

sicurezza legato a ciascuna fase e poter quindi intervenire per la risoluzione del problema o/e mettere in atto eventuali azioni preventive al fine di evitare il ripetersi del problema.

Nelle procedure di fecondazione assistita il ricevente è la madre, e il nato resta fuori dal percorso tracciabile secondo le direttive.

L'esclusione del nato è solo formale nel caso di fecondazione omologa, quando genitori genetici (cioè donatori di gameti) e legali coincidono, e quindi in presenza di eventi avversi nel nato è possibile sempre ricostruire la filiera dal nato fino al donatore, seguendo le direttive europee. Nella fecondazione eterologa, invece, dove il/i donatore/i non coincide/coincidono con i genitori, si rende necessario un sistema di biovigilanza coordinato centralmente per ricostruire l'intero percorso dal donatore alla madre legale fino al nato, e viceversa, in caso di comparsa di patologie infettive o genetiche trasmissibili sia alla madre che al nato, gestendo al contempo i dati in forma anonimizzata. L'individuazione del donatore portatore della patologia consente di rintracciare e monitorare altri soggetti nati da trattamenti eseguiti con i suoi gameti e di bloccare il rilascio di altro materiale ancora crioconservato. Nell'attesa dell'implementazione di un registro informatizzato, il CNT ha attivato la raccolta dei dati relativi alle donazioni di gameti eterologhe in forma cartacea.

La raccolta di dati è stata attivata nel 2015, fino alla fine del 2016 sono state ricevute dal CNT 25 comunicazioni di donatori, da 16 centri diversi, per un totale di 100 donatori e 199 raccolte/prelievi di gameti maschili e femminili. Nel 2015 sono stati comunicati 62 donatori, di cui 10 maschili, 44 egg-sharing e 8 femminili, per un totale di 90 donazioni. Nel 2016 sono stati comunicati 38 donatori, di cui 17 maschili, 18 egg-sharing e 3 femminili, per un totale di 109 donazioni.

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”, della durata di tre giorni. Nel 2015 e 2016 il corso è stato riproposto in una sola edizione per anno. Dalla prima edizione nel novembre 2010 alla fine del 2016 sono stati formati 301 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 in due edizioni sia nel 2014 che nel 2015 e in una sola edizione nel 2016. In totale, dalla prima edizione del 2013, sono state formate 139 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, la richiesta di partecipazione è stata alta ed il corso è stato riproposto in due successive edizioni sia nel 2015 che nel 2016. Dalla prima edizione del corso che si è svolta nel dicembre 2014, alla fine del 2016 risultavano formati 148 partecipanti tra medici, biologi e responsabili qualità dei Centri.

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).

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. Il Centro Nazionale Trapianti, come tutte le autorità competenti per cellule e tessuti di ogni Stato Membro europeo, raccoglie le segnalazioni e le conclusioni delle indagini degli eventi e reazioni avverse gravi relative alla raccolta, lavorazione e distribuzione per applicazione clinica sull'uomo di cellule e tessuti umani.

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 agli articoli 11 e 12 dei D. Lgs. 191/2007 e 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 o se è sufficiente l'indagine effettuata dallo stesso Centro e dal CNT.

EVENTI AVVERSI GRAVI (EAG)				
2012	2013	2014	2015	2016
Perdita ovociti/embrioni/liquido seminale per perdita di azoto in tank in un centro PMA	Rottura paillettes ovociti in fase di estrazione dal tank di azoto	Mix-up di embrioni	4 paillettes di liquido seminale da biopsia testicolare arrivate scongelate dopo trasporto da altro centro PMA	2 notifiche di ovociti importati con corriere internazionale risultati degenerati al primo scongelamento
Perdita liquido seminale paziente oncologico			Contenitore con gameti importati (ovociti e spermatozoi) arrivato senza etichetta esterna e fuori tempo massimo di accettazione	1 notifica di gameti maschili importati con trasporto con corriere aereo internazionale scongelati e fuori tempo massimo di accettazione

REAZIONI AVVERSE GRAVI (REAG)				
2012	2013	2014	2015	2016
Ascesso ovarico	1 iperstimolazione grave	3 segnalazioni per iperstimolazione grave	Ematoma retroperitoneale in paziente a seguito di pick up ovocitario	1 notifica di emoperitoneo post pick up; 2 complicanze emorragiche post pick up; 1 complicanza settica dopo ciclo completo di II livello (pick up e transfer di embrioni)

La raccolta delle segnalazioni al CNT è iniziata a metà del 2012, sebbene il numero di notifiche inviate sia basso, è andato aumentando negli anni.

Nel 2015 ci sono state 1 notifica di reazione avversa grave, per un ematoma retroperitoneale in una paziente a seguito di pick up ovocitario, nel 2016 4 notifiche di reazioni avverse gravi: 1 notifica di

emoperitoneo post pick up e 2 notifiche di complicanze emorragiche post pick up, tutte risolte con trattamento della paziente e ristabilimento completo; 1 notifica ha riguardato una complicanza settica di una paziente dopo un ciclo completo di II livello (pick up e transfer di embrioni), che ha comportato la rimozione di 2 ascessi ovarici.

Per quanto riguarda le segnalazioni di eventi avversi gravi, nel 2015 ci sono state due notifiche di gameti arrivati scongelati dopo un trasporto, che nel 2016 sono salite a tre notifiche. In tutti i casi sono stati reinviati altri campioni di gameti in sostituzione di quelli danneggiati e non ci sono state conseguenze maggiori per le coppie. Dall'analisi delle notifiche pervenute si comprende che le reazioni avverse gravi più segnalate sono complicanze legate al pick up ovocitario, tutte in genere risolte senza conseguenze, mentre per gli eventi le maggiori segnalazioni sono legate a problematiche connesse con il trasporto, soprattutto con l'utilizzo di vettori aerei, dei campioni biologici. Questo tipo di problematica è andata crescendo con l'aumentare delle attività di importazione ed esportazione di gameti eterologhi, che hanno comportato la messa a punto di nuove procedure di trasporto, con qualche difficoltà iniziale.

