

Figura C1: Distribuzione regionale dei centri che hanno svolto attività nel 2014 - (362 centri)

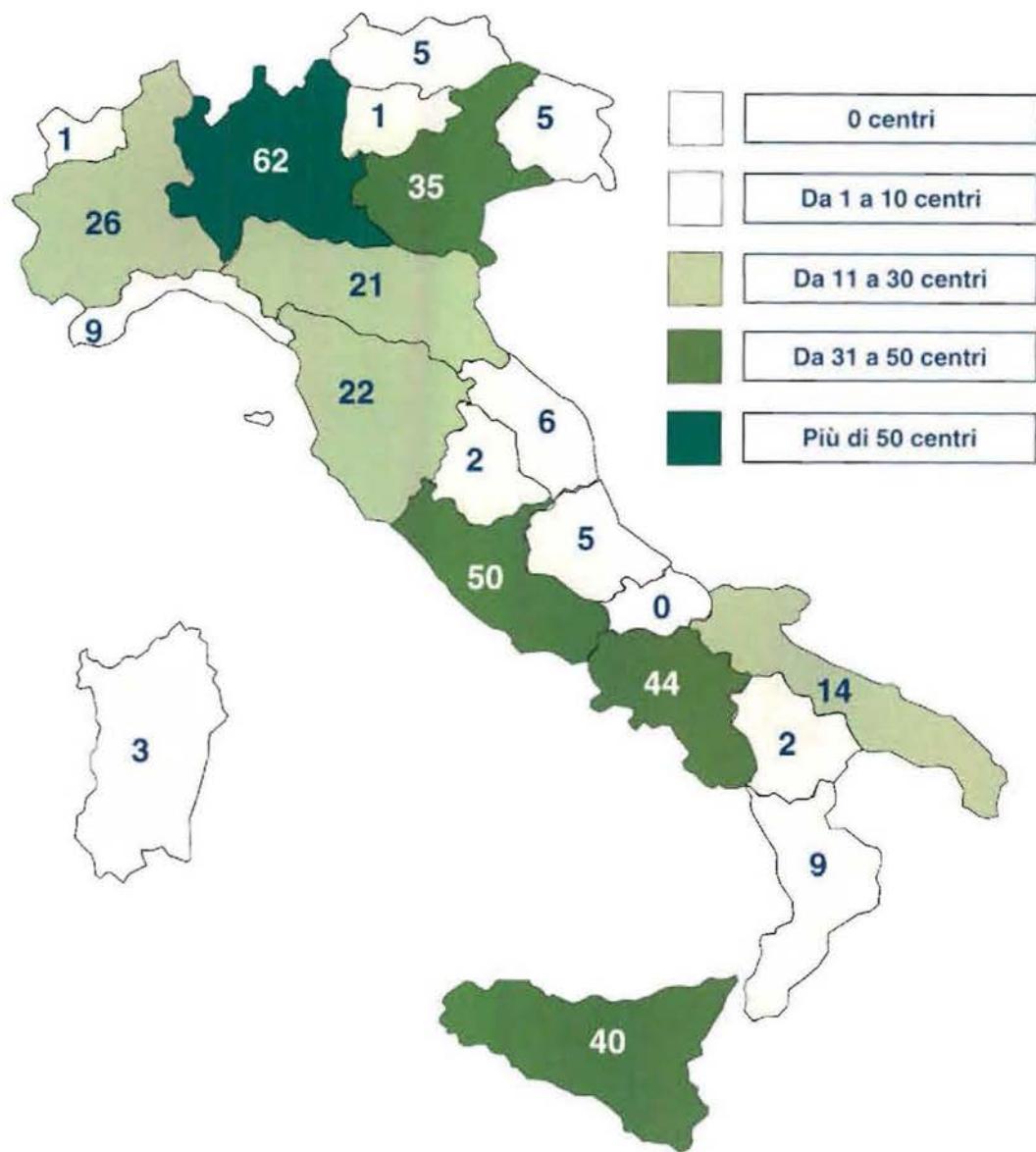


Figura C2: Distribuzione regionale del numero di cicli iniziati da tutte le tecniche di II e III livello (FIVET- ICSI - FER – FO e Donazione di ovociti) per milione di donne in età feconda nel 2014. (Popolazione media residente nel 2014. Fonte ISTAT)

