76	73
Antitrombina	68	64	64	75	76
Fattore VIII	58	53	55	56	55
Concentrati di complesso protrombinico - Fattore IX	81	87	90	92	93

Tabella XI - Medicinali emoderivati distribuiti in conto-lavorazione e percentuale di autosufficienza per regione, anno 2017 (elaborazioni CNS su dati forniti dalle Aziende titolari delle convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale, settembre 2017).

	Albumina g	Autosufficienza* (%)	IVg g	Autosufficienza* (%)	FVIIIpd UI	Autosufficienza* (%)	FIXpd UI	Autosufficienza* (%)	CCP3 UI	Autosufficienza* (%)	AT UI	Autosufficienza* (%)
Abruzzo	430.000	62	62.500	81	17.000	2	609.000	5	432.000	99	1.488.000	100
Basilicata	250.500	77	19.210	78	33.000	8	20.000	100	189.000	100	990.000	79
Calabria	547.300	54	61.970	95	896.000	69	43.000	100	1.086.400	97	6.153.000	88
Campania	487.500	11	101.600	38	4.994.000	51	-	-	1.981.000	51	3.152.000	19
E-Romagna	1.974.500	92	318.185	92	3.692.000	56	1.547.000	77	4.202.000	100	1.912.000	98
Friuli-V Giulia	372.500	99	100.000	90	1.153.000	57	270.000	100	1.137.000	85	2.980.000	97
Lazio	914.250	53	147.305	59	9.088.000	43	179.000	40	1.690.000	93	7.135.000	51
Liguria	582.740	92	84.300	58	1.152.000	71	448.000	100	880.000	100	1.984.000	96
Lombardia	4.171.200	82	554.965	84	17.298.000	71	2.766.000	94	5.450.000	100	4.440.500	64
Marche	594.500	97	131.310	86	2.039.000	81	687.000	100	1.358.000	100	2.227.000	100
Molise	61.400	67	8.960	100	288.000	62	-	-	202.000	95	1.108.000	100
Piemonte	1.018.200	89	302.080	81	11.305.000	59	1.773.000	87	2.432.500	100	7.390.500	100
PA Bolzano	131.750	89	24.740	67	318.000	30	32.000	100	512.000	100	202.000	100
PA Trento	167.020	97	27.135	91	12.000	20	-	-	471.000	100	180.000	100
Puglia	1.137.800	65	131.395	50	4.151.000	36	1.263.000	75	1.186.000	100	6.209.000	91
Sardegna	1.129.500	74	55.600	83	634.000	29	-	-	1.140.000	100	2.365.000	88
Sicilia	2.091.000	81	223.900	92	1.918.000	26	124.000	84	2.805.000	100	15.745.000	96
Toscana	1.434.940	87	262.663	47	4.353.000	68	1.130.800	97	3.204.000	100	7.361.000	99
Umbria	507.200	98	44.770	75	724.000	41	244.000	8	519.500	100	714.000	100
Valle d'Aosta	70.600	97	15.000	74	47.000	100	-	-	150.000	100	332.000	100
Veneto	2.132.500	98	309.560	87	7.204.000	71	1.428.000	91	3.980.000	100	5.416.000	100
ITALIA	20.206.900	70	2.987.148	73	71.316.000	55	12.563.800	79	35.007.400	96	79.484.000	76

Legenda: UI: Unità Internazionali; IVIg: immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso; AT: Antitrombina; FVIIIpd: concentrati di Fattore VIII di origine plasmatica; FIXpd: concentrati di Fattore IX di origine plasmatica; CCP3: Concentrati di Complesso Protrombinico a 3 fattori.

Tabella XII - Scambi interregionali di medicinali plasmaderivati prodotti in conto-lavorazione e relative valorizzazioni economiche per prezzo unitario di cessione di cui all'Accordo Stato Regioni (ASR) del 20 ottobre 2015 e per costo medio di acquisizione sul mercato commerciale.

