

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di informazione e formazione, con la partecipazione, su invito, a diversi convegni (in qualità di relatori) e corsi di formazione e workshop (in qualità di docenti), tra le quali: 1° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Narrativa “La narrazione anima della medicina” (18-20 marzo 2015, Ragusa Ibla); Progetto di Formazione Aziendale “Medicina narrativa e medicina scientifica: una possibile applicazione” (24 marzo 2015, Ospedale S. Paolo, Savona); Corso di Formazione Aziendale “La Medicina Narrativa come potente strumento innovativo per realizzare una governance della salute sostenibile e di qualità. Prima Edizione (20-21 aprile 2015, Presidio Ospedaliero Umberto I, Nocera Inferiore, SA); Convegno di Medicina Narrativa “Dall’arte alla ricerca: il significato della narrazione in ambito neurologico” (08 maggio 2015, IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo, Venezia); “Medicina Narrativa Storie di Malattia e di Cura” (18 dicembre 2015, Centro Culturale “Da Vinci”, San Donà Di Piave, Venezia).

Nell’ambito delle attività del Laboratorio di medicina narrativa, sono state realizzate attività di:

- progettazione, realizzazione e divulgazione per il Concorso artistico-letterario “Il Volo di Pegaso” (www.iss.it/pega/): cfr. sezione specifica Progetto speciale “Il Volo di Pegaso”;
- divulgazione per il Progetto “Con gli occhi tuoi” (www.congliocchitui.salute.gov.it), la cui premiazione delle classi scolastiche partecipanti nel 2014 ha avuto luogo durante l’evento di celebrazione della giornata delle malattie rare.

Nel 2015 il CNMR ha ospitato gli alunni della Scuola Media Ettore Majorana per un incontro sui farmaci orfani, sui test genetici e sul concorso nazionale il Volo di Pegaso.

– Pareri

Protocollo CMR 08/09/2015-0000138, EX COMMA C, Ammissibilità della sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007, Numero di protocollo ISS 23885(15)PRE.21-1363, Eudract Number2015-000681-55, Titolo Protocollo: Studio di Fase I-II per valutare la sicurezza e l’efficacia di MK-3475 in combinazione con trametinib e dabrafenib in soggetti con melanoma avanzato, Codice Protocollo Mk3475-022-01, Sponsor: MDS Italia srl

Reparto dei Farmaci orfani

– Ricerca sperimentale

La ricerca sperimentale del Reparto si è svolta nell’ambito dei seguenti progetti:

- 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.
- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l’Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l’individuazione dei più significativi fattori prognostici. Ad oggi, sono stati inseriti 123 pazienti provenienti da

Rapporti ISTISAN 16/17

- 14 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia Romagna. Nel corso dell'anno 4 nuovi centri hanno aderito al Database.
- Progetto *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy ERT for Gaucher Disease in Italy* finanziato dal Ministero della Salute. Nell'ambito di questo progetto è stato precedentemente sviluppato il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva. Durante l'anno si è concluso l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto ed è stata sviluppata l'interfaccia web per l'inserimento dei questionari prospettici. Il progetto si è concluso.
 - E-rare2 (www.erare.eu). Nell'ambito del progetto E-Rare2, è stato scritto un report con i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto precedentemente per analizzare i sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare (in cfr con la ricerca biomedica) nei vari Paesi europei e non.
 - Inoltre, è stato organizzato a Roma il meeting finale del progetto in cui sono stati presentati i risultati ottenuti dai vari workpackages durante tutto il progetto (30 ottobre 2014, ISS, Roma).
- Attività istituzionali
- Designazione esperto per *site visit* Commissione Ministero Salute in ordine al procedimento di conferma del carattere scientifico dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino 22 aprile 2014.
 - Relazione sull'ammissibilità dell'emendamento sostanziale alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della Legge 189/2012.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci orfani

La missione del Reparto 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'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 trials clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare end points 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 Commissione Europea, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il Centro Nazionale è leader del Workpage "Rare Diseases and orphan drugs".

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani

Il sito web e i sottositi in esso contenuti, fornisce 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 avvalgano 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 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, 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

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. 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.
- Il Centro Nazionale ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi né alle valvole cardiache.
- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- 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 2015

Settore I

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come sezione dell'Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
 - Certificazioni di circa 280 aziende di fabbricanti di dispositivi medici previa visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500). Sono pervenute all'ONDICO 711 nuove richieste di certificazioni CE e sono stati emessi 674 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni di modifiche (attività tariffata). L'ONDICO ha svolto 148 verifiche ispettive in Italia e all'estero (attività tariffata). Tutte queste attività dell'ONDICO si sono svolte sulla base del sistema di gestione della Qualità. La sezione ONDICO è stata ispezionata

Rapporti ISTISAN 16/17

dagli ispettori del Ministero della Salute che hanno verificato l'intero sistema di Qualità.

