

1. MISURE DI QUALITÀ E SICUREZZA:

1.1. Ispezioni e misure di controllo degli istituti dei tessuti

In base all'art. 7, D.lgs. 191/2007, il CNT supporta le Regioni nelle ispezioni e nelle misure di controllo degli istituti dei tessuti.

Allo scopo, il CNT, tenuto conto dell'esperienza acquisita nei settori affini dei tessuti e delle cellule staminali ematopoietiche e del ruolo di leader nella realizzazione di progetti europei del settore, ha condiviso, nel 2010, con le Regioni e con il Ministero della Salute un programma di controlli e ispezioni presso i centri di PMA, al fine di verificare la conformità degli stessi alle Direttive Europee e ai relativi Decreti Legislativi. Detto programma è stato recentemente formalizzato nell'Accordo di Conferenza Stato Regioni del 15 marzo 2015 n. 58.

L'avvio delle attività di controllo e verifica è stato preceduto dalla costituzione di un gruppo di esperti detti "Certificatori regionali" individuati, su richiesta del CNT, da parte di ogni singola regione in proporzione al numero dei centri di PMA presenti nella regione stessa.

Le Regioni, in particolare, sono state sollecitate ad individuare esperti con requisiti analoghi a quelli raccomandati dalla Commissione Europea per le attività ispettive.

Il CNT ha provveduto, a seguito dell'individuazione delle regioni, a formare gli esperti selezionati realizzando corso teorico pratico di tre giorni. Per poter formare tutti i certificatori sono state realizzate 3 edizioni del corso tra il 2010 e il 2011. Il corso è stato strutturato in moduli dedicati allo studio e all'approfondimento degli aspetti relativi alla normativa, alle singole fasi del processo di PMA, al percorso di certificazione, alla modulistica a supporto, nonché all'apprendimento pratico attraverso lo svolgimento di una mini ispezione presso un Centro di PMA.

A questa fase teorica è seguita poi una parte di affiancamento pratico in ispezioni come osservatore.

A seguito della formazione del gruppo dei certificatori regionali, il CNT ha avviato la definizione, con ogni singola regione, di un programma ispettivo modulato sulle caratteristiche delle realtà locali.

Nel maggio 2013 è stato organizzato un corso di aggiornamento di una giornata per i certificatori regionali, nel quale sono stati presentati gli esiti delle ispezioni effettuate nelle diverse regioni, sono stati forniti approfondimenti sui requisiti strutturali, normativi e ambientali dei laboratori di PMA e delle sale criogeniche, nonché sulle modalità di trasporto dei campioni biologici e sulle normative relative all'import-export.

1.1.1. Risultati

L'attività di verifica dei Centri di PMA ha avuto inizio nel 2011 e a fine 2013 il numero dei centri ispezionati risulta pari a 49 di cui 26 già certificati.

Tabelle D.1: Centri e ispezioni effettuate nelle Regioni che hanno avviato il programma di verifica

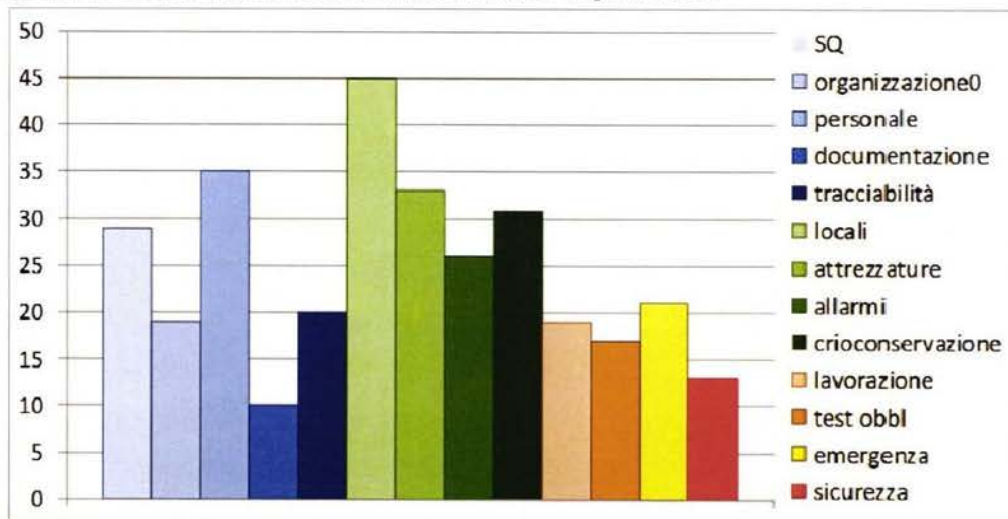
Regioni	n. Centri di II e III livello attivi	n. Centri ispezionati al 2013	Centri certificati
Liguria	2	2	2
Calabria	4	4	1
Friuli Venezia Giulia	3	3	3
Marche	3	2	0
Puglia	11	11	5
Veneto	22	12	6
Toscana	16	13	8
Umbria	2	2	1
TOT	63	49	26