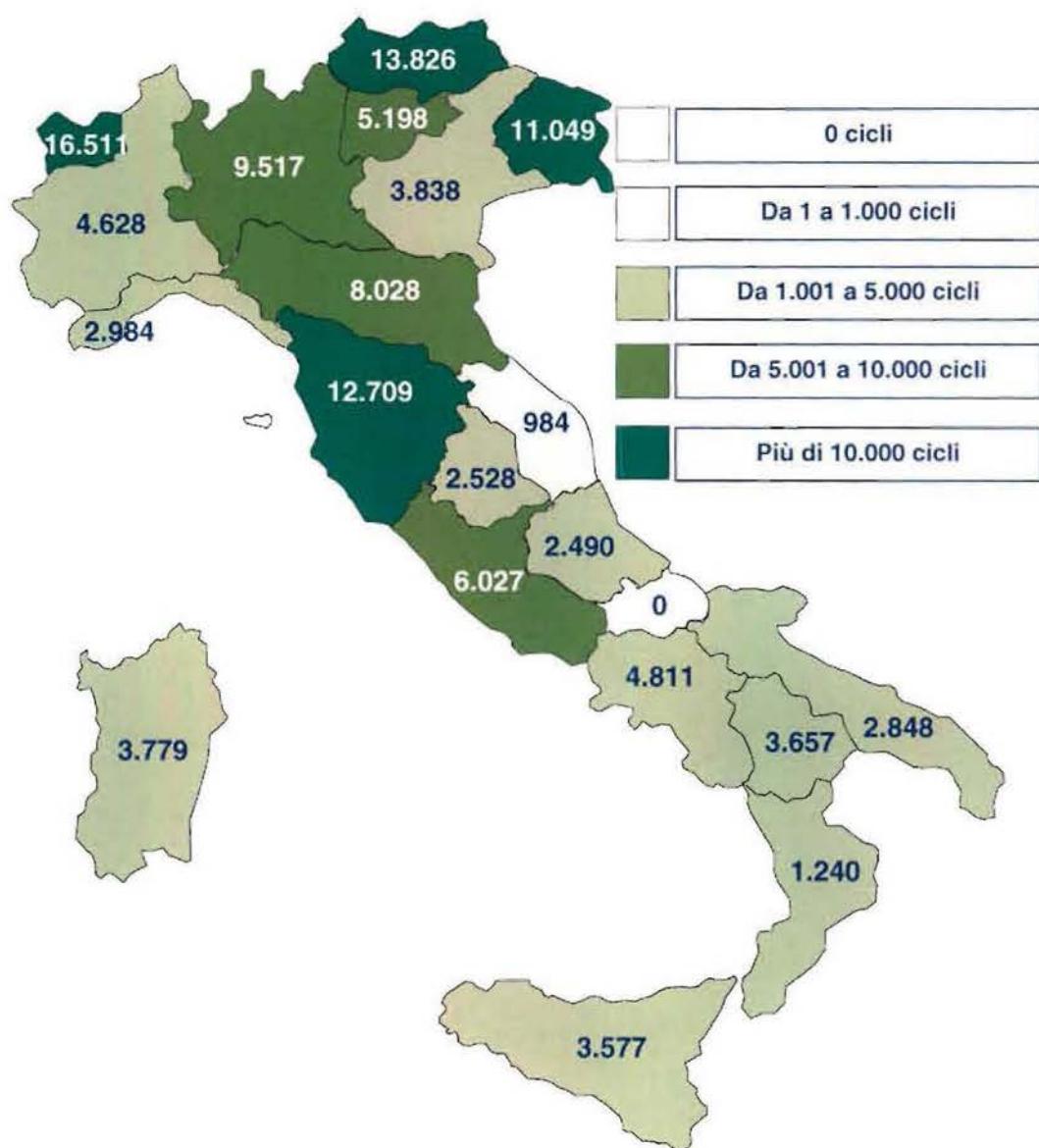


Figura C3: : Distribuzione regionale della proporzione dei cicli iniziati con tecniche a fresco in pazienti residenti in altra regione sul totale dei cicli a fresco nel 2014.

