

2013. Le utenze definitive per i centri sono state attivate a metà giugno ed è cominciata la fase per l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione dalle rispettive aziende (Torino, Firenze e Udine).

- E-rare2. Nell'ambito del progetto, finanziato nell'FP7, di cui il Centro Nazionale è partner fin dal 2006, è stato condotto uno studio sui sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare nei Paesi europei e non.
- Ricerca Sperimentale
  - Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
  - Progetto Italia USA 2010: Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.
  - Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Attività istituzionali
  - Risposta a 15 Interrogazioni Parlamentari.
  - Contributo ad un Atto della Camera.
  - Relazione sull'ammissibilità della sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439 /2001, del DL.vo 211/2003 e del DL.vo 200/2007.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Farmaci orfani

La missione del Reparto Farmaci orfani del CNMR consiste nello sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani, identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.

L'attività del Reparto si è, dunque, articolata nei seguenti punti:

- Registro Nazionale Farmaci Orfani  
Attivato, su richiesta dell'AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'Agenzia europea EMA e rimborsati dall'SSN.  
Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i *trial* clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare *end point* clinici di efficacia. Inoltre, il Registro mira a monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.
- TEDDY (*Task Force for the Development of Drug in the Young*)  
È un network di eccellenza finanziato dalla CE, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il CNMR è leader del Workpage "Rare Diseases and orphan drugs".
- Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani  
Il sito web, e i sottositi in esso contenuti, forniscono informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi / centri per la diagnosi e cura; associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

### **Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici**

Il Reparto svolge attività di ricerca volta all'individuazione di marcatori biologici nelle malattie rare. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgono di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza per una rapida diagnosi nelle malattie rare. Ad oggi, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca ancora di una diagnosi certa. Il Reparto di Marcatori Molecolari e Sistemi Biologici del Centro Nazionale Malattie Rare è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

### **Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione**

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, biologi, psicologi, esperti in comunicazione socio-assistenziale, con competenze in counseling, salute pubblica e management delle malattie rare (MR), malformazioni congenite e screening neonatale esteso, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, linee guida e gestione di progetti collaborativi complessi. L'attività è rivolta in particolare alla gestione di progetti nazionali e internazionali, informazione, comunicazione e formazione.

### **Reparto Test genetici**

La missione del Reparto consiste nell'identificare marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare e nel migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica. L'attività del Reparto è principalmente focalizzata sul Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici.

L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.

Il CNMR dell'ISS dedica da tanti anni un particolare attenzione a questa tematica sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali (*Cytogenetics European Quality Assessment scheme*, *European Molecular Quality Network*, OECD), sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici

Tale programma comprende schemi di citogenetica classica, diagnosi prenatale, postnatale e oncologica, e di genetica molecolare (gene APC, beta-talassemia, X-Fragile e fibrosi cistica) (<http://www.iss.it/cnmr/tege/index.php?lang=1>).

Nel 2009 la suddetta attività di controllo dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi a pagamento (DPR del 23/07/2009 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n.199 del 28/08/2009) e la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati. st genetici.

## ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Viene assicurato il supporto di esperti al Ministero della Salute e alle riunioni del settore a livello nazionale e internazionale. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici. Vengono considerati gli aspetti di conformità alle normative vigenti di officine cosmetiche e prodotti cosmetici.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

### Resoconto attività 2013

#### Settore I

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
  - Certificazioni di circa 300 aziende di fabbricanti di dispositivi medici preve visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500).
  - Attività di formazione: all'interno per la formazione e l'aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc. (circa 30 eventi).
  - Organizzazione di un seminario sul nuovo Regolamento in discussione alla Commissione UE.
  - Partecipazione a riunioni presso il Ministero della Salute (circa 10) di cui 8 presso la Commissione Pubblicità.

- Svolgimento di attività nell'ambito di Convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. Sono proseguite le attività in 10 Convenzioni già in essere nel 2013 e sono stati avviati gli studi su due nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Valutazione aspetti di conformità di officine e prodotti cosmetici e affini.  
Nei frequenti casi di situazioni di border line fra dispositivi medici e cosmetici nonché con altre situazioni affini (dispositivi medici per uso veterinario, integratori alimentari, ecc.) sono stati valutati gli aspetti di corrispondenza alle relative normative applicabili. Particolare attenzione è stata riservata alla valutazione di eventuali incompatibilità nella fase di produzione fra le diverse categorie e alla correttezza dei claims rivendicabili.