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 annuale 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.

Nel 2015 e 2016 sono proseguite le segnalazioni di RATC collegate all'utilizzo di gameti maschili inviati per fecondazione eterologa, con il richiamo e il blocco di alcuni lotti di donatori. E' stata inoltre segnalata dall'autorità competente in cui ha sede la ditta produttrice, un'anomalia in

alcuni lotti di reagenti utilizzati per test per sifilide e citomegalovirus, utilizzabili anche nello screening di donatori di cellule e tessuti. La ditta ha avvisato gli utilizzatori.

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

APPENDICE E

Appendice E. Tabelle riassuntive import/export gameti e embrioni, per regione e paese estero, comunicate al CNT/Registro PMA nel 2015

**Tabella E1: Importazioni di gameti e embrioni per regione e paese estero,
comunicate al CNT/Registro PMA nel 2015**

IMPORTAZIONI DI OVOCITI ANNO 2015

OVOCITI Regioni	n° centri	Totale criocontenitori OVOCITI	Paese di provenienza						
			Danimarca	Grecia	Rep. Ceca	Spagna	SPAGNA e DANIMARCA	SPAGNA e GRECIA	SVIZZERA e SPAGNA Svizzera
ABRUZZO	1	33				33			
CALABRIA	2	150			62	88			
CAMPANIA	3	135		8		127			
EMILIA ROMAGNA	4	291				291			
FRIULI VENEZIA GIULIA	3	60				60			
LAZIO	9	669	8	4		657			
LOMBARDIA	2	662			6	377		130	19 130
PIEMONTE	2	46		16		30			
PUGLIA	2	86				86			
SICILIA	7	344		12		325	7		
TOSCANA	4	549		28		426	48	47	
VENETO	7	279				279			
Totale complessivo	46	3304	8	68	68	2779	55	177	19 130

IMPORTAZIONI DI LIQUIDO SEMINALE ANNO 2015

LIQUIDO SEMINALE			Paese di provenienza					
Regioni	n° centri	Totale criocontenitori LIQUIDO SEMINALE	Danimarca	Grecia	Rep. Ceca	Spagna	Svizzera	SVIZZERA e SPAGNA
ABRUZZO	1	32				32		
P.A.BOLZANO	1	36	36					
CALABRIA	2	36	28			8		
CAMPANIA	3	33		2		31		
EMILIA ROMAGNA	5	240				210	30	
FRIULI VENEZIA GIULIA	2	10				10		
LAZIO	8	234	14		2	218		
LOMBARDIA	3	340				5	216	119
PIEMONTE	2	51		8		43		
PUGLIA	3	124	29			95		
SICILIA	8	324	177	8		139		
TOSCANA	6	440	276	56		108		
VENETO	6	82				82		
Totale complessivo	50	1982	560	74	2	981	246	119

IMPORTAZIONI DI EMBRIONI ANNO 2015

EMBRIONI Regioni	n° centri	Totale criocontenitori EMBRIONI	Paese di provenienza				
			Austria	Grecia	Rep. Ceca	Spagna	Svizzera
P.A.BOLZANO	2	433	124		309		
CALABRIA	1	5			3	2	
EMILIA ROMAGNA	4	57				55	2
LAZIO	5	20			1	18	1
LOMBARDIA	1	52				43	9
PIEMONTE	2	123		7		116	
TOSCANA	2	50		50			
VENETO	1	4	3			1	
Totale complessivo	18	744	127	57	313	235	12

**Tabella E2: Esportazioni di gameti e embrioni, per regione e paese estero,
comunicate al CNT/Registro PMA nel 2015**

ESPORTAZIONI DI OVOCITI ANNO 2015

OVOCITI		per Paese di destinazione	
Regioni	n°centri	Totale criocontenitori OVOCITI	
P.A.BOLZANO	1	11	Rep. Ceca
EMILIA ROMAGNA	1	8	Spagna
Totale complessivo	2	19	11 8

ESPORTAZIONI DI LIQUIDO SEMINALE ANNO 2015

LIQUIDO SEMINALE			per Paese di destinazione							
Regioni	n° centri	Totale criocontenitori LIQUIDO SEMINALE	AUSTRIA	BELGIO	DANIMARCA	GRECIA	Rep. Ceca	SPAGNA	SPAGNA; BELGIO	SVIZZERA
CAMPANIA	1	5						5		
EMILIA ROMAGNA	4	906	4	3			4	895		
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	2	2							
LAZIO	2	74		8		36		30		
LOMBARDIA	6	92		2		21	2	28		39
PIEMONTE	1	586						586		
PUGLIA	1	9				9				
SICILIA	1	10			2	8				
TOSCANA	4	183				170		3	10	
P.A.BOLZANO	1	755	110				645			
VENETO	1	16	3					13		
Totale complessivo	23	2638	119	13	2	244	651	1560	10	39

ESPORTAZIONI DI EMBRIONI ANNO 2015

EMBRIONI			per Paese di destinazione		
Regioni	n°centri	Totale criocontenitori EMBRIONI	Rep. Ceca	Spagna	USA
P.A. BOLZANO	1	16	16		
EMILIA ROMAGNA	1	6		2	4
Totale complessivo	2	22	16	2	4