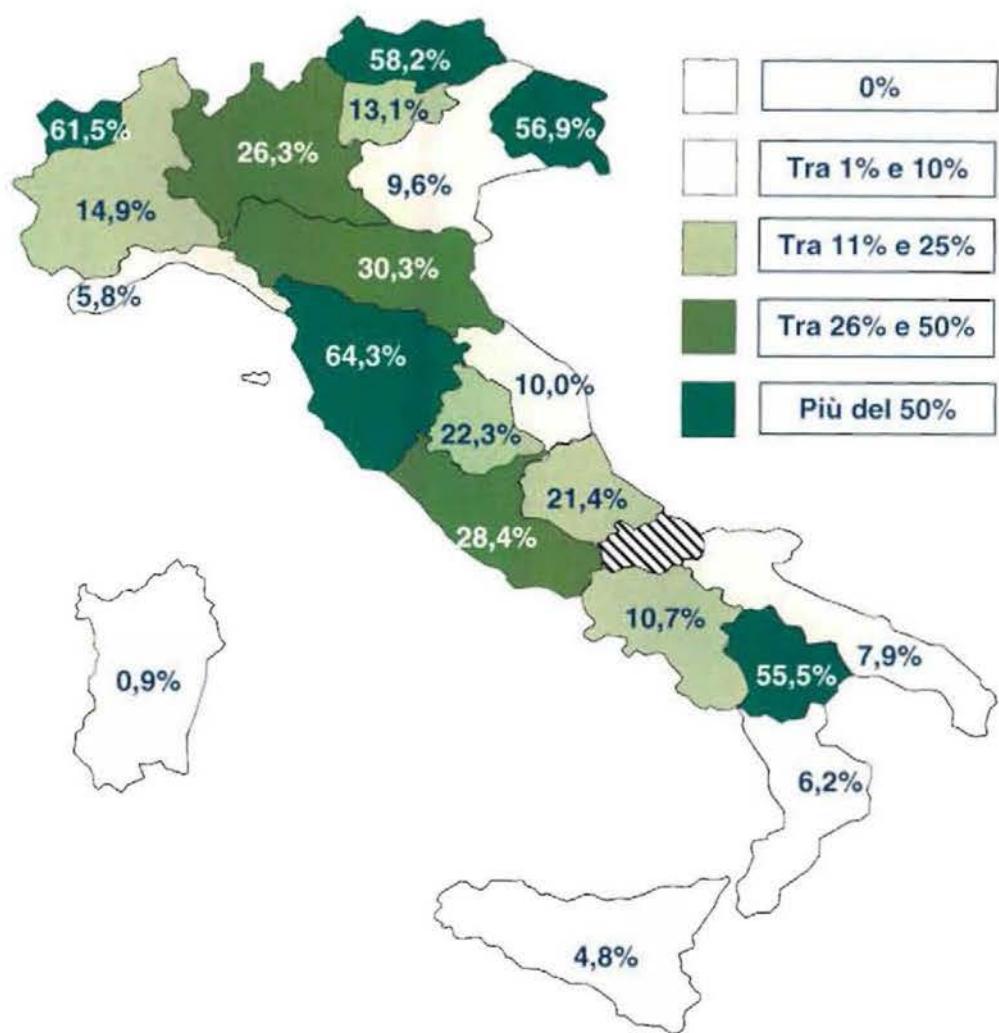


Grafico C4: Distribuzione regionale della proporzione dei cicli di scongelamento effettuati (FER, FO) sul totale dei cicli di II e III Livello nel 2014.

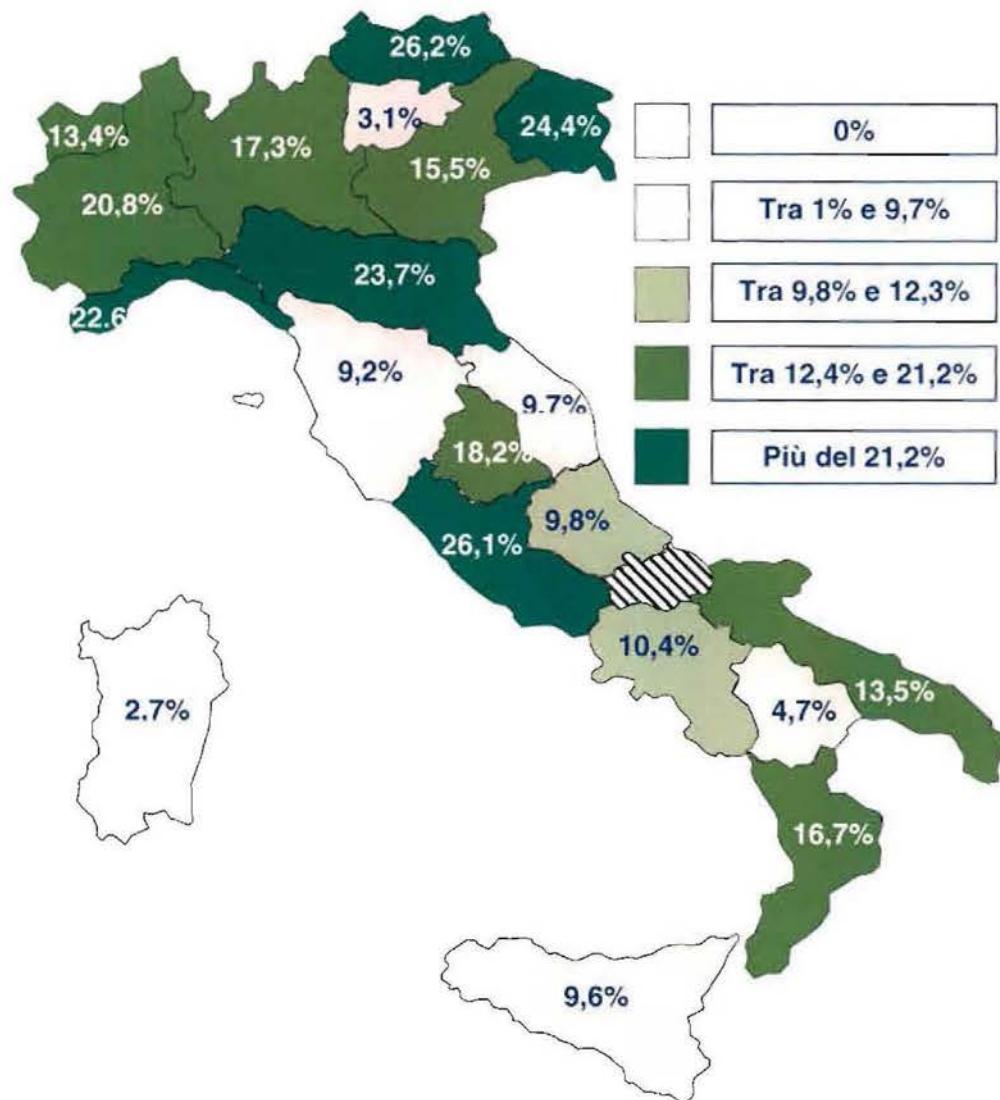
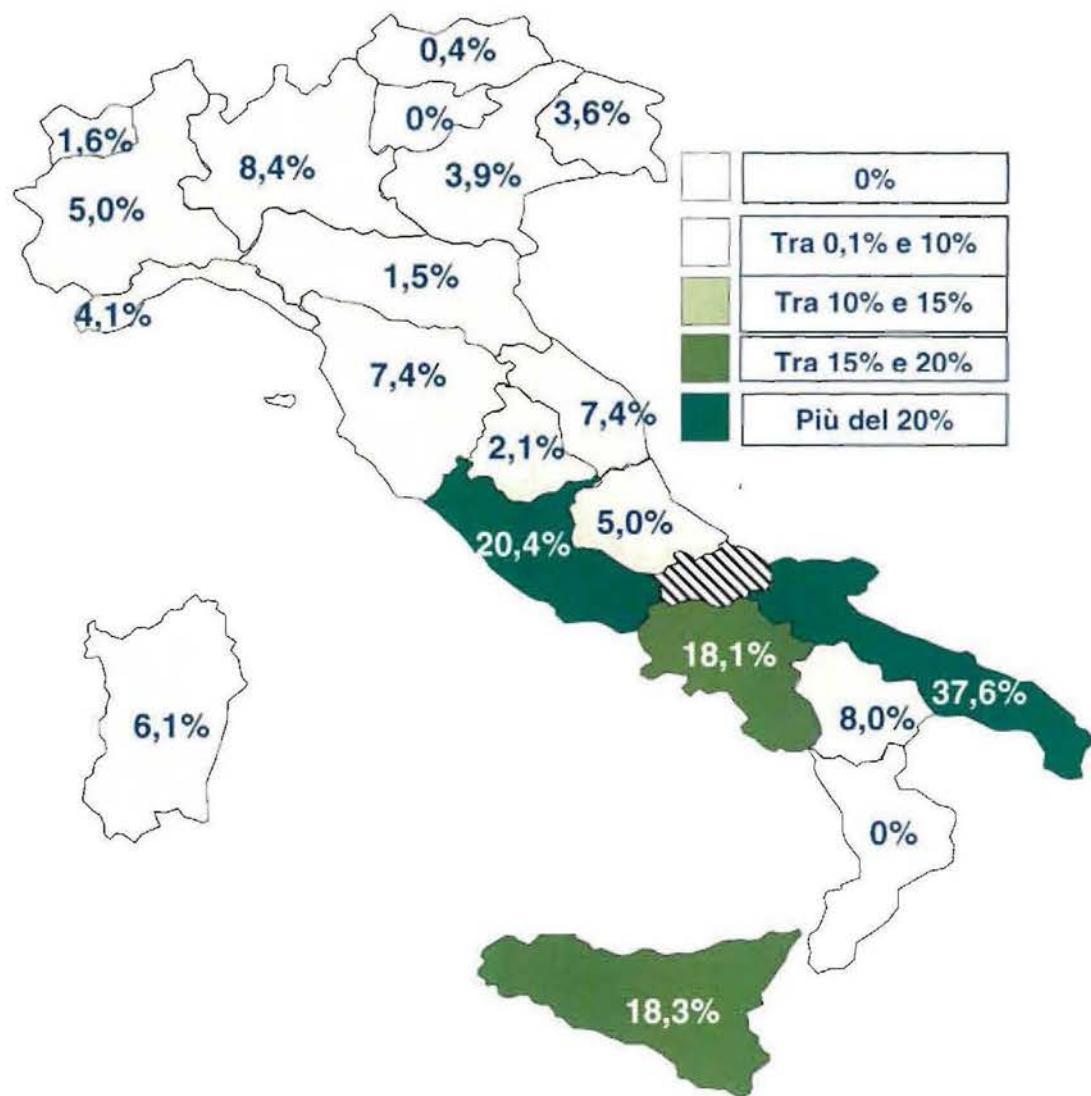


Grafico C5: Distribuzione regionale delle percentuali di perdita al follow-up sulle gravidanze ottenute da tecniche di II e III livello nell'anno 2014.



## **APPENDICE D:**

### **RELAZIONE SULL'ATTIVITA' SVOLTA DAL CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI IN APPLICAZIONE DEI D.LGS. 191/2007 E 16/2010 AI CENTRI PMA**

**(PERIODO 2011-2014)**

## PREMESSA

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dall'art. 8, Legge 1 aprile 1999 n. 91, *“Disposizione in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti”*, è una struttura operativa presso l'Istituto Superiore di Sanità, alla quale sono riconosciute le funzioni di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.

Il CNT, oltre alle funzioni di cui alla norma istitutiva, è chiamato a svolgere attività di supporto al Ministero della Salute e alle Regioni in conformità al D.lgs. 6 novembre 2007, n. 191 *“Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”* e al D.lgs. 26 gennaio 2010, n. 16 *“Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”*.

In particolare le citate normative individuano il Ministero della Salute e le Regioni, per gli ambiti di rispettiva competenza, quali autorità competenti per l'attuazione delle disposizioni in materia di qualità e sicurezza nel settore di tessuti e cellule. È inoltre specificato che le autorità competenti si avvalgono del supporto del CNT per le suddette attività.

L'Unione Europea, attraverso le direttive richiamate, è intervenuta predisponendo un quadro normativo di riferimento per ogni singolo paese aderente, che ha fortemente influenzato dal punto di vista regolatorio il livello di qualità e sicurezza richiesto per tutte le fasi e le attività connesse al settore delle cellule e dei tessuti.

Al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana i decreti dettano, infatti, una serie di misure di qualità e sicurezza in materia di tessuti e cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo quali:

- Definizione delle modalità per la tracciabilità donatore-ricevente e viceversa;
- Gestione e notifica degli eventi e reazioni avversi gravi;
- Attività di vigilanza sull'importazione ed esportazione di tessuti e cellule;
- Ispezioni e misure di controllo degli istituti dei tessuti.

Risultano sottoposte a detta normativa, in quanto rientrano nella definizione di istituto dei tessuti di cui all'art. 3, lett. q) D.lgs. 191/2007, anche le strutture sanitarie autorizzate ai sensi della Legge 19 febbraio 2004, n. 40, ovvero i centri di procreazione medicalmente assistita (PMA).

**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.

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.

A seguito dell'individuazione delle regioni il CNT ha provveduto a formare gli esperti selezionati realizzando un corso teorico pratico di tre giorni, realizzandone 3 edizioni tra il 2010 e il 2011, per poter formare tutti i certificatori. 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.

### 1.1.1. Risultati

#### 1.1.2. Risultati

L'attività di verifica dei Centri di PMA ha avuto inizio nel 2011 e a fine 2014 il numero dei centri ispezionati risulta pari a 77 di cui 40 già certificati.

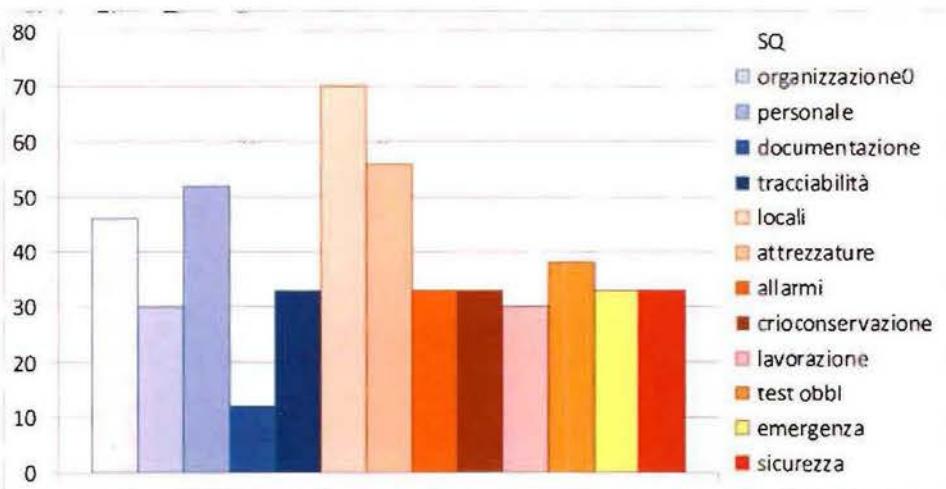
Tabella D.1: Centri e ispezioni effettuate nelle Regioni che hanno avviato il programma di verifica

Regione	n. Centri di II e III livello attivi	n. Centri ispezionati a fine 2014	n. Centri certificati a fine 2014
Liguria	2	2	2
Calabria	4	4	1
FVG	3	3	3
Marche	2	2	0
Puglia	11	11	6
Veneto	20	15	9
Toscana	14	14	9
Umbria	2	2	1
Lazio	22	17	7
Piemonte	10	7	2
<b>TOT</b>	<b>90</b>	<b>77</b>	<b>40</b>

Dall'inizio del programma, attivato fino al 2014 in 10 regioni, il CNT ha effettuato 77 prime visite ispettive ai centri, 22 visite di follow-up per la valutazione dello stato di implementazione delle azioni correttive rilevate durante la prima ispezione, 11 visite ispettive per la conferma della certificazione a due anni dalla prima, per un totale di 110 visite. Il numero è in progressivo incremento per l'adesione di nuove regioni al programma.

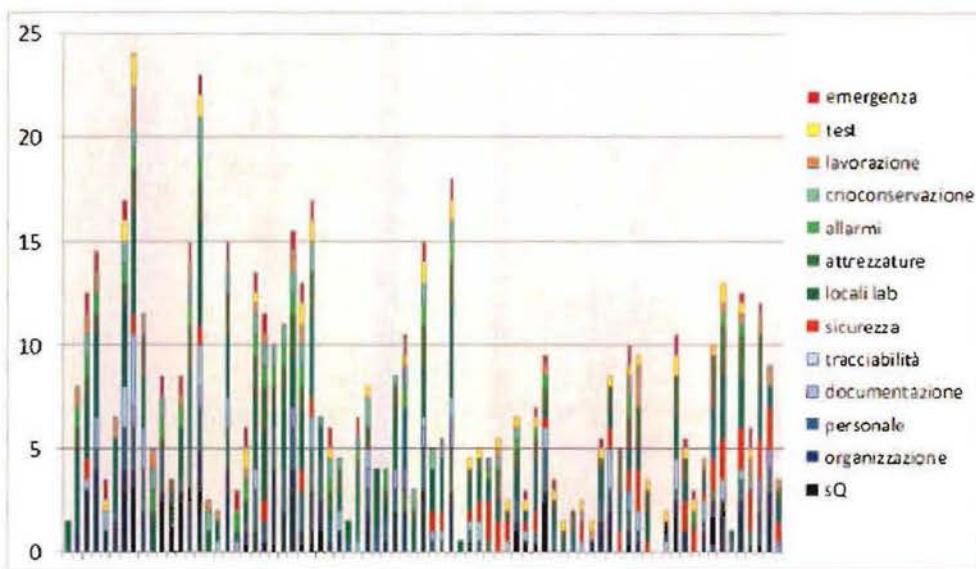
La differenza tra il numero di centri visitati e quelli certificati è dovuta al fatto che l'iter di certificazione può essere di durata lunga e non prevedibile e la tempistica varia molto a seconda del tempo di risposta dei centri alle eventuali non conformità rilevate, nonché al tempo necessario per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

Figura D.2: Frequenza delle non conformità rilevate su 77 prime visite



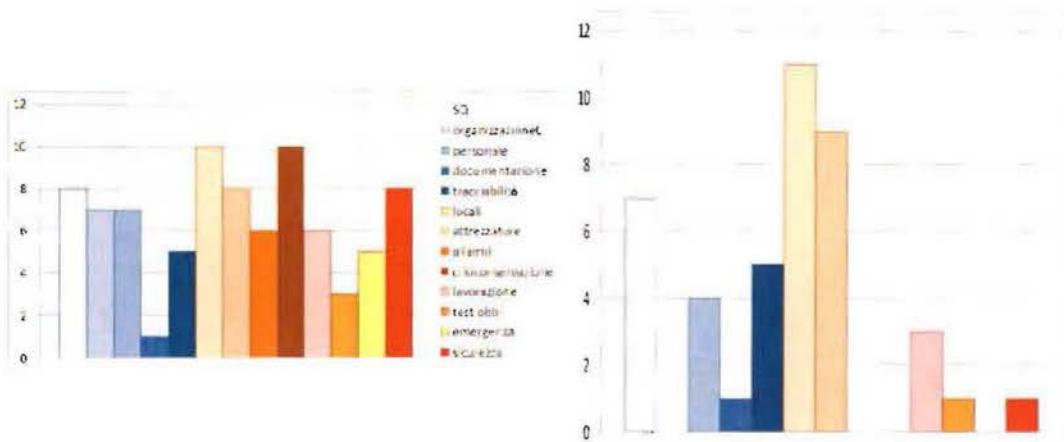
Le non conformità rilevate nel corso delle prime visite sono relative soprattutto ad aspetti legati alle strutture e attrezzature e alla loro gestione, al sistema qualità (SQ), alla crioconservazione, mentre non sono stati segnalati in generale scostamenti significativi per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, le modalità di prelievo/raccolta, la documentazione. Su 77 centri, sono state rilevate 70 non conformità relative ai requisiti strutturali (ambienti non adeguatamente disegnati o monitorati), 56 relative alla gestione delle attrezzature critiche per l'attività (incubatori, cappe a flusso laminare, frigoriferi...), che non era adeguata rispetto ai requisiti normativi. 128 non conformità sono state assegnate per scostamenti relativi a sistema qualità, gestione del personale e organizzazione, intendendo con queste voci gli scostamenti relativi a una gestione non adeguata del sistema qualità, della documentazione, presenza di procedure non complete o non del tutto adeguate, registrazioni non sempre compilate in modo completo, formazione e addestramento periodico del personale non adeguatamente gestito e dimostrato, un'organizzazione non sempre chiara del personale o con personale in numero non sufficiente per il volume di attività svolta nel Centro. 38 non conformità sono state assegnate per la mancanza o l'errata tempistica dei test sierologici obbligatori per le patologie infettive o per la valutazione dei rischi correlati a situazioni epidemiologiche particolari o a viaggi in zone endemiche.

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



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, 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 un intervento a livello autorizzativo.

Figura D.4: Confronto della frequenza delle non conformità rilevate tra la prima e la seconda visita in 11 centri che hanno ricevuto la visita a cadenza biennale per la conferma della certificazione



Tra la prima e seconda visita per la conferma della certificazione a distanza di due anni negli stessi centri 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; dove è stata riportata la stessa tipologia di rilievo è 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). Le non conformità relative alla crioconservazione in questi centri sono state tutte risolte dopo la prima visita.