- Attività di formazione e aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc.
- Partecipazione a riunioni e commissioni presso il Ministero della Salute (Commissione Pubblicità) e in ambito europeo;
- Svolgimento di attività di docenza presso università, società scientifiche e strutture sanitarie.
- Svolgimento di attività di studio nell'ambito delle convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. In particolare, sono proseguite le attività delle 10 convenzioni già in essere, anche in collaborazione le Università di Milano e Catania.
- Sono stati avviati gli studi su nuove convenzioni stipulate.
- Sono state elaborate pubblicazioni scientifiche sui dispositivi medici.

Settore II

- Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come unità cosmetica:
 - È proseguita l'attività dei gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS sui settori i quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessile, prodotti cosmetici per animale, assorbenti igienici.
 - I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche, su riviste nazionale e internazionali, e di materiale divulgativo.
 - È continuata l'attività di cosmetovigilanza, svolta anche in collaborazione con altre strutture di questo Istituto, nel corso della quale sono state valutate diverse sostanze allergeniche e a potenziale attività allergogena emergente.
 - Sono stati analizzati assorbenti igienici femminili, le cui valutazione chimiche e microbiologiche saranno oggetto di pubblicazioni. È stato, altresì, elaborato un questionario sulle norme igieniche che darà luogo ad una brochure informativa.
 - È stato elaborato un questionario sull'uso consapevole del cosmetico rivolto agli studenti per individuare abitudini errate che possono determinare reazioni avverse. In collaborazione con l'Università Cattolica di Roma è stato organizzato il Seminario "Controllo dei prodotti Cosmetici".
 - È stata svolta attività di studio in collaborazione con l'APPA di Bolzano e l'Università di Camerino, sui cosmetici per animali.

Settore III

- Prodotti di interesse per la salute pubblica: tatuaggi, trucco permanente e piercing.

È proseguita l'attività di studio e di comparazione sulle attività di tatuaggio in ambito europeo con la partecipazione ai lavori del *Subgroup Tattoos* del CSN. In particolare: partecipazione ai Meeting del CSN - *Subgroup Tattoos*, svolti presso il *Joint Research Centre* di Ispra il 20 aprile 2015 e l'11 novembre 2015. Il 6 maggio 2015: partecipazione al "High level meeting on tattoo inks' safety" - *Consumer Policy Network* (CPN), per rappresentare la posizione italiana in merito alla necessità di un'azione legislativa a livello dell'Unione europea sulla sicurezza dei tatuaggi.

Al fine di rispondere alle esigenze conoscitive in ambito italiano (Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico) ed europeo (DG-SANCO Unit B3), ha svolto un'indagine sulla diffusione dei tatuaggi nella popolazione italiana, sui rischi per la salute, sul mercato dei prodotti per tatuaggio, sulla qualificazione professionale, ecc. Nell'ambito del "Project on tattoos and permanent make-up" affidato a JRC, la Sezione ha fornito i dati e le informazioni riguardanti le attività di tatuaggio e trucco permanente eseguite in Italia, rispondendo a vari questionari. Una parte di questi dati sono stati

Rapporti ISTISAN 16/17

pubblicati nel 2015 da JRC in un *Technical Report* dal titolo “Safety of tattoos and permanent make-up Compilation of information on legislative framework and analytical methods”.

Dal 28 al 30 aprile 2015 ha partecipato al *2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research* a Brugge con 2 relazioni sull’esperienza italiana nella sicurezza dei tatuaggi e sulle nuove frontiere dei tatuaggi medici.

Ha organizzato il I Convegno Nazionale su “La pratica del Piercing” il 28 ottobre 2015 per verificare lo “Stato dell’arte” sugli aspetti regolatori, approfondire le conoscenze sulle tecniche di esecuzione, i materiali utilizzati e le complicazioni sito-specifiche, definendo, altresì, le peculiarità e le differenze tra l’attività di tatuatore e quella di piercier.

- Pareri 2015
 - European Commission, R: JRC project on tattoos : 2nd package questionnaire. Prot. 18/03/2015-0007536
 - ASL di Reggio Emilia, Richiesta informazioni inerenti le modalità di esecuzione PMU. Prot. 28/04/2015-0011924
- Convenzioni

Ha svolto le attività previste dalla Convenzione ISS/Ministero Salute: Studio sulla sicurezza delle pratiche relative ai tatuaggi come dispositivi medici, alla luce dei recenti sviluppi in ambito europeo nel settore del tatuaggio e PMU.
- Formazione
 - Docenze
 - o Corso “Tatuaggi Trucco Permanente e Piercing” c/o Azienda USL RMH, 26 marzo 2015, Albano Laziale (RM).
 - Partecipazione a congressi
 - o 2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research, Pre-Congress Seminar on Coming Eu Regulations on Tattooing, 28 aprile 2015 Bruges, Belgio
 - o 2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research, Session: Clinical Complications Of Tattooing. 29-30 aprile 2015 Bruges, Belgio
 - o XXXVI Congresso Nazionale SIME Sessione Tatuaggi: allergie, rischi, legislazione. Il parere del professionista. 15 maggio 2015 Roma
- Pubblicazioni scientifiche
- Partecipazione a commissioni internazionali
 - Partecipazione al *Meeting of the Consumer Safety Network, Subgroup Tattoos*
 - Partecipazione al *High level meeting on tattoo inks’ safety - Consumer Policy Network (CPN)*
 - Partecipazione al *Meeting of the Consumer Safety Network, Subgroup Tattoos, Joint Research Centre-Ispra.*

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 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 intra-regionale 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;

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 ed 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’Unione Europea;
- 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 2015

Nel contesto degli impegni internazionali, il CNS ha preso parte, nell’ambito della Delegazione d’Italia composta dai Rappresentanti del Ministero della Salute, del Ministero Affari Esteri e della Rappresentanza Permanente d’Italia presso la WHO, al 136° *Executive Board* della WHO (26 gennaio – 3 febbraio 2015, Ginevra) proponendo e ottenendo l’adozione, in data 30 gennaio 2015, della proposta di Decisione su “Principles for global consensus on the donation and management of blood, blood components and medical products of human origin [EB136(2)]”. Nella produzione del documento, il CNS ha svolto un ruolo proattivo e definitivo dei contenuti dello stesso in stretta collaborazione con le altre parti istituzionali coinvolte.

In particolare, con la citata Decisione si è richiesto al Direttore Generale della WHO di lanciare ulteriori consultazioni con gli Stati membri e partner internazionali al fine di supportare lo sviluppo di un consenso globale, necessario per garantire la protezione dei diritti fondamentali dei donatori, sui principi etici che guidano la donazione e il *management* dei medicinali di origine umana destinati all’uso clinico, sui meccanismi di *good governance*, nonché sullo sviluppo di strumenti comuni per assicurare qualità, sicurezza, tracciabilità, accesso equo e disponibilità dei citati prodotti.

Nell’ambito delle funzioni del CNS, si descrivono di seguito le attività che hanno caratterizzato il 2015, per settore di afferenza.

Settore qualità e sistemi ispettivi

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell’ACSR del 16 dicembre 2010, con particolare riferimento alle date del 31 dicembre 2014, termine inizialmente previsto per il completamento delle procedure di accreditamento delle strutture trasfusionali (Legge 26 febbraio 2011 e DM 12 aprile 2012, recante “Modalità transitorie per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale”) e del 30 giugno 2015, termine di proroga successivamente concesso (DL.vo 192 del 31 dicembre 2014). La sorveglianza delle procedure di accreditamento, condotta in collaborazione con le SRC, inizialmente concentrata sul rispetto delle scadenze temporali, ha

Rapporti ISTISAN 16/17

successivamente contemplato anche il recupero dei provvedimenti di autorizzazione/accreditamento emanati dalle Regioni/PA e non ancora raccolti. La valutazione dei documenti ha permesso di rilevare l'elevata eterogeneità procedurale dei percorsi di verifica regionali.

Dopo il 30 giugno 2015, con la decadenza delle norme transitorie di cui al DM 12.04.2012 sopra citato, il CNS ha sviluppato un parallelo monitoraggio sugli esiti degli audit di parte seconda effettuati, secondo l'approccio di Good Manufacturing Practices (GMP), dalla Azienda Kedrion, titolare della lavorazione industriale del plasma italiano.

Nel secondo semestre 2015, un apposito gruppo di lavoro CNS ha partecipato alla revisione di livello europeo delle "Good practice guidelines for blood establishments and hospital blood banks required to comply with EU Directive 2005/62/EC". La proposta elaborata dal gruppo ha cercato di conciliare la specificità del processo trasfusionale con i rigidi spunti metodologici di ambito farmacologico dettati dalle GMP.

Nel corso del 2015, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla manutenzione dell'elenco nazionale dei valutatori per il sistema trasfusionale (VSTI), istituito con il Decreto del Ministero della Salute 26 maggio 2011 in applicazione dell'art. 2, comma 1-sexies, lettera a), del Decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in legge 26 febbraio 2011, n. 10.

Nel mese di novembre, il CNS ha richiesto alle regioni e PA di identificare un referente quale contatto per il CNS, in relazione alla gestione del suddetto elenco; le persone identificate avranno la funzione di riferimento per ogni comunicazione riguardante i VSTI (cambiamenti dei dati anagrafici e di contatto, aggiornamenti periodici sulle visite di verifica espletate, casi di sospensione temporanea, partecipazione dei VSTI agli obbligatori eventi di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze, ecc.). Al fine di garantire la tracciabilità e l'aggiornamento costante delle informazioni inerenti ad ogni VSTI inserito nel suddetto elenco, il CNS predisporrà un apposito data-base, nel quale confluiranno i dati che il CNS ha cominciato a raccogliere, attraverso la richiesta ai VSTI di compilazione di apposite schede, dal mese di dicembre 2015.

In riferimento a quanto previsto dall'Allegato B dell'ACSR del 16 dicembre 2010 e dal DM del 26 maggio 2011, nel periodo compreso tra settembre e novembre 2015, il CNS ha organizzato quattro edizioni dell'"Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei Valutatori Nazionali del Sistema Trasfusionale Italiano (VSTI)". I suddetti eventi, realizzati in modalità blended (FAD + residenziale a Roma), hanno affrontato nuovi temi metodologici (tecniche di *risk assessment*) e normativi nazionali e europei, di impatto sulle verifiche ispettive istituzionali. Il CNS ha anche adottato ulteriori strumenti migliorativi in merito all'obiettività di verifica delle competenze VSTI, propedeutici all'aggiornamento periodico dell'elenco nazionale sopra accennato.

Nel corso dell'anno, il CNS ha inoltre organizzato una serie di eventi di formazione in modalità residenziale rivolti ai ST e alle UdR, con lo scopo di supportare i responsabili della garanzia della qualità e il personale individuato dalle suindicate strutture, nel consolidamento dei sistemi per la qualità attuati in riferimento all'ACSR del 16 dicembre 2010 e all'ACSR del 25 luglio 2012. I corsi sono stati realizzati con l'ausilio di collaboratori con esperienza sia in ambito trasfusionale che di sistemi qualità e hanno permesso l'approfondimento di alcuni temi che sono risultati essere particolarmente critici nel corso dell'implementazione dei sistemi di gestione della qualità.

In particolare, per quanto riguarda i ST, sono state realizzate due edizioni (a marzo e a maggio) del "Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di Gestione per la Qualità nei Servizi Trasfusionali", durante il quale sono stati approfonditi i seguenti temi: convalida dei processi, tecniche di *risk assessment*, controllo statistico di produzione degli emocomponenti, test di qualificazione biologica degli emocomponenti, regolamentazione dei

Rapporti ISTISAN 16/17

rapporti con le UdR afferenti ai ST e accordi tra le parti in caso di attività esternalizzate in relazione ai piani di razionalizzazione dei processi di produzione e dei processi diagnostici di qualificazione biologica degli emocomponenti previsti dalle Linee guida per l'Accreditamento dei ST.

Per quanto riguarda le UdR, sono state realizzate due edizioni (a marzo e ad aprile) del "Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di Gestione per la Qualità nelle Unità di Raccolta", durante il quale sono stati trattati i temi relativi alla elaborazione e gestione del sistema documentale per la qualità e di monitoraggio della qualità.

Nel corso del 2015, il CNS ha svolto altre attività, di seguito descritte, finalizzate a supportare le strutture trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea (nell'ambito della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali) e recepiti dall'ACSR del 16 dicembre 2010, in tema di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

In particolare, il CNS ha proseguito e concluso la collaborazione avviata alla fine del 2014 con la SRC del Friuli Venezia Giulia per l'implementazione del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte della applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla 'procedura di congelamento del plasma convalidata' presso le strutture trasfusionali. Supporto ai processi di convalida nelle Regioni italiane". Gli obiettivi conseguiti da questo progetto sono stati: l'effettuazione di una omogenea e completa ricognizione a livello nazionale del grado di effettiva applicazione delle prescrizioni relative alla convalida dei processi dei ST, con particolare riferimento alla procedura di congelamento del plasma destinato alla trasfusione e alla produzione di farmaci emoderivati, e il supporto alle Regioni italiane per la definizione e applicazione di un approccio metodologico condiviso all'effettuazione di studi convalida.