Dall'inizio del programma, attivato fino al 2013 in 8 regioni, il CNT ha effettuato 49 prime visite ispettive ai centri, 13 visite di follow-up per la valutazione dello stato di implementazione delle azioni correttive rilevate durante la prima ispezione, 5 visite ispettive per la conferma della certificazione a due anni dalla prima, per un totale di 67 visite. Il numero è in progressivo incremento per l'adesione di nuove regioni al programma.

La differenza tra il numero di centri visitati e quelli certificati è dovuta al fatto che l'iter di certificazione può essere di durata lunga e non prevedibile e la tempistica varia molto a seconda del tempo di risposta dei centri alle eventuali non conformità rilevate, nonché al tempo necessario per risolvere effettivamente gli scostamenti. A volte inoltre è necessario tornare per una seconda visita prima del rilascio della certificazione. La maggior parte dei centri che hanno ricevuto la visita nel 2013 hanno ottenuto il rilascio della certificazione l'anno successivo.

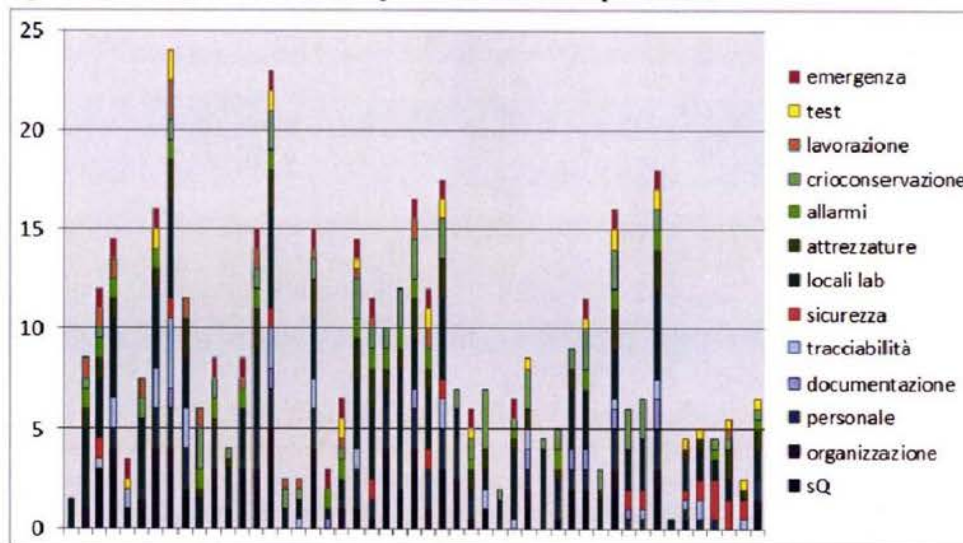
Dall'analisi dei dati ricavati a seguito delle ispezioni si evince che sul territorio operano centri PMA con livelli di conformità rispetto alle norme tra loro diversificati.

Figura D.2: Frequenza delle non conformità rilevate su 49 prime visite



Le non conformità rilevate nel corso delle prime visite sono relative soprattutto ad aspetti legati alle strutture e attrezzature e alla loro gestione, al sistema qualità (SQ), alla crioconservazione, mentre non sono stati segnalati in generale scostamenti significativi per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, le modalità di prelievo/raccolta, la documentazione. Su 49 centri, 45 hanno ricevuto non conformità relativamente ai requisiti strutturali (ambienti non adeguatamente disegnati o monitorati), in 33 la gestione delle attrezzature critiche per l'attività (incubatori, cappe a flusso laminare, frigoriferi...) non era adeguata rispetto ai requisiti normativi, in 20 centri la tracciabilità di terreni, reagenti, materiali, operatori coinvolti nelle lavorazioni non veniva registrata in maniera puntuale, così come la possibilità di risalire in maniera sicura dal paziente alle relative cellule e viceversa non era sempre gestita in modo adeguato, 13 centri hanno avuto non conformità relative alla mancanza o all'errata tempistica dei test sierologici obbligatori per le patologie infettive.

Figura D.3: Non conformità rilevate per centro durante le prime visite



Il livello di aderenza dei centri si è dimostrato molto variabile, con alcuni centri veramente eccellenti, molti centri con alcuni scostamenti, ma risolvibili con un lavoro di adeguamento, qualche centro più problematico. In due casi il livello di scostamento si è rivelato più significativo e la Regione ha valutato come intervenire a livello autorizzativo.

Figura D.4: Frequenza delle non conformità rilevate su 5 seconde visite (effettuate a cadenza biennale)

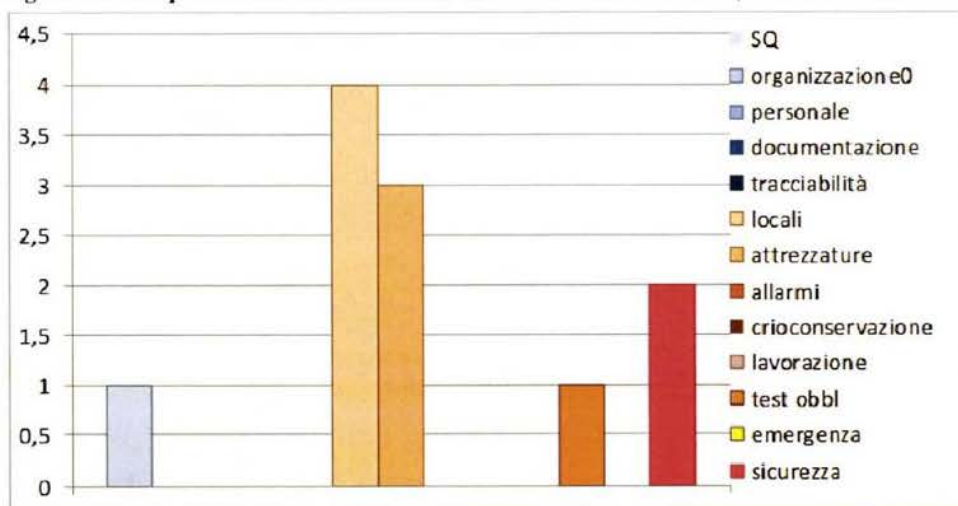
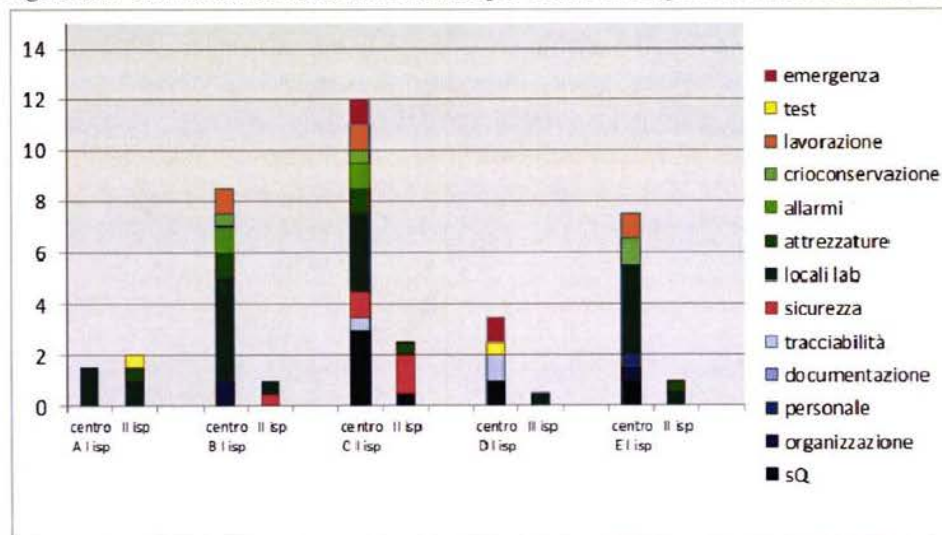