### **1.2 Attività di vigilanza sull'importazione ed esportazione di tessuti e cellule**

Per quanto riguarda il contesto normativo di riferimento, è da segnalare che nell'aprile 2014 è caduto in Italia il divieto alla fecondazione eterologa e ciò ha determinato dei cambiamenti nell'attività dei Centri, molti dei quali si sono organizzati nel corso del tempo anche per questa diversa tipologia di trattamento. La caduta del divieto tuttavia è rimasta in un quadro normativo di riferimento pensato per trattamenti di PMA omologa, che ha richiesto integrazioni e adattamenti, in particolare per ciò che riguarda le modalità di selezioni dei donatori, i criteri per la donazione, le modalità organizzative. I Centri, soprattutto privati, che hanno voluto iniziare a offrire trattamenti di PMA eterologa, hanno fatto ricorso a importazioni dall'estero. Per ciò che riguarda l'attività di vigilanza sull'importazione ed esportazione di gameti ed embrioni, verso la fine del 2014 ha iniziato a crescere la segnalazione al CNT di importazioni dall'estero di gameti ed embrioni da donazioni eterologhe. Nel corso del 2014 l'attività di import export segnalata al CNT è stata la seguente: 31 comunicazioni di importazioni effettuate, di cui 59 di contenitori di ovociti (ciascun supporto contiene dai 3 ai 7 ovociti), 63 di liquido seminale, 35 di embrioni (con uno o più embrioni); 24 comunicazioni di esportazioni effettuate, di cui 2 contenitori di ovociti, 98 contenitori di liquido seminale.

### **1.3 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 2014 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 48 partecipanti nell'anno. Dalla prima edizione del corso nel novembre 2010 alla fine del 2014 sono stati formati 252 operatori.

Poiché le 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), la manutenzione ed il controllo delle apparecchiature nonché la gestione dei locali di crioconservazione e la gestione del rischio legato all'azoto, era 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. Questo corso è stato riproposto nell'ottobre 2014 con due edizioni, in totale sono state formate 70 persone.

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

Nel 2014 il CNT ha ideato e disegnato un nuovo corso di approfondimento specifico sui temi della qualità, in particolare sugli strumenti per l'analisi e gestione del rischio. Obiettivo generale del corso è quello di fornire elementi, metodologia e strumenti per l'analisi e la gestione dei rischi in un percorso di procreazione medicalmente assistita, definirne il "peso" per lo sviluppo di una politica di Risk Management all'interno di un Centro di PMA e per la corretta analisi e gestione di eventi e reazioni avverse gravi.

Nella prima edizione del corso, di due giorni, sono stati formati 31 partecipanti tra medici, biologi e responsabili qualità dei Centri. La richiesta di partecipazione è stata alta ed il corso è stato riproposto in due successive edizioni nel 2014.

#### **1.4 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](http://www.trapianti.ministerosalute.it)).

#### **1.5 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 connessi con l'utilizzo di cellule umane, 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	2014
Eventi avversi gravi	Perdita ovociti/embrioni/liquido seminale	Rottura paillettes ovociti	Mix-up
	Perdita liquido seminale paziente oncologico		
Reazioni avverse gravi	Ascesso ovarico	OHSS	2 OHSS 2 sanguinamenti addominali post pick up 1 torsione incompleta dell'ovaio post pick up

La raccolta delle segnalazioni al CNT è iniziata a metà del 2012, nel 2014 sono stati segnalati un evento avverso grave e 5 reazioni avverse gravi. L'evento avverso grave è relativo a un mix up in fase di transfer e ha portato alla nascita di due gemelli a coppia non geneticamente legata.

2 reazioni avverse gravi hanno riguardato l'iperstimolazione ovarica (da indicazione europea in questo contesto vanno segnalate solo quelle gravi, che hanno comportato ricovero e interventi maggiori sulla paziente), 2 reazioni avverse gravi sono state relative a sanguinamenti addominali successivi a pick up, 1 reazione ha riguardato la torsione incompleta di un ovaio a seguito di pick up.

Il numero di reazioni ed eventi avversi gravi notificati è 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 effettuabile in Italia fino a metà del 2014, 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 2014 sono state caricate 11 segnalazioni dall'autorità competente danese di patologie genetiche trasmesse in Europa con donazioni di seme, applicato tramite IUI. 4 donne italiane sono risultate coinvolte per aver acquistato online lo sperma con invio a casa (l'esito o eventuali problematiche non sono noti dal momento che la banca danese tratta direttamente con i privati).

Un altro RATC ha riguardato un allerta per un sospetto difetto di un'apparecchiatura per il congelamento a discesa programmata utilizzata dagli istituti dei tessuti e dai centri PMA. Il CNT ha avvisato tutti i centri PMA e ha comunicato la successiva revoca ufficiale, avvenuta dopo i controlli effettuati dalla ditta produttrice, senza che fossero comunque registrate a livello europeo conseguenze sui prodotti o sui pazienti.

Il sistema è tuttora in uso e lo scambio di informazioni dai diversi paesi si è rivelato molto utile.