Anno	Da	A	Prodotto	n. flaconi	gr/UI per flacone	gr/UI totali	Tariffa ASR 20/10/2015	Totale euro a Tariffa ASR 20/10/2015	Costo medio acquisto mercato 2016	Totale euro mancato acquisto sul Mercato commerciale
2017	Marche	Sicilia	Albumina	20.000	10	200.000	€ 1,90	€ 380.000	€ 2,69	€ 538.000
2017	Sicilia	Marche	IVIg	2.171	5	10.855	€ 35,00	€ 379.925	€ 40,52	€ 439.845
2017	LPS	Sicilia	AT	5.111	1.000	5.111.000	€ 0,225	€ 1.149.975	€ 0,16	€ 817.760
2017	Sicilia	LPS	FVIIIpd	5.000	1.000	5.000.000	€ 0,23	€ 1.150.000	€ 0,56	€ 2.800.000
2017	Lazio	Marche	Albumina	10.000	10	100.000	€ 1,90	€ 190.000	€ 2,69	€ 269.000
2017	Marche	Lazio	FVIIIpd	826	1.000	826.000	€ 0,23	€ 189.980	€ 0,56	€ 462.560
2017	Sicilia	Lazio	FVIIIpd	826	1.000	826.000	€ 0,23	€ 189.980	€ 0,56	€ 462.560
2017	Lazio	Sicilia	Albumina	10.000	10	100.000	€ 1,90	€ 190.000	€ 2,69	€ 269.000
2017	Sicilia	Lazio	FVIIIpd	978	1.000	978.000	€ 0,23	€ 224.940	€ 0,56	€ 547.680
2017	Lazio	Sicilia	AT	1.000	1.000	1.000.000	€ 0,225	€ 225.000	€ 0,16	€ 160.000
2017	Calabria	Lazio	FVIIIpd	826	1.000	826.000	€ 0,23	€ 189.980	€ 0,56	€ 462.560
2017	Lazio	Calabria	Albumina	10.000	10	100.000	€ 1,90	€ 190.000	€ 2,69	€ 269.000
2017	Sicilia	Lazio	FVIIIpd	826	1.000	826.000	€ 0,23	€ 189.980	€ 0,56	€ 462.560
2017	Lazio	Sicilia	Albumina	10.000	10	100.000	€ 1,90	€ 190.000	€ 2,69	€ 269.000
Totale anno 2017								€ 5.029.760		€ 8.229.525
2018	NAIP	Lazio	FVIIIpd	7.907	1.000	7.907.000	€ 0,23	€ 1.818.610	€ 0,56	€ 4.427.920
2018	Lazio	NAIP	CCP3	2.636	500	1.318.000	€ 0,24	€ 316.320	€ 0,25	€ 329.500
2018	Sicilia	NAIP	CCP3	1.800	500	900.000	€ 0,24	€ 216.000	€ 0,25	€ 225.000
2018	NAIP	Sicilia	Albumina	11.369	10	113.690	€ 1,90	€ 216.011	€ 2,69	€ 305.826
2018	NAIP	Puglia	Albumina	11.369	10	113.690	€ 1,90	€ 216.011	€ 2,69	€ 305.826
2018	Puglia	NAIP	CCP3	1.800	500	900.000	€ 0,24	€ 216.000	€ 0,25	€ 225.000
2018	Marche	Molise	AT	400	1.000	400.000	€ 0,225	€ 90.000	€ 0,16	€ 64.000
2018	Molise	Marche	Albumina	4.737	10	47.370	€ 1,90	€ 90.003	€ 2,69	€ 127.425
2018	Marche	NAIP	AT	3.111	1.000	3.111.000	€ 0,225	€ 699.975	€ 0,16	€ 497.760
2018	NAIP	Marche	IVIg	4.000	5	20.000	€ 35,00	€ 700.000	€ 40,52	€ 810.400
2018	ER/Toscana	Sicilia	Albumina	25.000	10	250.000	€ 1,90	€ 475.000	€ 2,69	€ 672.500
2018	Sicilia	ER/Toscana	IVIg	2.714	5	13.570	€ 35,00	€ 474.950	€ 40,52	€ 549.856
Totale anno 2018								€ 5.528.880		€ 8.541.014

Legenda: UI: Unità Internazionali; gr: grammi; NAIP: Nuovo accordo interregionale per la lavorazione del plasma; ER: Emilia-Romagna; LPS: Accordo Lombardia, Piemonte, Sardegna; IVIg: immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso; AT: Antitrombina; FVIIIpd: concentrati di Fattore VIII di origine plasmatica; CCP3: Concentrati di Complesso Protrombinico a 3 fattori.

Tabella XIII - Prevalenza per virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV), virus dell'immunodeficienza umana (HIV), Treponema Pallidum (TP) / 100.000 donatori first-time tested, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Regione/PA	HIV	HBV	HCV	TP
Valle d'Aosta	0	176,7	0	176,7
Piemonte	5,3	84,7	58,2	84,7
Liguria	8,1	24,4	48,7	56,8
Lombardia	2,1	49,9	41,5	45,7
PA di Trento	41,1	0	0	0
PA di Bolzano	0	0	70	0
Friuli-Venezia Giulia	0	62,6	26,8	26,8
Veneto	0	65,8	3,7	65,8
Emilia Romagna	4,1	102	53	138,7
Toscana	3,6	87,3	40	87,3
Umbria	0	166,2	71,2	95
Marche	11,6	104,1	57,8	81
Lazio	13,2	98,8	46,1	102,1
Sardegna	4,7	121,3	42	46,6
Abruzzo	15,1	45,4	30,3	90,8

Campania	26,8	288,6	162,9	207,2
Molise	0	0	0	0
Puglia	12,6	173	40,9	150,9
Basilicata	0	0	0	17,8
Calabria	7,8	93,3	31,1	70
Sicilia	16,4	85	60,3	76,7
ST Forze Armate	0	0	0	0
Italia	11,3	125,9	64,6	105,8

Legenda: *first-time tested donor* (donatore FT): persona testata per la prima volta per i marcatori infettivi previsti dalla normativa vigente (aspiranti donatori e donatori alla prima donazione non differita).