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010, i sistemi gestionali informatizzati (SGI) impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2015, il CNS ha organizzato incontri con le principali ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l'allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema.

Nel 2015, la maggior parte delle Regioni/PA, in applicazione ai contenuti dell'ACSR del 16 dicembre 2010, ha realizzato i previsti percorsi ispettivi sulle strutture trasfusionali dei rispettivi territori. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale. Questa attività di supporto è stata richiesta in particolare, dalle regioni Calabria e Lazio. Per ciascuna visita, sono stati redatti report di verifica recanti le non conformità emerse, che sono state classificate, nel rispetto delle procedure regionali, in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. Gli elaborati hanno fornito alle strutture lo strumento di orientamento per la pianificazione degli adeguamenti sulla base della gravità delle deviazioni riscontrate.

Il CNS è stato, inoltre, coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle regioni. Le visite hanno riguardato le regioni Calabria e Toscana e sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'art. 5 del DL.vo 261/2007. Alcune di queste visite di verifica hanno riguardato segnalazioni di *pool* di plasma per frazionamento industriale rilevati positivi ai marcatori infettivi da parte della Azienda di frazionamento.

Rapporti ISTISAN 16/17

In relazione all'emergere di ripetuti casi di conferimento di unità di plasma contaminate alla lavorazione industriale, il CNS ha costituito il "Gruppo di lavoro plasma pool HCV-RNA positivi". Il settore è intervenuto nei lavori attraverso visite di verifica in loco e analisi della documentazione del caso, resa progressivamente disponibile dalla Regione coinvolta. Sono stati inoltre elaborati, quale supporto metodologico di approfondimento, un diagramma di Ishikawa per l'analisi teorico-sistematica delle possibili cause che hanno generato la positività dei lotti di plasma pool in esame, e un elenco dei punti particolarmente critici del processo in ordine al quale predisporre un chiarimento prioritario.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o e-learning, a numerose iniziative di formazione e informazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, Aziende Sanitarie, Società scientifiche e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. In particolare, nel corso dell'incontro "L'accREDITamento istituzionale del Sistema Trasfusionale: un'esperienza che unisce l'Italia", organizzato dalle Regioni Emilia Romagna e Toscana in collaborazione con le Associazioni di Volontariato, il CNS si è confrontato con gli altri attori del sistema sulle dinamiche e gli effetti, sul territorio nazionale, del percorso di qualificazione delle strutture trasfusionali di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010.

Nel 2015, gli ambienti della *Community web-based* dedicata ai VSTI (progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti") sono stati aggiornati a fronte dell'evoluzione dei percorsi ispettivi e della programmazione dei nuovi eventi di formazione, nonché mettendo a disposizione materiale didattico scientifico e normativo aggiornato. Sulla piattaforma NSIS del Ministero della Salute, la Community ha consentito uno spazio di discussione e di consultazione a tutti gli iscritti all'elenco di cui al Decreto Direttore CNS Prot. n. 1909 del 15 ottobre 2014. I VSTI, dotati di credenziali controllate e periodicamente rinnovate, hanno frequentato la piattaforma sulla base di esigenze individuali relative all'impegno ispettivo, di ambito regionale e formativo. Le discussioni al forum si sono concentrate sulla corretta interpretazione di alcuni requisiti dell'ACSR del 16 dicembre 2010 e dell'ACSR del 25 luglio 2012. Moderatore del forum è stato il CNS, che ha inoltre elaborato, su alcune tematiche, pareri tecnici basati su evidenze scientifico-normative.

La Community consente indirettamente al CNS un punto di osservazione sulle competenze dei VSTI e sui percorsi di verifica regionali e si presta alla raccolta di valutazioni/suggerimenti degli utenti su temi specifici (es. in merito alla manutenzione evolutiva dell'ACSR del 16 dicembre 2010). I contenuti dei due ACSR sopra citati hanno motivato quesiti di chiarimento, presso il CNS, anche da parte di SRC, professionisti, Associazioni di volontariato. Le risposte formali sono state elaborate armonizzandole nei contenuti e nel rigore metodologico con gli analoghi pareri tecnici forniti ai VSTI.

Alla fine del 2015, il CNS e le regioni Toscana ed Emilia Romagna hanno avviato un confronto sulla ipotesi di sviluppo della seconda fase del progetto REQST "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex artt. 19 e 20 Legge n. 219 del 21 ottobre 2005)". La Regione Toscana, con ruolo di referente di progetto, ha in corso le procedure amministrative per una sua attuazione a partire dal 2016.

Nel 2015 il CNS ha completato i lavori per la revisione e aggiornamento dell'ACSR del 20 marzo 2008 (Rep. atti 115/CSR), ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera b, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, PA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. L'attività è

Rapporti ISTISAN 16/17

stata svolta da un gruppo di lavoro istituito *ad hoc*, composto da rappresentanti delle SRC e delle Associazioni, che sotto il coordinamento del CNS si è incontrato più volte per condividere la revisione finale dello schema-tipo di convenzione, proposta all'approvazione del Ministero della Salute.

Nel secondo semestre 2015, in considerazione della necessità di predisporre un piano di preparazione e risposta del sistema trasfusionale nazionale in caso di maxi-emergenza, il CNS, su richiesta della Direzione della Prevenzione sanitaria del MS, ha elaborato un piano strategico per la mobilitazione di emocomponenti labili nel caso in cui si verificano eventi caratterizzati da fabbisogni trasfusionali straordinari. Tale piano ha previsto la predisposizione di una specifica piattaforma di SISTRA, che è stata attivata in data 30 dicembre 2015, nella quale le regioni hanno cominciato ad inserire i dati relativi alle scorte di emocomponenti labili disponibili a livello regionale per la gestione delle maxi-emergenze. Il CNS ha contestualmente cominciato ad elaborare la procedura interna di gestione delle maxi-emergenze.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità, sulla base della norma UNI EN ISO 9001. Le attività di progettazione hanno dovuto tenere conto di una serie di recenti modifiche organizzative, introdotte presso il Centro stesso, e della recente revisione della norma di riferimento.

Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e on-site. Le tematiche affrontate sono state oggetto di ulteriore approfondimento nell'ambito della consueta riunione tecnica annuale che si è svolta nel mese di giugno a Firenze.

Nell'ambito della riunione sono state presentate le attuali linee di tendenza della comunità scientifica in tema di trapianto del sangue cordonale, che hanno imposto alla rete italiana una profonda riflessione sul tema della sostenibilità. Tema determinante è stato anche quello relativo agli impieghi alternativi del sangue cordonale, che offrono alla rete l'opportunità di riconfigurarsi e di sostenersi con attività produttive e cliniche nell'ambito della medicina rigenerativa.

È stato trattato il tema della definizione di Linee guida per la gestione della donazione di sangue del cordone ombelicale a scopo dedicato. Le indicazioni proposte da un apposito gruppo di lavoro sono state condivise dalla rete in occasione della riunione tecnica annuale. Tali indicazioni sono state successivamente riferite alla Commissione nazionale per la valutazione delle richieste di conservazione del sangue cordonale al di fuori delle indicazioni consentite dalle norme (Commissione Dedico), che le ha accolte e ritenute congrue. Nell'ambito delle linee guida si sottolinea la restrizione dello stato di "consanguineo" solo ai fratelli/sorelle del nascituro e non più ai genitori come precedentemente stabilito, sulla base della revisione della letteratura scientifica ad oggi disponibile e sulla base dell'evidenza che nessuna unità raccolta con queste finalità è stata mai utilizzata ai fini di trapianto.

Nell'ambito degli impieghi alternativi, il CNS ha coordinato la produzione multicentrica di concentrato piastrinico da sangue cordonale (CBPG) finalizzata alla produzione di gel piastrinico da impiegare nella riparazione delle ferite difficili e delle ulcere. La produzione ha coinvolto 14 banche della rete italiana ed è stata effettuata secondo un protocollo operativo unico, standardizzato e convalidato. Il CNS ha successivamente coordinato un trial clinico randomizzato e controllato, iscritto a Clinicaltrial.gov, per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Il trial ha coinvolto 8 centri clinici collegati ad altrettante 8 delle 14 banche produttrici.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel corso del 2015 il CNS ha raccolto i risultati del progetto di analisi dei costi delle attività di raccolta, bancaggio, conservazione e distribuzione delle unità di sangue cordonale ai fini di trapianto. I risultati, ottenuti da 8 banche, campione rappresentativo della rete nazionale, sono stati elaborati all'interno di un apposito gruppo di lavoro attraverso la metodologia della standardizzazione, producendo le evidenze scientifiche su quali siano le aree di attività gravate dai maggiori costi e su quali possano essere, di conseguenza, le scelte strategiche da intraprendere per rendere sostenibile la rete italiana alla luce delle risorse disponibili.