### *Settore II*

Nel 2013 sono stati creati gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS su settori quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessili, prodotti cosmetici per animali, assorbenti igienici.

La trasferibilità dei risultati prodotti si è estrinsecata nella elaborazione di linee guida, di pubblicazioni scientifiche, alcune in-press, su riviste nazionali e internazionali e di materiale divulgativo.

Nell'ambito della Cosmetovigilanza, svolta anche da altre strutture di questo Istituto, si è creato un gruppo di lavoro che ha identificato e valutato molte delle sostanze allergeniche e di quelle a potenziale attività allergogena emergenti.

Nell'ambito dell'iniziativa promossa dall'ISS "i martedì Scuola&Salute", è stata presentata la relazione "Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)" e, sempre nell'ambito della formazione ha avuto luogo, presso l'Università Cattolica del S. Cuore, il seminario "Attività dell'Istituto Superiore di Sanità nel settore dei prodotti cosmetici".

Si è conclusa la convenzione scientifica stipulata con il Ministero della Salute "Progetto relativo alla linea di demarcazione tra medicinali vegetali, prodotti erboristici e altre categorie merceologiche a base di piante o di derivati di piante".

### *Settore III*

È proseguita l'attività di ricognizione del quadro normativo che dal livello regionale e nazionale si è estesa all'ambito europeo. A tal fine il personale del Centro ha partecipato a:

- *First International Conference on Tattoo Safety BfR-symposium* tenutosi a Berlino il 6-7 giugno 2013.
- *European Congress on Tattoo and Pigment Research*, tenutosi a Copenhagen il 13-14 novembre 2013, presso il Bispebjerg University Hospital.

La partecipazione a tali eventi ha consentito di ampliare le conoscenze e le prospettive dall'ambito nazionale a quello europeo e internazionale, con lo scambio costruttivo di reciproche esperienze. Risulta confermata la disomogeneità dell'approccio regolamentare che costituisce una evidente criticità in quanto ciò può non garantire pari opportunità di tutela dei cittadini. Pertanto, si ritiene auspicabile l'armonizzazione normativa del settore a livello europeo.

Si fa rilevare che i risultati presentati al Convegno "Tatuaggi e trucco permanente", svoltosi presso l'ISS il 4 dicembre 2012, hanno avuto un'eco nella stesura del disegno di Legge n. 771 "Disciplina delle attività di tatuaggio e piercing" presentato nel corso del 2013 alla 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato.

In attuazione della raccomandazione di cui al punto 9) della Circolare n. 2.9/156 del 5.2.1998 del Ministero della Salute (rischi connessi alle procedure di tatuaggio e piercing), sono state realizzate iniziative di sensibilizzazione rivolte agli insegnanti della scuola secondaria, in particolare attraverso la partecipazione alla manifestazione dal titolo "I martedì scuola & salute", che si è svolta il 19 febbraio 2013, in cui sono state presentate due relazioni dal titolo:

“Tatuaggi: Generalità e istruzioni per l’uso” e “Piercing: generalità e istruzioni per l’uso” nell’ambito dell’evento: “Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)”.

In considerazione della carenza di dati riguardanti il settore tatuaggio, dermopigmentazione e piercing, è stata avviata una collaborazione tra ONDICO e “CNA - Unione Benessere e Sanità”, dalla quale è scaturito un questionario pubblicato nel sito CNA, con lo scopo di quantificare il numero di estetiste che praticano anche il tatuaggio e acquisire informazioni utili sulla formazione e sulle modalità di esecuzione. È in corso l’elaborazione delle informazioni acquisite. È, inoltre, in fase di elaborazione un questionario sulla diffusione del tatuaggio nella popolazione studentesca fra 12-14 anni e fra 14-18 anni in collaborazione con le ASL di Roma.

L’ONDICO ha collaborato fattivamente con l’Azienda ULSS 9 e la LILT di Treviso all’organizzazione del “3° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia” che si è svolto a Treviso nei mesi di ottobre e novembre 2013, con il patrocinio della Regione Veneto.

Nella giornata del 2 dicembre 2013, l’ONDICO ha organizzato e realizzato la 2ª edizione del Convegno nazionale su “Tatuaggi e Trucco permanente”. Il convegno è stato notevolmente arricchito dalla presenza del Prof. J.V. Serup, direttore della *Tattoo Clinic* del Bispebjerg University Hospital di Copenhagen, e presidente della *European Society of Tattoo and Pigment Research*.

#### *Attività per convenzioni e progetti di ricerca*

Nell’ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute: “Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione e utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali”, nel corso del 2013 è stata avviata una collaborazione con il Dipartimento TES dell’ISS, al fine di approfondire alcuni aspetti tecnologici relativi alle criticità connesse alla progettazione e alla realizzazione dei glucometri e degli autoiniettori di farmaci. Tale attività sarà di supporto per l’elaborazione di linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione e utilizzo di glucometri e autoiniettori di farmaci.

Nel 2013 è stata presentata la relazione semestrale sull’attività svolta nell’ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute su: “Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici”.

È stata effettuata una ricognizione della casistica dei tatuaggi con finalità mediche, sulla base delle indicazioni cliniche e delle parti anatomiche più frequentemente sottoposte a dermopigmentazione. Sono stati descritti, inoltre, i rischi generali e le complicazioni legati a tale attività.

Altri aspetti presi in considerazione sono la ricognizione sulle figure professionali e gli operatori del settore maggiormente coinvolti, il profilo giuridico, gli ambienti di lavoro, attrezzature e strumentario normalmente utilizzato, i materiali e i coloranti utilizzati.

## CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci 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 svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull’acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia e efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l’esercizio dell’attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell’UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

## Resoconto attività 2013

Il Ministero della Salute in collaborazione con il CNS ha ospitato il *Forum globale della WHO A high level policy makers forum on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation*, nei giorni 8 e 9 ottobre 2013. L’evento ha assunto un’importanza particolare perché ha coinvolto circa 150 partecipanti provenienti da 50 Paesi diversi del mondo raccogliendo i *policy e decision maker* dei Ministeri della Salute, organizzazioni chiave, agenzie e istituzioni del sistema sangue, al fine di introdurre meccanismi e strategie volti a garantire l’autosufficienza e la sicurezza del sangue e degli emoderivati tramite la donazione volontaria, anonima, non remunerata e responsabile. Gli obiettivi del Forum sono stati raggiunti con successo, in particolare:

- affermare i principi di natura etica e solidale alla base della donazione;
- condividere le esperienze nazionali riguardo le strategie e i modelli adottati a garanzia dell’autosufficienza;
- individuare i divari esistenti e le sfide future e valutare i fabbisogni nazionali e globali di salute in una prospettiva di sviluppo più ampio volto a perseguire l’obiettivo della c.d. Universal Health Coverage, che riconosce all’individuo il diritto alla salute nella duplice accezione giurisprudenziale di diritto di libertà e di diritto a ricevere prestazioni sanitarie;
- perseguire e garantire la sostenibilità dei sistemi sangue;
- elaborare la c.s. Rome Declaration sull’impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l’accesso alla sicurezza e qualità del sangue e degli emoderivati, alla salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi.

Successivamente, quale sviluppo del *Global Forum*, il Ministero della Salute, in collaborazione con il CNS, ha proposto l’organizzazione di un *side-even /technical briefing* su “The Rome Declaration: achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated donation” presso la sede della WHO a Ginevra, nel giorno 19 maggio 2014.

*Settore qualità e sistemi ispettivi*

Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sanciti dall'accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Nell'ambito delle attività conseguenti all'ACSR del 16 dicembre 2010, sono proseguiti nel 2013 i programmi di verifica preliminare dei sistemi trasfusionali avviati nel corso del 2012, con lo scopo di rilevare le carenze strutturali, organizzative e tecnologiche presenti e di pianificare azioni di miglioramento propedeutiche all'avvio dei percorsi di accreditamento istituzionale. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni i propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale, per affiancare i team dei valutatori regionali. In particolare la regione Calabria e la regione Lazio hanno richiesto l'affiancamento dei valutatori del CNS ai team di verifica propri per lo svolgimento delle visite preliminari. In alcuni casi, come nella regione Calabria, il valutatore CNS ha assunto il ruolo di team leader. Per ciascuna visita sono stati redatti report delle visite recanti le non conformità rilevate, classificate in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. I report elaborati hanno avuto lo scopo di fornire ai ST lo strumento per avviare azioni di miglioramento secondo un ordine di priorità stabilito attraverso il peso delle non conformità.