Figura D.5: Confronto non conformità rilevate per Centro tra la prima e la seconda visita di conferma



Tra la prima e seconda visita per la conferma della certificazione a distanza di due anni nello stesso centro in media le non conformità che erano state rilevate risultavano risolte e di conseguenza il numero totale di scostamenti è diminuito, a dimostrazione di un generale miglioramento della qualità dei centri. In qualche caso sono state rilevate non conformità diverse e nuove o la stessa tipologia di rilievo perché il centro ha cambiato sede oppure sono cambiate alcune condizioni organizzative (es. è cambiata la ditta incaricata di effettuare i controlli ambientali o ci sono state importanti modifiche organizzative).

1.2. Formazione degli operatori dei centri di procreazione medicalmente assistita

Il CNT al fine di supportare le Regioni e gli operatori dei centri nell'applicazione delle disposizioni in materia di qualità e sicurezza, ha avviato programmi di formazione specifici per gli operatori dei centri di PMA. Le direttive, infatti, individuano nella formazione degli operatori uno degli strumenti per migliorare ed innalzare gli standard di qualità delle strutture.

Allo scopo, il CNT da novembre 2010 ha organizzato con cadenza semestrale corsi per gli operatori dei centri PMA, durante i quali vengono approfondite le disposizioni normative concernenti la qualità e la sicurezza del sistema e analizzati gli aspetti ritenuti più problematici, in termini di applicazione della normativa stessa.

Nel corso del 2013 sono state organizzate due edizioni del "Corso per Personale dei laboratori PMA sull'applicazione dei requisiti previsti nei decreti legislativi 191/2007 e 16/2010 ai centri PMA", di tre giorni, per un totale di 43 partecipanti nell'anno. Dalla prima edizione del corso nel novembre 2010 alla fine del 2013 sono stati formati 204 operatori.

Poiché due delle criticità più frequenti rilevate durante le ispezioni riguardavano gli ambienti di lavoro e la loro gestione (caratteristiche strutturali, controlli della qualità dell'aria e dei parametri critici), nonché la manutenzione e il controllo delle apparecchiature, è stato progettato e realizzato nel 2013 un nuovo corso per affrontare queste problematiche, denominato "Corso di Approfondimento per Operatori di Laboratori PMA - Aspetti Tecnici dei Laboratori", di due giorni.

Tutti i corsi vengono accreditati ECM, con punteggi molto alti, in quanto viene favorita una forte interazione tra docenti e partecipanti, viene stabilito in 25 il numero massimo di partecipanti per edizione, vengono limitate fortemente le lezioni teoriche a favore di esercitazioni pratiche e di gruppo. Il programma di formazione continua nel tempo, con la riproposizione di questi corsi e l'aggiunta di altre iniziative formative su tematiche specifiche relative ai bisogni formativi rilevati nel settore.

1.3. Registro degli istituti dei tessuti e obbligo di presentare relazioni

Le misure di qualità e di sicurezza passano anche attraverso il requisito della trasparenza e della pubblicazione dei dati di attività dei singoli centri. Allo scopo il CNT tiene aggiornato un elenco di centri di PMA certificati per la conformità ai Decreti Legislativi 191/2007 e 16/2010, disponibile sul sito del Ministero della Salute (www.trapianti.ministerosalute.it).

1.4. Tracciabilità e notifica di eventi e reazioni avverse gravi

La tracciabilità del percorso donatore ricevente e viceversa assume un ruolo di particolare rilievo nel sistema di qualità e sicurezza delineato dal legislatore europeo.

La tracciabilità, infatti, consente, nel caso di evento o reazione avversi gravi, di risalire dal donatore al ricevente e di intervenire tempestivamente nel caso di problematiche ad essi connesse.

Allo scopo è stata predisposta una procedura per la notifica rapida degli eventi e reazioni avversi gravi che possono essere connessi all'approvvigionamento, al controllo, alla lavorazione, allo stoccaggio e alla distribuzione dei tessuti e delle cellule, nonché qualsiasi altra reazione avversa osservata nel corso o a seguito dell'applicazione clinica, che possa essere in rapporto con la qualità e la sicurezza dei tessuti e delle cellule, in conformità all'articolo 11 del D. Lgs. 191/2007 e agli

artt. 10 e 11 del D.Lgs.16/2010, al CNT e all'autorità regionale. La procedura è stata inviata a tutti i centri ed è in vigore dal 1 agosto 2012.

Nella procedura si riportano: le definizioni di evento e reazione avversa grave previste dalla norma, le informazioni specifiche relative agli eventi e reazioni avversi gravi che si possono verificare in occasione di PMA (per esempio specificando che ogni mix up (scambio) anche sospetto è da segnalare e che gli eventi e le reazioni possono avvenire in qualunque fase del processo, dall'identificazione del paziente al trattamento) e le modalità e i casi in cui fare la segnalazione.

Le informazioni raccolte dal CNT vengono vagliate, anche con l'utilizzo di strumenti e scale di valutazione che aiutino a classificarle, al fine di definire se è necessario un intervento delle autorità o se è sufficiente l'indagine effettuata dallo stesso CNT.

	2012	2013
Eventi avversi gravi	Perdita di tutto il materiale crioconservato in un singolo centro (ovociti/embrioni/liquido seminale)	Rottura paillettes ovociti
	Perdita liquido seminale in pz oncologico	
Reazioni avverse gravi	Ascenso ovarico	OHSS

Da quando è iniziata la raccolta delle segnalazioni, a metà del 2012, sono stati notificati:

- ✓ 2 eventi avversi gravi nel 2012 e uno nel 2013, relativo alla rottura di paillettes di ovociti in fase di estrazione dall'azoto;
- ✓ 1 reazione avversa grave nel 2012 e una nel 2013, per iperstimolazione (da indicazione europea in questo contesto vanno segnalate solo quelle gravi, che hanno comportato ricovero e interventi maggiori).

Il numero di reazioni ed eventi avversi gravi è molto basso, sia per il recente avvio dell'attività di raccolta delle segnalazioni, sia per una limitazione intrinseca dovuta alla tipologia di attività PMA omologa, unica all'epoca effettuabile in Italia, nonché probabilmente per una scarsa comprensione del valore dello strumento della vigilanza da parte degli operatori.

Con cadenza annuale gli eventi e reazioni avverse gravi raccolti sono inviati sotto forma di report alla Commissione Europea, che chiede una relazione a ciascun Stato membro. Successivamente, la Commissione Europea pubblica un report con le segnalazioni ricevute da ogni paese, divise per tipologia di tessuto/cellula e classificate per fase del processo e tipo di evento/reazione. La segnalazione degli eventi/reazioni all'autorità competente rileva sotto un duplice aspetto: da una parte, infatti, garantisce i pazienti/i nascituri o gli operatori in caso, per esempio, di una contaminazione, un'infezione, o in caso di uso di materiali potenzialmente difettosi;

dall'altra parte, consente lo scambio e condivisione di informazioni utili tra gli operatori del settore, necessarie per una maggiore conoscenza del sistema e la condivisione di *good practice*.

Sempre nell'ambito delle attività legate alla vigilanza, nel 2013 è stata attivata dalla Commissione Europea una piattaforma web per la segnalazione delle allerte rapide per cellule e tessuti (RATC). In questa piattaforma, cui ciascun paese membro ha accesso, sia per caricare che per visionare ciò che è inserito, vengono caricate le allerte rapide che coinvolgono due o più paesi. Il senso è di avere un sistema che avvisi tempestivamente i vari paesi quando accade qualcosa che richiede un intervento urgente o un'azione precauzionale, per un possibile rischio grave per la salute pubblica, connesso all'applicazione di cellule e tessuti umani (es. attività fraudolente, allerte di tipo epidemiologico che possono avere implicazioni per più paesi, notifiche da altri settori sanitari simili...). Nel 2013 nel sistema RATC sono state caricate 11 segnalazioni dalla Danimarca di patologie genetiche trasmesse in Europa con donazioni di seme, applicato tramite IUI. Il sistema è tuttora in uso e lo scambio di informazioni dai diversi paesi si è rivelato molto utile.