In relazione al mantenimento dei più elevati livelli di qualità operativa nelle attività di processazione del sangue cordonale, il CNS ha finanziato e coordinato attraverso la Banca di sangue cordonale della Regione Emilia-Romagna (ER-CCB) lo svolgimento di esercizi VEQ per tutte le banche della rete ITCBN per l'anno 2015, i cui risultati sono stati discussi nella riunione tecnica annuale.

Il CNS ha coordinato la raccolta trimestrale dei dati di attività delle banche cordonali italiane attraverso la piattaforma dedicata su SISTRA. Sono stati inoltre pianificati sviluppi evolutivi della stessa piattaforma al fine di centralizzare la raccolta anche dei dati riguardanti gli incidenti ed eventi avversi gravi riferibili ai processi erogati dalle banche. Tali sviluppi dovranno essere resi compatibili con i debiti informativi verso il Registro Nazionale Donatori di Midollo Osseo (*Italian Bone Marrow Donor Registry, IBMDR*).

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore ha fornito la sua collaborazione al CNT, in termini di progettazione, docenze e tutoraggio, per la realizzazione di due corsi di aggiornamento degli ispettori nazionali. Sono stati realizzati due corsi residenziali di due giorni, preceduti da una piattaforma e-learning, su temi di particolare rilevanza per le verifiche di conformità dei Programmi Trapianto. 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 svolgimento.

Settore sicurezza trasfusionale

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il Centro Valutazione prodotti immunobiologici (CRIVIB) dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2015, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Per gli esercizi VEQ NAT è stata registrata la partecipazione di 123 laboratori, di cui 68 ST italiani, 51 ST esteri, 3 laboratori clinici e un Laboratorio QC afferente a una Ditta produttrice di emoderivati. La performance complessiva è stata buona. Allo Schema VEQ SIERO, dedicato allo screening dei marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV, HBsAg e anti-Treponema, hanno partecipato un totale di 120 laboratori italiani.

Allo Schema VEQ WNV RNA dedicato ai laboratori che eseguono il saggio NAT per lo screening del plasma per la ricerca di WNV RNA hanno partecipato un totale di 29 laboratori, 26 italiani e 3 esteri.

Il CNS ha partecipato ai tavoli tecnici con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, finalizzati a delineare i provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del *West Nile Virus* (WNV). Sulla base dell'esperienza maturata negli anni precedenti, è stato deciso di avviare lo screening NAT sulle donazioni di sangue ed emocomponenti a partire dalla prima segnalazione di circolazione virale confermata, raccolta attraverso la sorveglianza integrata entomologica, dell'avi-fauna selvatica e dell'uomo. A questo piano hanno aderito le regioni sopra indicate, previa valutazione da parte del CNS dell'esistenza di piani strutturati in

Rapporti ISTISAN 16/17

modo conforme a quelli già sperimentati in Emilia-Romagna. Questa modalità operativa ha consentito, in alcune regioni, da un lato di posticipare l'introduzione del NAT testing rispetto alla data del 1 luglio con risparmio di risorse, e dall'altro di anticipare l'intercettazione di alcuni donatori positivi, prevenendo una potenziale trasmissione trasfusionale del virus. L'andamento dell'endemia da WNV nella stagione 2015 ha confermato lo spostamento dell'epicentro dell'outbreak verso ovest. Il piano nazionale di sorveglianza del WNV è stato comunicato in sede europea nelle riunioni periodiche delle Autorità Competenti per il settore trasfusionale degli Stati membri. Il CNS ha inoltre costantemente monitorato l'andamento dell'outbreak a livello europeo ed extra-europeo per fornire tempestivamente le indicazioni alla rete trasfusionale italiana, ed ha prontamente segnalato i riscontri di circolazione del virus nelle province italiane agli Stati membri attraverso l'utilizzo della piattaforma europea RAB (*Rapid Alert Blood*).

Il CNS ha supportato il Ministero della Salute nell'iter di revisione dei Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005 attraverso il coordinamento di riunioni successive della Consulta tecnica per le attività trasfusionali. Il testo definitivo del decreto ex art. 21 della Legge 219/2005 e dei 12 allegati tecnici che ne costituiscono parte integrante, è stato sottoposto al vaglio del Garante, con il quale il CNS ha avuto ripetuti incontri. Il testo del Decreto è poi stato pubblicato in data 28 dicembre 2015 (Decreto 2 novembre 2015 "Disposizioni in tema di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti").

Nell'ambito del miglioramento della compliance dei donatori di sangue alle procedure di selezione, basate sulla auto-compilazione del questionario anamnestico pre-donazione, il CNS ha coordinato uno studio prospettico multicentrico, in collaborazione con il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS, volto a valutare l'utilità di un nuovo questionario anamnestico, più particolareggiato rispetto alle domande riguardanti i comportamenti sessuali a rischio, nell'identificare quei comportamenti sessuali a rischio di trasmissione delle malattie sessualmente trasmesse, con particolare riferimento all'AIDS. Lo studio ha fornito l'evidenza che i donatori devono migliorare il grado di conoscenza e consapevolezza in questa materia e che il sistema trasfusionale si deve dotare di strumenti adeguati allo scopo. I risultati dello studio sono stati presentati in occasione di un convegno dedicato presso l'ISS e sono stati oggetto di una pubblicazione scientifica.

Settore emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2014, raccolti a livello nazionale secondo lo standard informativo SISTRA entro marzo 2015, sono stati elaborati, presentati e discussi in appositi incontri organizzati 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) dello *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. Nell'ambito dell'emovigilanza le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,5%) e le reazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (26,6%). L'8,8% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 6.448 di cui 955 severe, pari rispettivamente a 1 ogni 488 donazioni e 1 ogni 3.293 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (69,6%), di cui tuttavia solo il 5,8% è indicato come severo. 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

Rapporti ISTISAN 16/17

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. 1.992 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 819 per HBV (*Hepatitis B Virus*) (40,7%), 385 per HCV (*Hepatitis C Virus*) (19,2%), 130 per HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (6,5%) e 676 per TP (*Treponema pallidum*) (33,6%). La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e TP nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse. L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza e incidenza.

È stato istituito, con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0629.CNS.2015, il Gruppo di Lavoro (GdL) nazionale di Emovigilanza, dedicato al miglioramento della qualità delle segnalazioni in SISTRA in aderenza alle direttive europee. Sono stati messi a punto degli strumenti per facilitare l'individuazione del livello di gravità da attribuire agli effetti indesiderati nei riceventi e alle reazioni indesiderate alla donazione e per la corretta diagnosi differenziale tra *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI), *Transfusion Associated Circulatory Overload* (TACO) e *Transfusion Associated Dyspnoea* (TAD). È stata inoltre analizzata la possibilità di potenziare la corretta segnalazione degli incidenti gravi e, in particolare, dell'errore umano sia quando all'errore non segue alcuna trasfusione di emocomponenti sia quando la successiva trasfusione ha comportato o meno reazioni nel ricevente. I risultati dello studio sono stati discussi davanti ai responsabili dell'emovigilanza dei ST e delle regioni nei Corsi di aggiornamento professionali per i referenti SISTRA, organizzati dal CNS.

Il CNS è partner del progetto internazionale "Notify", coordinato dal Centro Nazionale Trapianti, per la parte relativa al sangue e agli emocomponenti. Nell'ambito del progetto il CNS ha partecipato con suoi rappresentanti agli incontri di lavoro organizzati nel corso del 2015.

Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2015 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
 - 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;
 - "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 Società Scientifica SIMTI;
 - 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;
 - Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dai donatori durante la fase di selezione. In collaborazione con il Centro Operativo AIDS COA ISS;
 - Progetto nazionale per la revisione delle pratiche cliniche di pre-ospedalizzazione (anemia clinics) con coinvolgimento dei ST e verifica dello stesso mediante applicazione pratica (Patient Blood Management). In collaborazione con principali Società Scientifiche (SIMTI, SIARTI, ANMDO) ed esperti (coagulazione ed emostasi, ortopedia).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:
 - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di Biologie cellulari e neuroscienze 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 di 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.
- 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 banche. In collaborazione con "Sapienza" Università di 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;
 - 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 le SRC 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;
 - Progetto di revisione e aggiornamento dell'ACSR 20 marzo 2008 (Rep. Atti 115/CSR) recante i principi generali e i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra Regioni e PA e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. Nell'ambito del progetto saranno inoltre aggiornate le quote di rimborso per le attività associative e le attività di raccolta spettanti alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, di cui all'allegato A del suddetto ACSR;
 - Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione, in collaborazione con il Politecnico di Milano – Dipartimento di Elettronica, informazione e bioingegneria. Obiettivi perseguiti dal progetto sono la formulazione, implementazione e conduzione di programmi e/o progetti condivisi e finalizzati alla promozione della donazione volontaria, anonima, gratuita, consapevole e periodica del sangue e degli emocomponenti e della ricerca ad essa connessa;