Nel corso del 2013, il CNS è stato impegnato nell'elaborazione conclusiva di un importante e articolato documento, la "Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti", finalizzato a fornire un supporto concreto ai ST e alle UdR nella pianificazione delle attività di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (change control). Questo documento intende fornire ai ST e alle UdR, in relazione a questi tre temi, ancora poco conosciuti e applicati nell'ambito della medicina trasfusionale italiana, ma rilevanti ai fini del perseguimento della conformità ai requisiti europei, le indicazioni metodologiche, corredate da esempi e format, necessarie per ottemperare a quanto prescritto dalla normativa europea in materia di produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le specifiche attività di formazione rivolte ai ST, avviate nel 2012, con lo scopo di supportare i responsabili della garanzia della qualità, individuati dalle suindicate strutture, nell'implementazione dei Sistemi per la qualità. Con l'ausilio di collaboratori esterni con esperienza sia in ambito trasfusionale, sia in ambito di sistemi qualità, sono stati realizzati corsi di formazione residenziale della durata di 4 giorni, i cui contenuti hanno riguardato tutto il processo trasfusionale. In particolare, sono stati svolti, nei mesi di marzo e maggio, 2 corsi, per un totale di circa 60 partecipanti complessivi. La formazione, attraverso l'utilizzo di lezioni frontali teoriche e sessioni pratiche, ha fornito un supporto concreto ai ST per la costruzione e/o l'adeguamento di Sistemi di gestione per la qualità conformi a quanto stabilito dal suddetto ACSR. Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia, un Corso per Valutatori per i ST Italiani (VSTI), finalizzato ad incrementare di 15 unità il numero dei Valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del

succitato ACSR. Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto presso il CEFPAS di Caltanissetta nel mese di ottobre.

Nel mese di aprile, il CNS, su mandato del Ministero della Salute e in riferimento all'esigenza di garantire i livelli essenziali di assistenza (LEA) trasfusionali, ha avviato, con la collaborazione dei Centri Regionali Sangue (CRS), un monitoraggio periodico sullo stato di avanzamento dei sopraddetti percorsi di verifica regionali. I risultati acquisiti per il 2013 hanno evidenziato un generale e preoccupante ritardo nello svolgimento delle attività e nella loro formalizzazione. Pertanto, in relazione alla scadenza prevista per il completamento delle ispezioni regionali (31 dicembre 2014), il CNS, per l'anno in corso, ne ha pianificato un monitoraggio a cadenza mensile.

A ottobre il CNS ha attivato una community web (Progetto Emoqual) con l'obiettivo di sostenere la formazione sul campo dei VSTI iscritti nell'elenco nazionale di cui sopra. Tutti i 136 VSTI sono stati abilitati all'accesso; la loro partecipazione ai lavori riflette l'andamento delle visite di verifica regionali. Il Forum, principale punto di incontro della comunità, è aperto alla discussione di temi critici, orientata alla elaborazione di comportamenti ispettivi qualificati e allineati. Al riguardo, il CNS interviene, assicurando la moderazione, l'aggiornamento dei contenuti e l'inserimento di pareri tecnici su specifici argomenti di interesse. La community offre al CNS anche l'opportunità di testare l'efficacia dei percorsi formativi già adottati e per trarre spunti utili per la definizione delle future iniziative per il mantenimento e la verifica delle competenze dei VSTI, previsti all'allegato B del succitato ACSR.

Nel corso dell'anno, il CNS si è reso disponibile a fornire un supporto informativo/formativo in merito ai requisiti di autorizzazione/accreditamento e all'assetto organizzativo del sistema trasfusionale, in relazione ad esigenze espresse da regioni, aziende sanitarie e società scientifiche del territorio nazionale.

Nel secondo semestre 2013 è stato dato avvio al progetto "Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi delle strutture trasfusionali" (REQST), coordinato dalla Regione Emilia Romagna in collaborazione con il CNS e la Regione Toscana, per i seguenti ambiti: selezione, a partire da classificazioni ufficiali e alternative, di tecnologie significative per il processo trasfusionale e per i requisiti di cui all'ACSR 16.12.2010; incontri di avvio del progetto, con i CRS e i rispettivi borsisti (Bologna e Roma); interventi formativi e di supporto a distanza a favore della comprensione, da parte degli stessi interlocutori, dei requisiti autorizzativi/di accreditamento e della tipologia di strumentazione da censire (Bologna e Roma).

Sono state anche avviate le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS su base UNI EN ISO 9001:2008. In particolare, è stata effettuata una prima ricognizione di quelli che sono i prodotti/servizi erogati dal CNS. La puntuale identificazione di tali prodotti/servizi costituisce infatti la base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, nonché per la loro standardizzazione attraverso la formalizzazione delle relative procedure e documenti derivati.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, a numerose iniziative di formazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, da Aziende Sanitarie, Società scientifica e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Nell'ambito degli adeguamenti normativi, il CNS, coordinatore di un apposito gruppo di lavoro istituito nel 2011, ha portato a compimento la stesura dello schema di decreto recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", che discende dall'applicazione dell'articolo 19 della Legge 219/2005. Questo nuovo atto normativo rappresenta un necessario aggiornamento delle direttive relative alla qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie oggi disponibili. Il decreto è stato strutturato in un articolato generale, ove sono

elencati i principi fondanti, e 12 allegati tecnici, che trattano in maniera dettagliata le fasi del processo trasfusionale, dalla donazione alla trasfusione al paziente ricevente. Nel corso del 2013 l'allegato tecnico relativo ai requisiti dei sistemi gestionali informatici dei ST è stato discusso e condiviso con il Dipartimento dei Sistemi informativi sanitari del MS. La bozza del decreto e dei suoi allegati è stata portata in discussione della Consulta tecnica permanente per le attività trasfusionali, che si è riunita due volte in seduta plenaria ed ha completato i lavori di revisione dei testi delegando un gruppo di lavoro ristretto coordinato dal CNS. I lavori di revisione si sono conclusi nel dicembre 2013.

Il CNS ha partecipato alle attività didattiche del Master di II livello in Medicina Trasfusionale, istituito dall'Università degli Studi di Firenze, Facoltà di Medicina e Chirurgia, anche per l'anno accademico 2012/2013.

#### *Settore coordinamento Italian Cord Blood Network*

Sono sotto la titolarità del CNS la vigilanza, il coordinamento e il miglioramento continuo delle attività della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN) in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza. Nell'ambito delle funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della ITCBN, istituita con Decreto 18 novembre 2009, il CNS ha completato, congiuntamente al CNT, le visite di verifica delle Banche di sangue cordonale (SCO), finalizzate a verificare l'applicazione dei requisiti di qualità e sicurezza nello svolgimento delle specifiche attività, requisiti dettati dalle norme vigenti di matrice europea e da standard tecnico-professionali di valenza internazionale. Solo tre banche non hanno ancora completato le azioni correttive e sono in attesa di conseguire la certificazione. Il CNS, congiuntamente al CNT, ha svolto attività di consultazione tecnica con i professionisti responsabili delle Banche SCO e con il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (IBMDR) attraverso audio-conferenze su argomenti tecnici e attraverso la realizzazione di un incontro di due giorni con i rappresentanti delle 19 banche di sangue cordonale operative in Italia in ottobre 2013 a Reggio Calabria. Nell'ambito del suddetto incontro, sulla base dell'analisi critica dei dati di attività della rete sono state stabilite le linee di indirizzo per le attività dell'anno 2014. In particolare, per potenziare le attività di rilascio delle unità cordonali, sia a livello nazionale che internazionale, è stato deciso di lavorare affinché tutte le banche della rete possano allineare i software di comunicazione con il registro nazionale IBMDR adottando un profilo di dati allargato definito nell'ambito del protocollo EMDIS-CORD. Il collegamento dell'IBMDR ad EMDIS-CORD (attivo con la Francia dal 2011 e con la Spagna dal 2013) ha portato ad un incremento delle unità rilasciate verso la Francia e verso gli USA dal 23 al 37% rispettivamente, ed è in corso la richiesta di condivisione dei dati tra Italia e USA. La rete ha anche condiviso la necessità di adottare un profilo di tipizzazione HLA estesa delle unità cordonali al bancaggio, che possa favorire la selezione delle stesse per il trapianto dei pazienti. La rete sta definendo le linee guida per la gestione omogenea e coerente della conservazione dedicata delle unità cordonali. Le linee guida sono volte ad uniformare i comportamenti sul territorio nazionale e a diffondere una modulistica standardizzata e comune a tutte le banche. Un altro ambito di attività è stato definire un protocollo comune per lo screening delle emoglobinopatie sul sangue cordonale. Tale obiettivo è stato condiviso anche con rappresentanti della Società Italiana Talassemie e Emoglobinopatie (SITE) e con la SIBIOC. Su questo argomento, attraverso la collaborazione delle due società scientifiche, la rete sta approntando la realizzazione di un esercizio di verifica esterna della qualità (VEQ) focalizzato su questa specifica e peculiare attività diagnostica. Sempre nell'ambito della standardizzazione degli esami finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, attraverso un progetto di ricerca coordinato con la Banca dell'Emilia-Romagna (ERCBB), la rete ha predisposto un protocollo operativo per lo svolgimento di due esercizi VEQ, che coinvolgeranno tutte le banche operative. 14 banche della ITCBN sono inoltre impegnate in un

progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. È stata anche ultimata la raccolta dei dati relativi ai costi delle Banche SCO. Sono proseguite le attività di coordinamento della Commissione multidisciplinare di esperti (commissione DDICO) per fornire pareri scientifici autorevoli sulle indicazioni cliniche alla raccolta delle cellule staminali del sangue cordonale, nell'ambito familiare del nascituro, in presenza di pazienti affetti da malattie che non sono ricomprese nella liste delle patologie con riconosciuta e consolidata indicazione al trapianto. Il percorso di ampliamento della lista delle patologie, per le quali è riconosciuta l'appropriatezza del trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, è ancora in corso per la richiesta di sottoporre la proposta, avanzata dalla Commissione, al parere del Consiglio Superiore di Sanità.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore continua a partecipare, in cooperazione con il CNT, alle attività di formazione degli ispettori nazionali nel campo delle cellule staminali emopoietiche. È stato realizzato un corso di formazione della durata di 3 giorni, in due edizioni successive, a cui hanno partecipato circa 50 ispettori qualificati nei mesi di settembre e novembre 2013. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di completamento.

#### *Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha realizzato gli esercizi di VEQ nell'ambito delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Sono stati approntati per l'anno 2013 quattro esercizi: Fase 1 (maggio), Fase 2 (giugno), Fase 3 (settembre) e Fase 4 (ottobre), che compongono il sesto Programma di VEQ sulle metodiche diagnostiche *Nucleic Acid Amplification Technology* (NAT) per la ricerca di HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA, con lo scopo di fornire a tutti i laboratori partecipanti un valido strumento per il monitoraggio della qualità dei saggi analitici e della competenza degli operatori che li effettuano. È stato anche realizzato l'esercizio VEQ SIERO-4 2013, articolato in 4 fasi da giugno a novembre 2013. Nell'ambito delle attività VEQ è stato anche organizzato uno studio di confronto inter-laboratori per la diagnostica NAT del WNV, che ha coinvolto i laboratori che, nella stagione estivo-autunnale 2013 hanno centralizzato i test WNV-NAT sulle donazioni raccolte nelle aree provinciali a rischio di trasmissione trasfusionale dell'infezione. Per tutti gli esercizi VEQ effettuati sono stati elaborati rapporti tecnici distribuiti a tutti i partecipanti. Dal 2008 ad oggi questa attività istituzionale ha coinvolto il 100% dei centri che effettuano lo screening NAT per HBV, HCV e HIV delle donazioni di sangue sul territorio nazionale e una partecipazione al 70% dei laboratori che effettuano i test sierologici. Hanno anche attivamente partecipato laboratori di ST esteri. Anche nel 2013 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Sulla base della situazione epidemiologica rilevata nella stagione 2012, il CNS ha condiviso le azioni da intraprendere con le regioni Veneto, Lombardia, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia e Sardegna, e con il MS. I dati di sorveglianza epidemiologica dei casi umani di malattia neuro-invasiva (MNI) da WNV hanno confermato il persistente interessamento della regione Veneto in merito alla circolazione del virus (Province di Treviso e Venezia), la persistenza del virus in Sardegna e Friuli-Venezia Giulia e la comparsa in Provincia di Matera. Complessivamente, sono stati registrati 39 casi confermati di malattia da WNV, di cui 30 in Veneto, 4 in Regione Friuli-Venezia Giulia (Province di Udine, Gorizia e Pordenone), 2 casi in Sardegna (Provincia di Oristano) ed 1 caso a Matera. Tutti i casi sono stati classificati come autoctoni. In conformità alle indicazioni contenute nel documento *West Nile Virus and blood safety: Introduction to a Preparedness*

*Plan in Europe*, versione finale del 30.05.2012, nonché alla luce della situazione epidemiologica pregressa (stagione 2012), è stata delineata per la stagione estivo-autunnale 2013 una linea di intervento basata sull'adozione di misure di sorveglianza attiva dei donatori di sangue, graduata sulla base del livello di rischio rilevato. In particolare sono state poste sotto sorveglianza attiva le province di Treviso e Venezia per la Regione Veneto, tutte le Province della Regione Sardegna, tutte le province della Regione Friuli-Venezia Giulia e la Provincia di Matera per la Regione Basilicata, mediante introduzione del NAT *testing* per WNV sulle donazioni di sangue ed emocomponenti dal 1° luglio al 30 novembre 2013; è stato anche raccomandato l'allestimento di sieroteche di campioni delle donazioni raccolte a far data dal 1° giugno 2013 presso i ST operanti nelle stesse aree provinciali con mantenimento dei campioni per almeno 60 giorni calcolati dalla data di prelievo. Nel corso della stagione si sono aggiunte alle misure di prevenzione alcune province della Regione Emilia-Romagna, che si è dimostrata essere interessata dalla circolazione del virus anche attraverso i puntuali e regolari riscontri della sorveglianza entomologica e veterinaria. Nel corso della stagione 2013 in CNS ha coordinato le comunicazioni tra i Servizi di sanità pubblica, i CRS e i ST e le UdR per mantenere aggiornato in tempo reale il sistema trasfusionale rispetto all'ampliamento delle province a rischio e alla conseguente estensione delle misure locali e nazionali per la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da WNV.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS supporta il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Il CNS sta inoltre lavorando alla stesura di un documento scientifico relativo alle infezioni post-trasfusionali, che possa coadiuvare la magistratura nella valutazione/interpretazione dei casi di risarcimento che gli vengono sottoposti. Il documento vuole fornire una base scientifica di riferimento, esplicitando per ciascuna malattia infettiva trasmissibile la patogenesi, l'evoluzione clinica e le possibilità diagnostiche in rapporto al momento del possibile contagio e le relative disposizioni normative vigenti.

#### *Settore di emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2011, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite Convention organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report triennali (2009-2011) di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 13/21) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 13/33). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Il numero maggiore di effetti indesiderati nei riceventi è la reazione febbrile non emolitica (NHFR), più frequentemente associato alla trasfusione di globuli rossi e piastrine, mentre le reazioni allergiche sono più frequentemente associate alla trasfusione di plasma e costituiscono il secondo effetto indesiderato per frequenza associato alla trasfusione di piastrine. Gli effetti indesiderati più gravi (imputabilità 2-3, gravità 3-4) hanno coinvolto l'apparato respiratorio e/o cardio-vascolare (7 TRALI, 4 TACO, 1 TAD) e sono state causate da incompatibilità ABO secondarie ad errori di identificazione del paziente (8,8%); il 38,2% è rappresentato da reazioni allergiche gravi. L'analisi delle reazioni indesiderate alla donazione ha

evidenziato in tutti gli anni considerati un rapporto (in termini di eventi %) maggiore e statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) di reazioni indesiderate alla donazione in aferesi rispetto a quella di sangue intero. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le sindromi vasovagali di tipo immediato (65,9%) e ritardato (11,4%), ematomi (8,3%) e parestesie da citrato (7,0%).

Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (first time o repeat tested), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e *Treponema pallidum* nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse e presentano un andamento costante o decrementi significativi ( $p < 0,01$ ) negli anni.

Nell'ambito della sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione, è stato avviato lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue. Lo studio si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di follow-up sui donatori positivi agli esami di biologia molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali.

È stato avviato lo "Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione" (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS. È stato definito e discusso il protocollo di studio insieme ai 6 ST partecipanti e distribuito il materiale inerente al progetto. Per garantire il confronto tra le diverse aree geografiche è stato scelto un campionamento stratificato per 3 aree con strati di pari numerosità per ciascuna area. Inoltre, si è tenuto conto della distribuzione nazionale per categoria di donatore rispettando la proporzione 75% e 25% tra donatori repeat e first time tested in ogni strato, con lo scopo di assicurare la rappresentatività nazionale della distribuzione dei donatori.

#### *Settore tecnico-scientifico*

Nel corso del 2013 sono proseguite le attività inerenti ai seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
  - Studio multicentrico Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del bleeding grado  $\geq 2$  in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto prevede l'arruolamento di un numero totale di pazienti pari a 828.
  - Studio multicentrico *In vitro* and *in vivo* studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), vs gold standard terapeutici;
  - Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo e allo studio di farmaci plasmaderivati e ricombinanti. La sperimentazione finora condotta ha permesso di raggiungere interessanti risultati nell'ambito dei principali obiettivi di ricerca.
  - Raccolta e studio dei dati relativi all'attività di bancaggio di unità di sangue placentare per trapianto allogeneico nelle banche italiane di sangue da cordone ombelicale – sviluppo dei

- ... sistemi qualità delle banche pubbliche italiane” in collaborazione con la Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico;
- Progetto “Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue” in collaborazione con la SIMTI;
  - Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna;
  - Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca’ Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano.
- I progetti di ricerca in collaborazione con l’ISS:
- Progetto relativo alla caratterizzazione dell’espansione e immunogenicità di cellule eritroidi espanse *in vitro* da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento di EOMM.
  - Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università di Roma “Sapienza” relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
  - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.
  - Progetto “La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento Preparazioni di Riferimento” in collaborazione con il CRIVIB dell’ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
  - Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.
- Progetti gestionali:
- Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un’indagine puntuale di un numero significativo di banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche. In collaborazione con «Sapienza» Università –Roma, Facoltà di Economia e Commercio.
  - Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l’Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.

- Realizzazione di iniziative e progetti sulle tematiche della salute della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO. In collaborazione con l'Associazione Rete Italiana Città Sane WHO.
- Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
- Progetto di Full Health Technology Assessment sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".
- Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2013 sono stati organizzati i seguenti incontri:
  - Workshop. L'errore trasfusionale ABO. Cosa fare e cosa evitare di fare.
  - Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze.
  - Corso di formazione valutatori nazionali. Regione Sicilia.
  - Convegno. L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia. Presentazione del Rapporto ISTISAN "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)".
  - Corso di formazione per Responsabili Assicurazione Qualità delle Strutture Trasfusionali.
  - Competent Authority Training of Inspectors in Europe (CATIE).
  - Corso di Perfezionamento e Corso di Aggiornamento in Economia e amministrazione del Coordinamento della rete trasfusionale e della rete dei trapianti per i funzionari e i collaboratori di amministrazione del CNS, del CNT e dei CRS (in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari).

#### *Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

- i risultati del lavoro di analisi dei consumi dei principali medicinali plasmaderivati in Italia pubblicati nel Rapporto ISTISAN 12/53 "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)", primo lavoro scientifico nazionale in materia, sono stati presentati il 14 marzo 2013 nel corso di un Convegno tenutosi presso l'Aula Pocchiarri dell'ISS. L'evento ha rappresentato un'occasione di confronto per le Istituzioni (Ministero della Salute, ISS, AIFA), le Società Scientifiche del settore e le Associazioni e Federazioni di Donatori di sangue, le Aziende farmaceutiche sulle tematiche del governo, della sostenibilità ed eticità della produzione e del consumo di medicinali plasmaderivati.
- In qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha proseguito e portato a termine il progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze". Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base

- del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l'accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura. I risultati del progetto sono stati presentati a livello nazionale ed europeo nel corso del meeting dell'11 luglio 2013, tenutosi presso l'Aula Pocchiari dell'ISS. Gli argomenti nazionali hanno interessato i rappresentanti e i professionisti delle istituzioni nazionali e regionali coinvolti nella gestione clinica e organizzativa delle malattie rare. A livello internazionale, l'evento ha permesso un approfondimento e un confronto tra i modelli di accreditamento e certificazione dei Centri e Servizi diagnosi e cura nei Paesi membri dell'Unione Europea. Inoltre, sono stati presentati gli *European Standards for Haemophilia Centres* sviluppati all'interno del progetto europeo *EUHANET project* ([www.euhanet.org](http://www.euhanet.org)), co-finanziato dall'*Executive Agency for Health and Consumers*, a cui il CNS ha contribuito come collaborating partner.
- In collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano ha avviato il progetto di ricerca finalizzato alla valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite, con particolare riguardo all'appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.
  - Nell'ambito del "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, sono stati destinati in Afghanistan prodotti eccedenti i fabbisogni regionali e nazionali in base ai relativi progetti di ricerca con pazienti affetti da emofilia moderata e grave in base.
  - Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia dei suddetti progetti di ricerca sia di accordi/programmi di tipo umanitario sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti". Sempre nell'ambito della cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale a fini umanitari, sono in fase di valutazione progetti di sostegno a diversi Paesi del Sud America, dell'Iran, e sono in corso di definizione accordi di collaborazione con il Ministero della Salute dell'Armenia.
  - Nell'ambito delle attività previste dalla Legge e in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:
    - ha fornito supporto tecnico-scientifico alle regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;
    - ha fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute ai fini della 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 e le PA per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale;
    - ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni *ad hoc*, nell'ambito dei rapporti di collaborazione previsti dalla normativa con l'AIFA.
  - Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.