Tabella XIV - Incidenza per virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV), virus dell'immunodeficienza umana (HIV), Treponema Pallidum (TP) / 100.000 donatori *repeat tested*, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Regione/PA	HIV	HBV	HCV	TP
Valle d'Aosta	0	0	0	0
Piemonte	2,7	9,8	0	9,8
Liguria	5,1	5,1	2,6	10,2
Lombardia	1,7	16,9	0,8	10,1
PA di Trento	0	0	5,5	5,5
PA di Bolzano	0	0	0	6,6
Friuli Venezia Giulia	0	5,2	0	5,2
Veneto	3,2	1,9	1,3	5,2
Emilia Romagna	2,2	6,6	1,5	8,8
Toscana	3,4	3,4	3,4	11
Umbria	4,2	17	0	12,7
Marche	2,2	10,8	0	4,3
Lazio	2,3	28,6	0	12,6
Sardegna	2,5	10,2	0	20,4
Abruzzo	2,9	2,9	5,9	11,7
Campania	6,4	28,7	3,2	12,7
Molise	0	0	0	0
Puglia	6,8	43,1	2,3	15,9
Basilicata	0	0	6,3	6,3
Calabria	2,5	12,3	0	12,3
Sicilia	5,3	8,3	3	24,1
ST Forze Armate	0	0	0	0
Italia	3,1	12,5	1,6	11,3

Legenda: *repeat tested donor* (donatore RT): persona precedentemente testata per i marcatori infettivi previsti dalla normativa vigente (donatori alla prima donazione differita e donatori periodici).

Tabella XV - Effetti indesiderati alla trasfusione di emocomponenti / 1.000 unità trasfuse, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Emocomponente trasfuso	Unità trasfuse	Effetti indesiderati alla trasfusione	Effetti indesiderati/unità trasfuse x1.000
Globuli Rossi	2.457.300	1.255	0,51
Plasma	284.406	253	0,89
Piastrine	242.159	486	2,01

Tabella XVI - Donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate alla donazione suddivisi per procedura di donazione, anno 2017 (Fonte: Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali, SISTRA).

Procedure di donazione	Donatori con reazione indesiderata	Procedure di raccolta	Donatori con reazione indesiderata ogni 1.000 procedure di raccolta
Sangue intero	6.028	2.579.438	2,3
Aferesi	2.456	427.288	5,7
Totale	8.484	3.006.726	2,8

Tabella XVII - Banche di sangue di cordone ombelicale italiane riunite nell'Italian Cord Blood Network (ITCBN) (Fonte: Banche di sangue di cordone ombelicale - Report 2017).

Banca	Anno inizio attività	Riconoscimento Regionale	Certificazione ISO/Vision	Accreditamento EFI o ASHI del laboratorio che esegue la tipizzazione HLA	Accreditamento FACT	Invio unità IBMDR
Pescara	1997	SI	SI	SI	SI	SI
Reggio Calabria	2006	SI	SI	SI	NO	SI
Napoli	1996	SI	SI	SI	NO	SI
Bologna	2001	SI	NO	SI	SI	SI
Roma - Umberto I	1994	SI	SI	SI	NO	SI
Roma - Gemelli	1999	SI	SI	SI	NO	SI
Genova	1997	SI	SI	SI	NO	SI
Milano	1993	SI	SI	SI	SI	SI
Pavia	1997	SI	SI	SI	SI	SI
Torino	1990	SI	SI	SI	NO	SI
San Giovanni Rotondo	2008	SI	SI	SI	NO	SI
Cagliari	2011	SI	SI	SI	NO	SI
Sciacca	dal 2008	SI	SI	SI	NO	SI
Pisa	2004	SI	SI	SI	NO	SI
Firenze	1996	SI	SI	SI	NO	SI
Padova	1992	SI	SI	SI	NO	SI
Treviso	1996	SI	SI	SI	SI	SI
Verona	2008	SI	SI	SI	NO	SI
TOTALE		18 SI	17 SI 1 NO	18 SI	5 SI 13 NO	18 SI

Legenda: ISO: International Organization for Standardization; EFI: European Federation for Immunogenetics; ASHI: American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; HLA: Human Leukocyte Antigen; FACT: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy; IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry.