



Italian Bone Marrow Donor Registry

STANDARD di FUNZIONAMENTO del Programma nazionale Italiano di donazione di Cellule Staminali Emopoietiche da non familiare

Versione XXIV: 3 Agosto 2021



Tipo di documento	Standards	Versione	XXIV
Nome del documento	Standard V24-2021-def	Data emissione	3 Agosto 2021
Redatto da	RSWG	Approvato da	IBMDR, GITMO, SIMTI, SIDEM, AIBT , RR, ITCBN, CNT, CNS
Verificato da	Direttore IBMDR - NS		

INDICE

0 Abbreviazioni

1 Cronistoria del programma

2 Generalità

I REGISTRI

3 I Registri Nazionali

4 Il Registro Nazionale Italiano

5 I Registri Regionali e Interregionali

I POLI FUNZIONALI

6 Poli Funzionali inseriti in Programmi Trapianto

6.1 Unità Cliniche (CT): caratteristiche e norme

6.2 Unità di Raccolta (CP): caratteristiche e norme

6.3 Unità di Processazione (TE): caratteristiche e norme

7 Centri Donatori (CD): caratteristiche e norme

8 Poli di Reclutamento (PR): caratteristiche e norme

9 Banche di Sangue Cordonale (BSC): caratteristiche e norme

10 Laboratori di Istocompatibilità: caratteristiche

IL DONATORE ADULTO

11 Il reclutamento e iscrizione del donatore adulto di CSE

12 Il richiamo del donatore per verifica della compatibilità

13 Il richiamo del donatore per prima donazione di CSE

14 Il richiamo del donatore per ulteriore donazione

15 Il follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione

16 Tutela e diritti del donatore

L'UNITA' DI SANGUE CORDONALE

17 Unità di sangue cordonale

LA RICERCA

18 Le procedure di ricerca

19 I requisiti minimi di compatibilità

20 Importazione, esportazione e trasporto di campioni ematici e CSE

21 Spese e tariffe

0 ABBREVIAZIONI

ADMO: Associazione Donatori di Midollo Osseo

AIBT: Associazione Italiana Biologia dei Trapianti

AIEOP: Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica

ASHI: American Society of Histocompatibility and Immunogenetics – Società americana di istocompatibilità ed immunogenetica

ASR: Accordo stato e regioni

BSC: Banca di sangue cordonale

CD: Centro donatori

CFU: Colony Forming Units - Unità formanti colonie

CIC: Center Identification Code – Codice identificativo del centro

CNC: Centro Nazionale Coordinamento

CNT: Centro Nazionale Trapianti

CNS: Centro Nazionale Sangue

CP: Centro Prelievi

CP-M: Unità di raccolta di CSE da sangue midollare

CP-P: Unità di raccolta di CSE da sangue periferico

CQ: Controllo di Qualità

CRT: Centro Regionale per i Trapianti d'organo

CSE: Cellule Staminali Emopoietiche

CT: Unità clinica del programma trapianto

DLI: Donor Lymphocytes Infusion – Infusione di linfociti del donatore

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation – Gruppo europeo per il trapianto di midollo osseo

EBV: Epstein-Barr virus

EFI: European Federation for Immunogenetics – Federazione europea per l'immunogenetica

FACT: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy – Fondazione per l'accREDITAMENTO della terapia cellulare

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor – Fattore stimolante le colonie di granulociti

GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

GRID: Global Registration Identifier for Donors

HLA: Human Leucocyte Antigen – Antigene umano leucocitario

HR : High Resolution – alta risoluzione

IATA: International Air Transport Association – Associazione Internazionale del trasporto aereo

IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry - Registro nazionale italiano donatori di midollo osseo

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ITCBN: Italian Cord Blood Network – Rete italiana della banche di sangue di cordone ombelicale

JACIE: Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT

LR : Low Resolution – bassa risoluzione

PBSC: Peripheral Blood Stem Cell – Cellule staminali da sangue periferico

PR: Polo di Reclutamento

PT: Programma Trapianto

PTC: Programma Trapianto Congiunto

PTM: Programma Trapianto Metropolitano

RI: Registri Internazionali

RR: Registro Regionale

SCO: Sangue Cordone Ombelicale

SEAR: Serious Events and Adverse Reactions – Eventi e reazioni avversi gravi

SEC: Single European Code – Codice Unico Europeo

SIDEM: Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

SIE: Società Italiana di Ematologia

SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia

SM: Search and Match

SPEAR: Serious Product Events and Adverse Reactions – Eventi e reazioni avversi gravi relativi al prodotto di raccolta

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

ST: Servizio Trasfusionale

TE: Tissue Establishment – Istituto dei Tessuti – Unità di processazione del programma trapianto

TNC: Total Nucleated Cells - Cellule Nucleate Totali

UD: Unrelated Donor – Donatore non consanguineo

WMDA: World Marrow Donor Association – Associazione mondiale dei donatori di midollo osseo

1 CRONISTORIA del PROGRAMMA

Il Registro nazionale Italiano Donatori di Midollo Osseo (internazionalmente noto come IBMDR) è stato fondato nel 1989 ad opera di alcune Società medico-scientifiche coinvolte nella problematica: il GITMO, la SIE, l'AIEOP, la SIMTI, l'AIBT. Nel contesto del progetto, denominato "Donazione di Midollo Osseo", esso aveva ed ha lo scopo di

procurare ai pazienti ematologici in attesa di trapianto, privi del donatore ideale (fratello HLA identico), un volontario, estraneo alla famiglia, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire il trattamento terapeutico con elevate probabilità di successo.

Al fine di realizzare il programma, le suddette Società hanno identificato numerose strutture (RR, CD, CT e CP) disposte a collaborare tra loro e un Centro Nazionale di Coordinamento (CNC), responsabile del collegamento tra le parti. La sede centrale del CNC era stata individuata nel Laboratorio di Tipizzazione Tessutale dell' E.O. "Ospedali Galliera" di Genova, che, per primo, aveva sviluppato un software per registrare e gestire tutti i dati immunogenetici dei potenziali donatori di midollo. L'attività è stata garantita, sino al riconoscimento ufficiale, da supporti economici privati, elargiti tramite fondazioni. Alla fondazione svizzera LIMMAT, che ha provveduto alle necessità iniziali, è succeduta dal 1993 la Fondazione per IBMDR ONLUS, composta dall'ADMO, dalla Nazionale Italiana Cantanti e dall'E.O. "Ospedali Galliera", che ha portato il registro all'attuale funzionalità.

2 GENERALITÀ

Nel 2001 la legge del 6 marzo, n. 52, istituiva l'IBMDR, Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo, riconoscendone il valore istituzionale e assegnando un finanziamento pubblico a garanzia della continuità delle funzioni di rilevanza nazionale dallo stesso svolte.

Esso, riconosciuto quale unica struttura di interesse nazionale:

- coordina le attività dei Registri istituiti a livello regionale (RR) e corrisponde agli analoghi organismi istituiti in altri Paesi;
- promuove la ricerca di donatori non familiare e tiene il registro nazionale dei donatori;

allo scopo di procurare CSE a pazienti italiani ed esteri, prelevate da volontari e/o da SCO, e di favorirne gli scambi a livello internazionale. Inoltre l'ASR del 5.10.2006, provvedimento n. 2.637, ha previsto l'attribuzione all'IBMDR della funzione di "sportello unico" per:

- il coordinamento e la gestione delle richieste di CSE per finalità di trapianto sia da donatore non familiare (midollari e periferiche) che da SCO,
- la regolazione degli scambi tra i diversi soggetti coinvolti nelle procedure.

In particolare sono attribuite le funzioni di seguito elencate:

- condurre la ricerca di CSE da SCO presso le BSC italiane ed estere, oltre all'attività di ricerca dei donatori di midollo osseo presso i registri nazionali ed esteri previsti dalla citata legge n. 52/2001;
- garantire e certificare il corretto svolgimento delle procedure di reperimento delle CSE, midollari, periferiche e cordonali inclusa l'esecuzione di indagini di istocompatibilità, il prelievo ed il trasporto delle cellule presso la struttura sanitaria che esegue il trapianto;
- assumere i compiti di raccolta documentale, registrazione e certificazione dei costi delle attività di ricerca e reperimento delle CSE, midollari, periferiche e cordonali, sia da donatore, sia da BSC in Italia e all'estero, e provvedere direttamente al pagamento delle spese derivanti dalle suddette attività.

L'attività del Registro nazionale e di tutte le strutture aderenti al programma è disciplinata dai seguenti standard operativi.

In particolare l'ASR del 29 aprile 2010, Repertorio Atti n. 57, stabilisce che l'attività del Registro Nazionale e dei RR e Interregionali, dei CD e dei PR, coinvolti nella ricerca di donatori di CSE non consanguinei, sia disciplinata dagli standard di funzionamento dell'IBMDR, annualmente aggiornati e adeguati agli avanzamenti tecnologici e scientifici dal Registro Nazionale.

In materia di protezione di dati personali si applicano le seguenti disposizioni di norma:

- Decreto Legislativo n. 196 del 30 giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali";
- Regolamento UE 2016/679 "GDPR – General Data Protection Regulation";
- Decreto Legislativo n. 101, 10 agosto 2018 "Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE".

3 I REGISTRI NAZIONALI

Gli organismi istituiti in altri Paesi cui, ai sensi dell'art. 2 della legge 52 del marzo 2001, il registro nazionale italiano corrisponde, sono analoghe strutture nazionali deputate a trattare richieste di CSE. Tali organizzazioni, usualmente denominate Registri, possono coordinare, nel territorio di competenza, l'attività di CD, di BSC, CP nonché di CT in relazione alla ricerca, selezione ed utilizzo delle CSE da donatore non familiare. Tali Registri devono essere membri della WMDA.

3.1 I Registri devono documentare in maniera soddisfacente la rispondenza delle loro procedure agli standard WMDA. I principi ispiratori di detti standard sono riportati in pubblicazioni di riferimento quali ad esempio: Goldman J., Special report: bone marrow transplants using volunteer donors – recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world – 1994 update. Blood (1994) 84: 2833-2839; Hurley, C. Raffoux: Special Report: 'World Marrow Donor Association:

International Standards for unrelated hematopoietic stem cell registries' Bone Marrow Transplantation (2004) 34, 103-110; C.K. Hurley e coll. 'Standards, regulations and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cell donors and products' BMT (2010) 45: 819-824.

3.2 Requisiti di conformità a Leggi e/o normative nazionali, sono accettati come valido motivo di deroga agli standard WMDA.

4 IL REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

L'IBMDR ha la finalità di offrire a pazienti la possibilità di accedere al trapianto allogenico di CSE anche in assenza del donatore familiare. Allo scopo, cerca di reperire un donatore sano, volontario, non consanguineo, con caratteristiche immunogenetiche tali da consentire il trapianto con elevate probabilità di successo.

4.1 L'IBMDR deve essere certificato dalla WMDA.

4.2 Il rappresentante legale dell'E.O. Ospedali Galliera, che gestisce il registro, è responsabile della conformità delle procedure agli standard WMDA.

4.3 Qualora l'IBMDR affidi ad altre strutture compiti e funzioni, esso ha la responsabilità di garantire che tali incombenze siano espletate con procedure operative conformi ai presenti standard ed agli standard WMDA.

4.3.1 La verifica di detta conformità avviene attraverso specifici processi di audit.

4.4 L'IBMDR deve garantire che i CT attivino una ricerca esclusivamente per quei pazienti ove il trapianto di CSE rappresenta una procedura medica accettabile. Le patologie che trovano indicazione in detto trapianto sono individuate, tramite revisioni annuali, dal GITMO.

4.5 L'IBMDR deve conservare, anche in forma elettronica, documenti scritti sul processo della ricerca e sui protocolli relativi a tutte le procedure in atto, ivi compresi quelli sull'addestramento del personale e sulla gestione della qualità.

4.6 Tutte le informazioni e le comunicazioni riguardanti pazienti e donatori debbono essere registrate, conservate e protette da accessi, visioni, distruzioni o modifiche non autorizzate o accidentali.

4.7 Altre registrazioni raccolte e organizzate in forma sia elettronica che cartacea debbono essere conservate per il tempo strettamente necessario agli scopi del progetto e in conformità ai dettami della normativa vigente. La conservazione dei dati richiesti ai fini della tracciabilità prevede un periodo minimo di trenta anni dopo l'uso clinico.

4.8 Ogni documento deve essere datato. Chiari riferimenti temporali debbono accompagnare lo svolgimento della ricerca al fine di poter valutare il tempo richiesto per ogni fase della procedura.

Organizzazione

Al fine di perseguire gli scopi istituzionali l'IBMDR:

- collabora con il CNT e il CNS;
- si avvale di Registri regionali o interregionali, di Poli funzionali quali Centri Donatori, Poli di Reclutamento e Banche di sangue cordonali, di Centri Prelievo e di Istituti dei Tessuti;
- si correla con i Registri/Banche internazionali e Centri Trapianti nazionali ed internazionali.

4.9 Il corretto funzionamento dell'IBMDR e l'uso di procedure eticamente e tecnicamente adeguate è altresì garantito dalla Commissione Nazionale per i trapianti di CSE istituita con Decreto CNT del 15/05/2013, secondo quanto disposto all'art. 14 del DPR n. 44 del 28/03/2013, da tre Commissioni Consultive che, oltre alle ovvie funzioni di consulenza, hanno compiti propositivi e dalle Consulte dei RR e delle BSC, ciascuna per le parti di competenza.

Commissioni Consultive

4.10 Le Commissioni Consultive sono nominate allo scopo dall'AIBT, dal GITMO, dalla SIMTI e dalla SIDEM.

- Commissione AIBT: è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da esperti in istocompatibilità che operano presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di RR o di CD. Suo compito è:
 - a) precisare l'indagine genetica da espletare sia sul paziente, candidato al trapianto di CSE, sia sul donatore al momento dell'iscrizione e nelle varie fasi di ricerca;
 - b) definire l'accuratezza dell'indagine indicando gli antigeni e gli alleli che, obbligatoriamente, debbono essere rilevati se presenti;
 - c) stabilire le tecniche di tissue typing da utilizzare per evidenziare tali caratteristiche;
 - d) delineare i requisiti minimi di compatibilità tra donatore e ricevente;
 - e) valutare, promuovere e curare gli studi genetici sulla popolazione dei pazienti e dei potenziali donatori che coinvolgano più di una popolazione regionale.
- Commissione GITMO: è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da ematologi esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche e/o convenzionati con il SSN ove si eseguono trapianti di CSE da non familiare. Suo compito è:
 - a) certificare l'attività pregressa dei CT e dei CP-M che fanno richiesta di partecipare al programma di donazione e trapianto da UD;
 - b) stabilire i criteri di eleggibilità per i pazienti candidati al trapianto di CSE da donatore non familiare;
 - c) delineare le procedure operative per la raccolta delle CSE da sangue midollare più idonee alla tutela del donatore;
 - d) curare i dati relativi al follow up dei pazienti trapiantati e trasmetterli all'IBMDR.
- Commissione SIMTI/SIDEM: è designata dalle pertinenti Società Scientifiche ed è composta da immunoematologi trasfusionisti esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di RR, di CD o PR o comunque in possesso di documentata e riconosciuta esperienza nel settore. Suo compito è:
 - a) esprimere parere sull'applicazione dei criteri di selezione del donatore volontario in fase di reclutamento e sulla applicazione di eventuali deroghe agli stessi nelle fasi successive;
 - b) esprimere parere in merito alle procedure di donazione e di trattamento delle CSE che tutelino la salute del donatore e in merito all'applicazione di intervalli tra ulteriori donazioni in deroga alle regole esplicitate dagli standard;
 - c) curare la raccolta, gestione ed analisi dei dati clinici, relativi al follow-up dei donatori.

4.11 Le Commissioni consultive cui viene richiesto di esprimere un parere hanno facoltà di risposta sette giorni lavorativi se di carattere generico, che si riducono a tre, se il parere è riferito ad una coppia donatore-ricevente. La richiesta di parere consultivo alle Commissioni avviene per il solo tramite IBMDR.

Consulte

La Consulta dei RR è composta da:

- a) il Responsabile di ciascun RR,
- b) i Coordinatori delle Commissioni proprie dell'IBMDR,
- c) il Direttore del CNT – ISS,
- d) il Direttore del CNS – ISS,
- e) i Responsabili Tecnico Scientifico e Amministrativo dell'IBMDR.

La Consulta tecnica dell'ITCBN è composta da:

- f) il Responsabile di ciascuna BSC;
- g) il Direttore del CNT – ISS;
- h) il Direttore del CNS – ISS;
- i) i Responsabili Tecnico Scientifico e Amministrativo dell'IBMDR.

4.12 Le Consulte si riuniscono, di norma, almeno una volta all'anno e ciascun componente può essere sostituito per delega da un suo rappresentante. E' facoltà di ciascuna consulta convocare un rappresentante dell'altra e/o, se necessario, consulenti esperti esterni.

Standard operativi

4.13 Le modalità di coordinamento della rete, le attività, i compiti e le funzioni affidate ai poli funzionali sono dettagliate nei presenti standard di funzionamento.

4.14 Le strutture della rete che collaborano con IBMDR possono proporre modifiche agli standard di funzionamento dell'IBMDR, purché circostanziate e presentate per iscritto. Per la loro operatività è necessaria:

- la convalida del gruppo di lavoro dedicato alla revisione degli standard costituito da un rappresentante di IBMDR, CNT, CNS e di tre Registri Regionali, in carica per due anni (rinnovabile per altri due anni) ed eletto durante la Consulta dei RR;
- l'approvazione di IBMDR, CNT, CNS, Commissioni Consultive, Registri Regionali, ITCBN.

Associazioni

4.15 Le associazioni di settore collaborano con il registro regionale e le sue articolazioni funzionali, con IBMDR e con il CNT per il perseguimento degli scopi e con le modalità regolamentate dal Decreto 13 novembre 2018 *“Criteri e schema tipo di convenzioni tra le regioni e province autonome e le associazioni e federazioni di donatori adulti di cellule staminali emopoietiche”*.

Infrastrutture

4.16 La sede dell'IBMDR deve essere dotata di adeguati spazi, impianti ed attrezzature per lo svolgimento di tutte le attività connesse alla ricerca e selezione di donatore di CSE, come pure per le attività logistiche di supporto. Ogni precauzione deve essere adottata per evitare gli errori e mantenere la riservatezza.

4.17 Il trattamento (raccolta, registrazione, organizzazione, conservazione, elaborazione, modificazione, selezione, estrazione, raffronto, utilizzo, interconnessione, comunicazione, diffusione, cancellazione

e distruzione) delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con un sistema informatico in grado di garantire una registrazione accurata e un controllo sull'integrità dei dati. Le strategie e gli algoritmi adottati debbono fornire risposte adeguate alle esigenze della ricerca in una tempistica coerente con le raccomandazioni WMDA.

- 4.18 La documentazione sul funzionamento e la manutenzione del sistema informatico deve essere disponibile, completa ed espressa in un linguaggio appropriato. Le proposte di modifica sostanziali devono essere circostanziate e per divenire operative necessitano di approvazione da parte della Consulta di competenza.
- 4.19 Le procedure di backup e di ripristino dei dati debbono essere appropriate, convalidate e documentate.
- 4.20 La comunicazione delle informazioni, nei limiti strettamente pertinenti agli obblighi, ai compiti e alle finalità del trattamento, deve avvenire in forma circoscritta. Per forma circoscritta si intende la sostituzione dei dati anagrafici con un codice identificativo e la riassunzione dei dati sanitari in un giudizio di idoneità e/o disponibilità.
- 4.20 La detenzione dei dati anagrafici deve essere separata da quella dei dati genetici e sanitari.
- 4.21 L'IBMDR si avvale del laboratorio di istocompatibilità di riferimento, che deve garantire:
- affidabilità e sicurezza nelle prestazioni, comprovando qualità e metodologia con una certificazione ASHI o EFI per le tecniche di tipizzazione HLA impiegate;
 - piena disponibilità nei confronti degli analoghi laboratori dei RR o interregionali.
- 4.22 L'IBMDR deve possedere collegamenti telematici in grado di facilitare le ricerche. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet e software gestionali all'uopo predisposti.

Qualificazione del personale

- 4.23 Il Direttore e il personale dirigente debbono possedere qualificazione ed esperienza adeguate alle finalità dell'IBMDR. Tali figure debbono essere affiancate da collaboratori opportunamente addestrati e presenti in numero sufficiente a garantire l'attività nel ruolo professionale rivestito.
- 4.24 Il Direttore dell'IBMDR è responsabile delle politiche gestionali nonché dell'applicazione delle normative vigenti. È altresì responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.

5 I REGISTRI REGIONALI E INTERREGIONALI

I RR o interregionali, istituiti ai sensi dell'art. 3 della Legge 6 marzo 2001 n. 52, presso le strutture, identificate con proprie disposizioni dalle competenti autorità sanitarie regionali, rappresentano l'IBMDR sul territorio italiano e sono disciplinati dall'ASR n. 57 del 29 aprile 2010. Oltre a contribuire all'ampliamento del pool dei potenziali donatori di CSE, perseguono le finalità dell'IBMDR e ne vicariano alcune funzioni sul territorio di competenza - **Form RR111** -.

- 5.1 I RR, quali parti integranti dell'IBMDR, devono essere certificati dalla WMDA. Il perseguimento della certificazione avviene nel contesto del processo di accreditamento dell'organizzazione nazionale. In

caso di gravi deficienze e palesi non conformità agli standard è possibile che la certificazione non sia estesa ad alcuni di essi.

5.2 Alla stregua dell'IBMDR, i RR debbono rispondere di quanto enunciato nei paragrafi 4.17, 4.18.

5.3 Requisiti di conformità a Leggi e/o regolamenti regionali possono essere accettati come valido motivo di deroga agli standard WMDA.

Organizzazione

5.4 Il laboratorio di istocompatibilità di riferimento per il RR deve superare i CQ nazionali, esperiti annualmente dal CNT, ed essere accreditato ASHI e/o EFI per la tipizzazione HLA di I e II classe in alta risoluzione del donatore UD o per altri test indicati nel trapianto di CSE.

5.5 La validità dei dati genetici rilevati all'atto di iscrizione del volontario o nelle fasi successive di selezione del potenziale donatore è garantita da detto laboratorio.

5.6 Se il RR identifica più di un laboratorio di istocompatibilità all'interno del territorio di competenza, è compito del RR stabilire modalità e procedure per l'organizzazione di CQ regionali o interregionali.

5.7 Per ampliare e mantenere il numero degli iscritti (potenziali donatori) i RR possono avvalersi di CD e/o PR.

5.8 È compito del RR, che può espletare anche la funzione di CD, elaborare programmi per il reperimento di nuovi donatori al fine di mantenere e/o ampliare il patrimonio regionale. Allo scopo:

- svolge attività di sensibilizzazione e consulenza nei confronti degli operatori sanitari sulle problematiche relative alla donazione ed al trapianto di CSE;
- organizza attività di informazione, di educazione sanitaria e di crescita culturale della comunità locale in tema di trapianto di CSE, curando in modo programmatico target particolari (scuole, comunità religiose, etc.) in collaborazione con le associazioni di volontariato e con le proprie articolazioni funzionali;
- garantisce, anche attraverso le proprie articolazioni funzionali, il coinvolgimento delle Associazioni nelle attività di reclutamento e iscrizione dei donatori di cellule staminali emopoietiche, in coerenza con i piani e gli obiettivi definiti a livello nazionale,
- definisce i piani di informazione tecnico-scientifica destinata alla promozione della donazione di cellule staminali emopoietiche,
- è responsabile dell'organizzazione delle manifestazioni di reclutamento out door nell'ambito del territorio regionale di competenza, programmate in collaborazione con le Associazioni,
- è responsabile della formazione e del mantenimento delle competenze del personale sanitario volontario delle Associazioni.

5.9 Per la raccolta di CSE i RR o interregionali si debbono avvalere di CP.

5.10 Il RR deve essere, se necessario, di aiuto al CD per (vedasi capitolo 13):

- le indagini atte a stabilire l'idoneità del donatore;
- la "Sessione informativa finale" e la "Verifica della prescrizione di CSE";
- l'organizzazione della raccolta di CSE.

5.11 E' fortemente raccomandato che i RR delineino, all'interno della propria rete donativa di competenza, percorsi di donazione CSE in urgenza da completarsi entro 10 giorni dalla richiesta, a tutela di pazienti già condizionati per i quali non sia possibile finalizzare l'infusione programmata del prodotto di CSE.

Infrastrutture

5.12 Il RR deve possedere una sede stabile.

5.13 Questa sede deve essere dotata di adeguati spazi, impianti ed attrezzature per lo svolgimento di tutte le attività inerenti, come pure per le attività logistiche di supporto. Ogni precauzione deve essere adottata per evitare gli errori e mantenere la riservatezza.

5.14 Il trattamento delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con le modalità e la tempistica previste dal sistema informatico messo a disposizione dell'IBMDR.

5.15 Il RR deve possedere adeguati collegamenti telematici. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.

Qualificazione del personale

5.16 Il Direttore deve possedere qualificazione ed esperienza adeguate alle finalità del RR ed è responsabile della conformità delle procedure agli standard WMDA.

5.17 Il Direttore deve essere affiancato da collaboratori opportunamente addestrati e presenti in numero sufficiente a garantire l'attività nel ruolo professionale rivestito.

5.18 Il Direttore è responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.

6 POLI FUNZIONALI INSERITI IN PROGRAMMI TRAPIANTO

L'attività di trapianto e di donazione di CSE deve essere definita all'interno di un programma che, laddove istituito, si articola in quattro componenti:

- l'Unità clinica;
- l'Unità di raccolta di CSE da sangue periferico (unità di aferesi);
- l'Unità di raccolta di CSE da sangue midollare;
- l'Unità di Processazione delle CSE.

6.1 LE UNITA' CLINICHE (CT): CARATTERISTICHE E NORME

I requisiti previsti per i CT e programmi congiunti o metropolitani che possono accedere all'IBMDR per l'attivazione della ricerca di donatore adulto e/o unità di SCO non familiare sono indicati nelle "Linee guida in tema di attivazione della ricerca di donatori non familiari da registro" redatte il 25 gennaio 2011 dal CNT e nell' Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)".

In particolare:

- 6.1.1 I CT italiani che possono attivare, attraverso l'IBMDR, un procedimento di ricerca di donatore compatibile, sono situati in ospedali pubblici e/o convenzionati con il SSN ed autorizzati dall'autorità competente regionale a eseguire trapianto di CSE allogeni e accreditati dal GITMO - **Form CT333** -. L'accREDITamento iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dalla normativa in vigore, ovvero, almeno 10 primi trapianti allogeni di CSE all'anno per gli ultimi due anni. Il mantenimento dei requisiti è rilevato dalla consistenza dei dati riportati nei registri nazionali GITMO.
- 6.1.2 I programmi di trapianto congiunti (PTC)/metropolitani (PTM) che possono attivare, attraverso l'IBMDR, un procedimento di ricerca di donatore compatibile, sono situati in ospedali pubblici e/o convenzionati con il SSN ed autorizzati dall'autorità competente regionale a eseguire trapianto di CSE allogeni e riconosciuti dal CNT - **Form CT333-M** - all'utilizzo di volontari non familiari. L'istituzione iniziale prevede il possesso dei seguenti requisiti:
- adozione di un singolo CIC, corrispondente a quello dell'unità ove ha sede il Direttore del programma (responsabile altresì del coordinamento della ricerca del donatore non familiare);
 - effettuazione di almeno 5 nuovi trapianti allogeni all'anno per ciascuna Unità clinica afferente al Programma;
 - delibera del Direttore Generale in caso di programma congiunto;
 - delibera interaziendale in caso di programma metropolitano;
 - delibera Regionale di approvazione del programma;
 - parere favorevole del CRT.
- 6.1.3 Il CT deve operare in conformità alle procedure tecniche e agli standard operativi IBMDR, WMDA e, fortemente raccomandato, agli standard FACT-JACIE.
- 6.1.4 Il CT deve aver adeguato supporto da un laboratorio di istocompatibilità accreditato dall'ASHI o dall'EFI. Questo laboratorio, che esegue sia la tipizzazione iniziale del paziente sia, prima del trapianto, gli indispensabili "Test di compatibilità finali", è responsabile dell'accuratezza dei dati genetici sulla coppia donatore / ricevente.
- 6.1.5 Il CT deve possedere adeguati collegamenti telematici. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet e l'accesso ai software gestionali all'uopo predisposti dall'IBMDR.
- 6.1.6 Nessuna ricerca può essere iniziata da un CT italiano direttamente su un Registro, CD o BSC nazionale o internazionale. Tale ricerca deve obbligatoriamente avvenire attraverso l'IBMDR.
- 6.1.7 È cura del CT fornire al paziente spiegazioni sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni di usare donatori e/o SCO non familiari, sulle procedure della ricerca e sugli impegni economici che ne derivano.
- 6.1.8 È compito del CT ottenere dal paziente il consenso, informato per iscritto, per avviare la ricerca di donatore compatibile non familiare e/o unità di sangue cordonale - **Form CT302** -.
- 6.1.9 È fatto obbligo al CT di seguire la ricerca e concorrere al suo rapido svolgimento rispondendo alle richieste nei tempi stabiliti, utilizzando i modelli di trasmissione (form) e/o dispositivi informatici designati dall'IBMDR.

6.1.10 Il CT, eseguito un trapianto da non familiare, deve aggiornare l'archivio dell'EBMT sullo stato di salute del paziente alle scadenze e nelle modalità stabilite, con l'obiettivo di rispondere al debito informativo definito dalla normativa nazionale (D. Lgs. 191/07, articolo 10).

6.1.11 Tutte le comunicazioni tra il CT e il RR/RI/BSC sono mediate dall'IBMDR.

6.1.12 Tutti i CT debbono provvedere, se accreditati dal GITMO anche per le funzioni proprie dei CP-M, ai prelievi di sangue midollare dei donatori afferenti all'area geografica di loro competenza. Sono esentati da tali funzioni i centri pediatrici non attrezzati ad operare su soggetti adulti.

6.2 LE UNITA' DI RACCOLTA (CP): CARATTERISTICHE E NORME

I CP sono responsabili della procedura di raccolta di CSE/linfociti da donatori compatibili non familiari.

6.2.1 Devono operare in conformità alle procedure tecniche e agli standard operativi dell'IBMDR, WMDA e, fortemente raccomandato, agli standard FACT-JACIE. In particolare i CP devono:

- possedere aree adeguate, destinate alla valutazione del donatore e alla procedura di raccolta;
- possedere una logistica adeguata a garantire al donatore l'immediato accesso a procedure di rianimazione in caso di emergenza clinica;
- essere diretti da un medico che possa documentare almeno un anno di comprovata esperienza nello specifico campo e l'effettuazione o supervisione di almeno 10 procedure di raccolta allogeniche;

inoltre, in collaborazione con RR/CD:

- garantire la tutela del donatore compatibile avviato a donazione;
- collaborare negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell'idoneità a donare (**Form CD104, Form CD108**);
- concorrere alla "Verifica della prescrizione di CSE" - **Form CD107** -.

Le Unità di raccolta di CSE da sangue midollare (CP-M)

6.2.2 I CP-M italiani che possono eseguire prelievi di sangue midollare da un donatore non familiare iscritto all'IBMDR, sono allocati in ospedali pubblici autorizzati ad eseguire trapianti di CSE allogenici.

6.2.3 I requisiti minimi strutturali e tecnologici sono indicati nell'Allegato A dell'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)".

6.2.4 Oltre alla rispondenza al documento sopra citato, il CP-M deve essere accreditato dal GITMO.

6.2.5 L'accreditamento iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dal JACIE e indicata nell'Allegato B dell'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)", ovvero, di almeno 1 raccolta di CSE da sangue midollare (allogenic) nell'ultimo anno.

6.2.6 L'iscrizione dei CP-M all'IBMDR avviene, in accordo con il RR di competenza, con il rilascio del **Form CP222-m** da parte dell'IBMDR.

6.2.7 Per il mantenimento dell'accreditamento viene richiesta l'esecuzione di almeno una raccolta per anno negli ultimi due anni. Il mantenimento dei requisiti, in termini di numerosità di raccolta, è rilevato, con cadenza annuale, dal GITMO tramite procedura all'uopo designata.

6.2.8 La rispondenza alle prescrizioni è rilevata tramite revisione periodica dei **Form TE201-m** dal GITMO.

Le Unità di Raccolta di CSE da sangue periferico (CP-P)

6.2.9 I CP-P che possono eseguire prelievi di CSE da sangue periferico e linfocitoferesi da donatore non familiare iscritto all'IBMDR sono strutture, allocate presso i Servizi Trasfusionali autorizzati ad eseguire procedure aferetiche su donatore. E' possibile che una struttura non allocata presso un Servizio Trasfusionale possa svolgere funzione di CP-P in qualità di articolazione organizzativa funzionale del Servizio Trasfusionale di riferimento, a cui attiene la Responsabilità della procedura di raccolta a fronte di accordi e procedure condivise.

6.2.10 Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate:

- nell'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)";
- negli art. 2 e 3 della Legge n. 219, 21 ottobre 2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati";
- nel D. Lgs. 25 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";
- nell'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui "requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica". Rep. Atti n. 242/CSR del 16 dicembre 2010;
- nel D.M. 2 novembre 2015. "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

6.2.11 L'iscrizione dei CP-P all'IBMDR avviene, in accordo con il RR di competenza, con il rilascio del **Form CP222-p** da parte dell'IBMDR.

6.2.12 L'accreditamento iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dal JACIE, e indicata nell'Allegato B dell'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)" ovvero, l'esecuzione di almeno 10 raccolte di CSE da sangue periferico (allogeneico) nell'ultimo anno. Per il mantenimento

dell'accreditamento viene richiesta l'esecuzione di almeno 10 raccolte per anno negli ultimi due anni.

6.2.13 Il mantenimento dei requisiti, in termini di numerosità di raccolta, è rilevato annualmente da IBMDR tramite procedura all'uopo designata.

6.2.14 La rispondenza alle prescrizioni è rilevata tramite revisione periodica dei **Form TE201-p** dalla SIMTI/SIDEM.

6.3 LE UNITA' DI PROCESSAZIONE (TE): CARATTERISTICHE E NORME

Il TE, per gli ambiti di applicazione di questi standard, è il laboratorio in cui si effettuano attività di lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di cellule staminali emopoietiche e linfociti, come definito all'articolo 3, punto q) del D. Lgs. 6 novembre 2007, n.191 (GU n. 261 del 9-11-2007 - Suppl. Ordinario n.228) e per la finalità di impiego clinico nell'ambito di un programma di trapianto emopoietico - **Form TE444** -.

6.3.1 Il TE opera:

- in conformità ai requisiti previsti dalla normativa vigente, in tema di cellule staminali emopoietiche e linfociti, dagli standard IBMDR, WMDA e, fortemente raccomandato, dagli Standard FACT-JACIE;
- in conformità all'Accordo Stato Regioni Rep. Atti n. 49/CSR del 5 maggio 2021 recante "Revisione dell'Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770/CSR), in attuazione dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)";
- in collaborazione con i poli funzionali della rete IBMDR e ha la responsabilità di garantire la tracciabilità delle CSE e dei linfociti in conformità a quanto stabilito dalla normativa vigente in tema di codifica di cellule e tessuti.

6.3.2 Il TE di riferimento per il CP, opera con le seguenti funzioni:

- esecuzione dei controlli di qualità e di sterilità del prodotto;
- attribuzione del SEC al prodotto di raccolta;
- etichettatura con il codice SEC;
- distribuzione al CT.

7 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI DONATORI (CD)

7.1 E' fortemente raccomandata, pur nel rispetto dell'autonomia organizzativa delle singole regioni, l'istituzione di un numero limitato di CD che concorrono alla composizione della rete, coordinata dal RR di competenza.

7.2 Fatte salve le situazioni preesistenti, il CD di nuova istituzione è allocato presso un Servizio di Medicina Trasfusionale secondo quanto stabilito dall'ASR n. 57 del 29 aprile 2010, e deve:

- a) avere una provata esperienza:
 - nel reclutamento e gestione di donatori,
 - nelle attività di educazione al dono,
 - nei processi di selezione medica,
 - nelle norme di tutela della riservatezza;

- b) avere un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato per le sedute destinate alla raccolta dell'anamnesi, alla visita e al colloquio;
- c) disporre di un medico e di un coordinatore di riferimento per sovrintendere le attività connesse alla funzione del centro;
- d) poter accedere alle seguenti strutture:
 - un laboratorio accreditato e/o certificato secondo la normativa vigente per l'esecuzione dei test relativi ai markers infettivi;
 - un Servizio di Medicina Trasfusionale (ove il CD già non vi corrisponda) autorizzato e accreditato secondo la normativa vigente, per lo svolgimento delle mansioni che rientrano nelle attività trasfusionali, secondo requisiti di legge;
 - un laboratorio di istocompatibilità in possesso dell'accreditamento EFI/ASHI per la tipizzazione HLA di I e II classe in alta risoluzione del donatore UD, che garantisce la validità dei dati genetici rilevati all'atto di iscrizione del donatore o nelle fasi successive di selezione del potenziale donatore;
- e) operare in conformità alle procedure tecniche e agli standard operativi dell'IBMDR, della WMDA ed è raccomandato, ove applicabile, la rispondenza agli standard FACT-JACIE.

7.3 L'identificazione, il possesso ed il mantenimento dei requisiti fissati dall'autorità sanitaria regionale sono demandati al RR di competenza - **Form CD111**-.

7.4 Il CD è l'unico responsabile della congruità ed aggiornamento dei dati anagrafici dei donatori della propria area geografica. Il CD è altresì responsabile della corrispondenza tra il codice IBMDR/GRID del donatore (assegnato in maniera univoca dal software gestionale dei donatori non consanguinei) e l'anagrafica e identità dello stesso. Tali informazioni possono essere visualizzate dal RR di competenza, sulla base di condivise politiche regionali e dopo aver acquisito opportuno consenso da parte del donatore.

7.5 Il CD è responsabile della conservazione dei dati, anche in forma elettronica, necessari ad assicurare la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa, in tutte le sue fasi per un periodo minimo di trenta anni dopo l'uso clinico, o per dieci anni a partire dal momento in cui il donatore perde le condizioni per il mantenimento dell'iscrizione al Registro.

7.6 Il CD è il solo titolare del trasferimento e dell'aggiornamento delle informazioni genetiche al file nazionale.

7.7 Il trattamento dei dati anagrafici ed eventualmente di quelli genetici deve avvenire con un sistema informatico, all'uopo designato dall'IBMDR, rispondente ai requisiti elencati ai paragrafi 4.17, 4.18 e 4.20.

7.8 Tutte le iniziative volte al raggiungimento delle finalità indicate al paragrafo 5.8 (mantenimento e/o ampliamento del patrimonio di donatori regionali) sono concordate con il proprio RR.

7.9 Tutte le comunicazioni tra il CD e l'IBMDR sono mediate dal RR.

8 CARATTERISTICHE E NORME PER I POLI DI RECLUTAMENTO (PR)

8.1 Nel rispetto della propria autonomia organizzativa i RR possono identificare in sinergia con i CD strutture che svolgono funzioni di PR - **Form PR111**. Il numero di PR identificati è stabilito dal RR sulla

base di criteri e di fabbisogno territoriale al fine di favorire l'accesso dei cittadini ai programmi di reclutamento.

8.2 Il PR, i cui requisiti e funzioni sono disciplinati dall'ASR n. 57 del 29 aprile 2010, opera in conformità alle procedure tecniche e standard operativi dell'IBMDR e WMDA e sotto la supervisione del CD a cui afferisce. Deve possedere i seguenti requisiti:

- fatte salve le situazioni preesistenti, essere allocato presso un Servizio di Medicina Trasfusionale;
- avere una provata esperienza nel reclutamento e gestione di donatori volontari, nelle attività di educazione al dono, nei processi di selezione medica, nelle norme di tutela della riservatezza;
- avere un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato per la raccolta dell'anamnesi, la visita e il colloquio.

8.3 Il PR deve operare secondo le disposizioni tecniche del CD referente o del RR e dovrebbe essere sottoposto a periodica verifica della conformità operativa da parte degli stessi.

8.4 Il RR e il CD referente possono affidare al PR, una o tutte le seguenti funzioni:

- a) reclutamento dei donatori;
 - valutazione dell'idoneità;
 - identificazione del donatore;
 - prelievo ematico.
- b) invio campione per test di compatibilità finale (solo se il PR è ubicato in un Servizio Trasfusionale).

9 LE BANCHE DI SANGUE CORDONALE (BSC): CARATTERISTICHE E NORME PER

9.1 Le BSC che possono fornire CSE da SCO a scopo di trapianto allogenico a fine solidaristico - **Form SCO111** -, operano in conformità:

- al Decreto 2 novembre 2015 recante: *“Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”*;
- al D. Lgs. 6 novembre 2007, n. 191 recante *“Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di 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”*;
- al Decreto 18 novembre 2009 recante *“Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale”*;
- all'ASR del 29 ottobre 2009, n. 184 recante *“Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale”*;
- al D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 16. recante *“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”*.
- all'ASR del 20 aprile 2011 n. 75 recante *“Linee guida per l'accreditamento delle banche di sangue da cordone ombelicale”*;
- alle normative vigenti in ambito nazionale ed europeo.

9.2 Le BSC debbono operare in conformità agli standard IBMDR, WMDA, e, fortemente raccomandato, agli standard FACT-Netcord.

- 9.3 La BSC deve possedere adeguati collegamenti telematici in grado di facilitare le ricerche. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet ed i sistemi informatici all'uopo predisposti dall'IBMDR.
- 9.4 La BSC deve disporre di un sistema informativo finalizzato alla raccolta, elaborazione ed archiviazione dei dati di attività della Banca stessa.
- 9.5 Il sistema informativo utilizzato dalla BSC deve garantire la totale tracciabilità del percorso delle SCO e la trasmissione delle necessarie informazioni all'IBMDR con le procedure e le modalità dallo stesso definite.
- 9.6 Le comunicazioni fra le parti interessate (BSC, CT e IBMDR) debbono avvenire per iscritto e sono regolate dalla modulistica (form ed allegati) e/o dai dispositivi informatici designati dall'IBMDR.
- 9.7 La BSC ha il compito e la responsabilità di:
- aggiornare i dati relativi alle SCO bancate destinate al circuito trapiantologico da non familiare;
 - inviare all'IBMDR i dati relativi alle SCO bancate alle scadenze stabilite e secondo il protocollo di trasmissione dati previsto;
 - avvalersi di un Laboratorio di Istocompatibilità certificato EFI o ASHI per la tipizzazione HLA dell'unità, sia per il suo inserimento in archivio, sia nel corso delle successive procedure di ricerca;
 - essere in grado di organizzare la spedizione di un campione biologico (ove disponibile) relativo alla SCO selezionata, su specifica richiesta del CT;
 - essere in grado di organizzare la spedizione di un campione siero materno (ove disponibile) della SCO selezionata, su specifica richiesta del CT;
 - organizzare e coordinare, insieme con il corriere identificato per il trasporto, la preparazione, il confezionamento e la spedizione della SCO al CT.

10 LABORATORI DI ISTOCOMPATIBILITA': CARATTERISTICHE

10.1 Il laboratorio di Istocompatibilità deve:

- operare in conformità alle procedure tecniche e standard operativi dell'IBMDR, della WMDA e secondo le disposizioni tecniche dei poli funzionali della rete IBMDR e/o Centri Trapianto UD.
- essere accreditato da Società Internazionali, quali l'EFI e/o l'ASHI, per Haematopoietic Stem Cell Transplantation (Donor Registry, Related/Unrelated donor Typing, Cord Blood) per la tipizzazione HLA di I e II classe in alta risoluzione ed eseguire e superare i pertinenti controlli di qualità nazionali o internazionali.

10.2 Il laboratorio di Istocompatibilità di riferimento per i Registri Regionali, Banche di sangue cordonale e Centri Trapianti, svolge le funzioni di seguito descritte:

a) Tipizzazione HLA a supporto dei poli funzionali della rete IBMDR:

- del potenziale donatore adulto per iscrizione nel database IBMDR;
- dell'unità SCO e della mamma donatrice per esposizione nella rete ITCBN;
- del donatore adulto o dell'unità SCO a seguito di specifica richiesta di ampliamento o approfondimento indagini HLA per alcuni loci;
- dell'unità SCO per confermarne l'identità e la precedente tipizzazione prima del rilascio a scopo infusione;
- del donatore adulto in seguito ad approfondimento delle caratteristiche HLA per riqualificazione.

b) Tipizzazione HLA a supporto dei Centri Trapianto:

- del paziente ematologico e loro familiari;
- del paziente ematologico da avviare alla ricerca di donatore non familiare;
- dei donatori non familiari selezionati per test di compatibilità finale e, se richiesto, dei geni KIR;
- delle unità di sangue cordonale acquisite per trapianto.

Può essere di riferimento anche per:

- analisi dello studio familiare e del fenotipo/genotipo dei pazienti ematologici avviati alla ricerca UD;
- valutare il livello di compatibilità donatore/ricevente;
- valutare lo stato di pre-sensibilizzazione verso molecole allogeniche HLA e non di un potenziale donatore (DSA: donor-specific antibodies);
- valutazione del chimerismo post-trapianto.

10.3 Per l'inserimento o aggiornamento dei dati di tipizzazione HLA nell'archivio nazionale dell'IBMDR, il laboratorio di Istocompatibilità deve utilizzare i dispositivi informatici all'uso designati.

11 IL RECLUTAMENTO E ISCRIZIONE DEI DONATORI ADULTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

11.1 Il donatore di CSE:

- è un cittadino maggiorenne che, dichiarata la disponibilità alla donazione volontaria e gratuita di CSE a favore di qualsivoglia paziente del mondo, giudicato idoneo e tipizzato per HLA, è stato iscritto nell'IBMDR. Permane nello stato di potenziale donatore sino alla donazione o al raggiungimento dell'età massima stabilita per la permanenza nell'IBMDR;
- al momento del reclutamento, deve avere un'età inferiore a 36 anni, a meno di soggetti già tipizzati purchè di età inferiore ai 55 anni;
- può iscriversi presso un qualunque polo funzionale della rete IBMDR deputato a questa funzione, attraverso le manifestazioni outdoor o tramite un applicativo web di pre-reclutamento all'uso designato da IBMDR;
- può donare CSE per un massimo di tre volte sia per un paziente consanguineo e/o non consanguineo;
- se ha donato CSE per un familiare non può essere iscritto o se già iscritto, deve essere sospeso, fintanto che il familiare è ancora in vita.

Reclutamento

11.2 Il reclutamento deve essere svolto da personale sanitario strutturato nei poli funzionali della rete IBMDR, specificatamente e adeguatamente formato per le attività di informazione, educazione al dono, sulle norme di tutela della riservatezza e sui criteri di selezione anamnestica dei donatori di CSE. Il percorso formativo di tale personale deve essere formalmente documentato.

11.3 Il personale deve operare in conformità con procedure condivise ed approvate dal Centro Donatori di riferimento identificato, nonché in conformità con la vigente normativa e con gli standard IBMDR.

11.4 L'attività esterna (out door) – **Allegato out door** – di reclutamento e raccolta dei campioni biologici di donatori adulti di CSE tramite prelievo salivare può essere svolta da personale sanitario volontario (medici, infermieri) delle Associazioni di riferimento del settore, purchè specificamente formato e qualificato attraverso la partecipazione ad un percorso formativo, riconosciuto e approvato dalla Regione/provincia autonoma. E' consentito avvalersi del supporto di altro personale sanitario, limitatamente al profilo di biologo, anch'esso adeguatamente formato, per le attività di counselling

pre reclutamento. Il percorso formativo viene organizzato dal Registro regionale, col supporto dei propri Centri Donatori avvalendosi di personale esperto in materia di selezione dei donatori preferibilmente afferente alle strutture di Medicina Trasfusionale.

- 11.5 I CD/PR devono preventivamente notificare al RR di competenza gli eventi outdoor organizzati.
- 11.6 Il proselitismo deve portare al reclutamento di soggetti che, pur consapevoli dei rischi connessi, perseguono l'intenzione di donare CSE e rilasciano, a tal fine e per iscritto, il consenso all'iscrizione al registro italiano in previsione di una possibile futura donazione ed al trattamento dei loro dati personali (anagrafici e genetici).
- 11.7 Al candidato donatore, prima che rilasci il consenso, debbono essere fornite spiegazioni, tramite colloquio diretto, sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni che portano a selezionare donatori non familiari, sul procedimento della donazione di CSE **Allegato A** e sui rischi connessi **Allegato H**.
- 11.8 Il donatore, nel compilare il questionario anamnestico pre-iscrizione, **Allegato B1**, deve dichiarare di aver preso visione del comunicato informativo sulle malattie trasmissibili con la donazione, **Allegato C**, e acconsentire, in via preliminare, all'esecuzione, nelle fasi successive, di esami atti ad accertare una eventuale infezione da HIV e/o un eventuale stato di portatore di infezioni trasmissibili con il sangue o con le CSE.
- 11.9 Il questionario anamnestico pre-iscrizione può essere somministrato e sottoscritto anche da personale sanitario non medico (infermieri, biologi), purché specificamente formato. Il giudizio finale di idoneità è di pertinenza del personale medico e può essere anche successivo al prelievo per l'iscrizione.
- 11.10 Accertata l'identità del soggetto, il donatore sottoscrive il "Consenso iniziale del donatore" - Form CD101 - attestando così che ha ricevuto tutte le necessarie informazioni riguardanti:
- la finalità della sua iscrizione all'IBMDR;
 - l'alto contenuto morale del suo atto;
 - l'importanza che la donazione sia mantenuta anonima, volontaria e non retribuita
 - la durata della sua iscrizione fino al compimento del 55° anno di età.
- 11.11 Le documentazioni firmate dai donatori debbono essere conservate, presso la struttura che ha provveduto all'iscrizione, secondo le disposizioni di legge, ed essere disponibili per la visione da parte di chi può esercitare il diritto di accesso.
- 11.12 I criteri di idoneità sono quelli vigenti previsti dalla normativa trasfusionale e dalla normativa su cellule e tessuti, in riferimento ai criteri di esclusione permanenti. Per particolari e specifiche condizioni cliniche, qualora non ricomprese nei criteri di esclusione di cui sopra possono essere di ausilio per la valutazione di idoneità le specifiche raccomandazioni formulate dalla WMDA.
- 11.13 Le caratteristiche richieste dalla relativa normativa vigente, in materia di attività trasfusionali e di tessuti e cellule, sono riassunte nell' **Allegato G**.
- 11.14 Per la valutazione dell'idoneità del potenziale donatore al reclutamento si applicano le disposizioni previste dall'**Allegato G – iscr.** Per quanto riguarda i criteri di esclusione temporanea, previsti per i donatori di sangue dalla normativa vigente a tutela del paziente, questi non sono sempre applicabili in fase di reclutamento in relazione al fatto che il periodo di sospensione è generalmente superato

dall'intervallo di tempo che intercorre tra il reclutamento del donatore e la sua selezione per la donazione. Diversamente gli stessi criteri di esclusione temporanea vanno invece tenuti in considerazione in stretta prossimità della donazione. Nessuna deroga è consentita al criterio di idoneità riguardante la tutela del donatore.

- 11.15 Le donne in stato di gravidanza che fanno richiesta di divenire potenziali donatrici, non possono essere sottoposte ad alcun prelievo finalizzato all'iscrizione all'IBMDR per tutto il periodo di sospensione previsto dalla normativa vigente.
- 11.16 Il donatore deve essere esente da alterazioni fisiche o psichiche che siano di impedimento alla donazione.
- 11.17 Al donatore può essere prelevato materiale biologico (sangue, saliva o tampone buccale) per la tipizzazione tessutale, solo dopo l'acquisizione del consenso e dell'anamnesi.
- 11.18 Il prelievo deve essere effettuato presso un PR o un CD. E' tuttavia possibile effettuare prelievi anche in strutture non sanitarie (es: manifestazioni in piazza) purchè siano presenti e documentati presidi sanitari necessari per intervenire in caso di reazioni avverse, a fronte di un accordo formale con il CD di riferimento.
- 11.19 Il prelievo venoso può essere effettuato da personale sanitario (infermiere o medico) o da dirigenti biologi in servizio presso strutture del SSN con adeguato percorso formativo e competenze tecnico-pratiche acquisite e certificate. Il prelievo salivare e/o tampone buccale sono generalmente effettuati dal donatore reclutato adeguatamente istruito dal personale preposto; in questo caso non si richiede la presenza di presidi sanitari specifici per il trattamento di reazioni indesiderate.

Caratterizzazione

- 11.20 La caratterizzazione HLA del soggetto reclutato deve essere effettuata dal laboratorio di Istocompatibilità identificato dal CD in conformità alla normativa vigente, nonché ai presenti standard nazionali ed internazionali (WMDA e EFI/ASHI).
- 11.21 Il donatore reclutato è tipizzato per le caratteristiche HLA-A,B,C, DRB1, DQB1 e DPB1 – (con metodiche di biologia molecolare a risoluzione medio/alta– 2 campi – con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con i G/P e eventuale indicazione di ambiguità rare).
- 11.22 I donatori che richiedono iscrizione e sono già tipizzati da altro laboratorio EFI/ASHI certificato:
- se di età inferiore ai 36 anni verranno inseriti in archivio purchè la caratterizzazione HLA sia conforme allo standard vigente;
 - se di età superiore potranno essere inseriti anche con caratterizzazione HLA parziale.
- 11.23 Le indagini sui gruppi sanguigni debbono comprendere la determinazione del fenotipo ABO e fattore Rh. Le indagini devono essere effettuate con tecnica idonea e nel rispetto delle buone pratiche di laboratorio e deve essere assicurato un accurato programma di controlli di qualità. Se ne raccomanda l'esecuzione all'atto dell'iscrizione.
- 11.24 Si raccomanda la ricerca degli anticorpi anti CMV (IgG) all'atto dell'iscrizione del donatore.

Inserimento nell'archivio nazionale

11.25 L’inserimento dei dati genetici, anagrafici, peso, numero di gravidanze (se donatrice) e numero di trasfusioni, nell’archivio nazionale dell’IBMDR porta a compimento l’iscrizione del donatore, che in tale modo sarà a disposizione dei pazienti nazionali ed internazionali in ricerca.

11.26 I dati anagrafici sono inseriti dai Poli funzionali della rete (poli funzionali o CD/PR), utilizzando i sistemi gestionali predisposti dall’IBMDR, entro 7 giorni lavorativi dalla sottoscrizione del consenso informato.

11.27 I dati di tipizzazione HLA sono inseriti dai Poli funzionali della rete, utilizzando i sistemi gestionali predisposti dall’IBMDR, entro 60 giorni lavorativi dalla sottoscrizione del consenso informato.

12 IL RICHIAMO DEL DONATORE CSE PER VERIFICA DELLA COMPATIBILITA’

12.1 Il donatore iscritto può essere richiamato, successivamente all’iscrizione, per la verifica della compatibilità con un qualsiasi paziente in ricerca sia esso nazionale che internazionale.

12.2 Il donatore, informato sulle motivazioni del richiamo, deve confermare la propria disponibilità - **Form CD102** - prima di essere sottoposto ad un ulteriore prelievo di sangue per l’esecuzione dei successivi test di compatibilità.

12.3 Il personale sanitario del CD è tenuto ad accertare la corretta associazione del dato anagrafico con il codice IBMDR/GRID e l’identità del donatore prima di ogni prelievo di campioni biologici dallo stesso.

12.4 Il CD verifica sempre che il donatore soddisfi i requisiti richiesti dalla normativa e riportati nell’**Allegato G** (n.b.: accertare, sempre, un eventuale stato di gravidanza). Eventuali deroghe alle condizioni di inidoneità temporanee previste a tutela del paziente devono essere comunicate al CT.

12.5 L’eventuale condizione di irreperibilità o indisponibilità del donatore deve essere segnalata all’IBMDR entro 20 giorni dalla data di selezione.

12.6 Le indagini sui gruppi sanguigni debbono comprendere la determinazione del fenotipo ABO e del fattore Rh e debbono essere eseguite presso un ST.

12.7 La prestazione richiesta sul donatore, dichiarato temporaneamente indisponibile o irreperibile, non deve essere erogata in tempi successivi. Qualora permanga la validità della richiesta, l’IBMDR procederà ad una ulteriore comunicazione.

12.8 Il donatore HLA-AB compatibile selezionato per la tipizzazione HLA-DRB1 L.R. deve essere tipizzato dal CD con tecniche di biologia molecolare a bassa risoluzione – 1 campo.

12.9 Quando il donatore HLA-ABDR compatibile viene selezionato per “Tipizzazione genomica”, il CD, su un campione di sangue fresco, deve fornire:

- la tipizzazione molecolare ad alta risoluzione – 2 campi - per il locus HLA-DRB1 con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P;
- l’indagine HLA di ulteriori loci, se richiesti (vedasi paragrafo 18.14.4).

e dovrà riportare le seguenti informazioni:

- il peso del donatore;
- il numero di gravidanze a termine/interruzioni di gravidanza della donatrice;
- il numero di trasfusioni omologhe del donatore.

12.10 Su specifica richiesta del CT, il CD effettua uno o più dei seguenti gruppi di prestazioni su un campione di sangue fresco del donatore HLA compatibile, dopo averne verificato l'eleggibilità – **Allegato B1** punti a/b/c o **Allegato B2** punti d/e- ed acquisito nuovo consenso informato:

a) “Tipizzazione genomica”:

- l'indagine HLA di ulteriori loci (vedasi paragrafo 18.14.4);
- la determinazione del fenotipo ABO e fattore Rh (per l'estero solo su richiesta);
- l'accertamento della situazione immunologica per il CMV, IgG e IgM, (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG e comunque per l'estero solo su richiesta);

b) “Test dei marcatori infettivologici”: sierodiagnosi per la sifilide, anti-HCV, HbsAg, anti-HIV1/2, anti-CMV IgG e IgM (richiedibile se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG);

c) “Dati aggiuntivi”: quali determinazione del fenotipo ABO e fattore Rh e/o anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG) o anti-EBV;

d) “Invio campione”: invio campioni di sangue al laboratorio HLA del Centro Trapianti per l'esecuzione dei “Test di compatibilità finale”. Il CD deve inoltre:

- fornire dettagliate informazioni riguardo la procedura di donazione (**Allegato A-TC**);
- riacquisire la disponibilità del donatore per tipologia di donazione (CSE midollari, PBSC o entrambe);
- effettuare la ricerca dei marker infettivologici sul donatore: sierodiagnosi per la sifilide, anti-HCV, HbsAg, anti-HIV1/2, anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG), e la determinazione del fenotipo ABO e fattore Rh (se non già effettuato);
- ottenere/aggiornare i seguenti dati aggiuntivi del donatore: peso, numero di eventuali trasfusioni omologhe e numero di eventuali gravidanze a termine/interruzioni di gravidanza (nelle donatrici);
- eseguire emocromo, ferritinemia e omocisteinemia;
- valutare l'adeguatezza degli accessi venosi periferici per prelievi in aferesi di particolare impegno e durata (in caso di accessi non adeguati, il CT dovrà esserne informato) – fortemente raccomandato – **Allegato B2**;
- spedire i campioni ematici secondo le modalità di seguito indicate.

Se, al momento della spedizione, l'esito delle indagini per i marcatori infettivologici non è ancora disponibile, è compito del CD trasmettere, il più presto possibile, i risultati di tali esami all'IBMDR.

e) “Test di compatibilità finale”. Al CD, in via eccezionale, può essere richiesta l'esecuzione dei test di compatibilità finale; in tal caso deve fornire i risultati della tipizzazione ai loci HLA-ABC DRB1/3/4/5 DQA1 DQB1 (se non diversamente richiesto dal Centro Trapianti) eseguita con tecniche di biologia molecolare – 2 campi con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P. La tipizzazione definita in alta risoluzione deve prevedere l'esclusione degli alleli Null. Il risultato dovrà pervenire all'IBMDR entro 15 giorni di calendario, periodo oltre il quale la prestazione non sarà più fatturabile. Se la richiesta ricade all'interno di una procedura “Fast-track” i risultati dovranno essere resi disponibili entro l'inizio del condizionamento del paziente o, in caso di crioconservazione, entro l'inizio della mobilitazione del donatore.

Il CD dovrà inoltre fornire le seguenti informazioni:

- peso del donatore;
- il numero di eventuali gravidanze a termine/interruzioni di gravidanza della donatrice;
- il numero di eventuali trasfusioni omologhe del donatore.

12.11 Le prestazioni di cui ai paragrafi 12.8, 12.9, 12.10 devono essere effettuati entro 30 gg. dal ricevimento della richiesta. Trascorso tale intervallo di tempo, in assenza di risposta, la richiesta decade e pertanto non è più fatturabile.

12.12 In caso di indicazione di cancellazione della tipizzazione HLA, il CD dovrà far pervenire i risultati entro 30 giorni dalla richiesta di cancellazione e comunque entro le tempistiche sopra definite.

12.13 Se il CD invia i campioni dopo che è stata notificata la cancellazione della richiesta da parte del CT, la prestazione non è fatturabile.

12.14 Eseguiti i test di compatibilità finali, il donatore può essere dal CT:

- rilasciato;
- riservato per 90 giorni;
- richiamato per “*Health and Availability check*” (HAC) – livello 1 - al termine dei primi 90 giorni di riserva;
- richiamato per “*Health and Availability check*”(HAC) – livello 2 – quale back-up di altro donatore reclutato per donazione;
- selezionato per donazione.

12.15 Il CD, ricevuta la richiesta di HAC – Livello 1, deve contattare il donatore (anche in remoto, es: per via telefonica o piattaforma virtuale) e verificare:

- se il donatore conferma la propria disponibilità alla donazione nell’eventualità venisse ricontattato;
- se il donatore corrisponde ai requisiti di eleggibilità alla donazione di CSE – **Allegato B2**;
- eventuali assenze programmate nei successivi 90 giorni;
- sorgente di CSE a cui il donatore conferma di essere disponibile.

12.16 Il CD, ricevuta la richiesta di HAC – Livello 2, deve convocare il donatore presso il CD e, oltre a quanto già previsto al punto 12.15:

- informare il donatore che è stato selezionato quale back-up e potrebbe essere richiamato per donazione CSE;
- eseguire un esame obiettivo accurato, al fine di evidenziare eventuali condizioni, che potrebbero escluderlo dalla donazione di CSE;
- rivalutare gli accessi venosi del donatore.

12.17 L’esito della prestazione HAC deve pervenire entro 15 giorni di calendario dalla richiesta del CT. Oltre tale tempistica la prestazione non è più fatturabile.

12.18 Il donatore richiesto dal CT rimarrà selezionato per il paziente:

- per il tempo necessario all’espletamento delle prestazioni richieste;
- per 15 giorni di calendario se risultato potenzialmente compatibile dopo i risultati della tipizzazione genomica;
- per 40 giorni dalla data di ricevimento dei campioni da parte del laboratorio del CT;
- per 90 giorni dall’esecuzione dell’HAC.

12.19 Tutti i dati aggiuntivi del donatore richiamato (tipologia di donazione, gruppo sanguigno, numero trasfusioni/gravidanze e peso), i risultati della tipizzazione genomica, dei markers infettivologici e/o

eventuali inidoneità e indisponibilità dei donatori richiamati debbono essere inseriti o aggiornati nel software gestionale dell'IBMDR.

12. 20 E' cura del CD informare il donatore sul suo stato di selezione (persistente o decaduta compatibilità) sulla base:

- dei risultati delle indagini genetiche esperite (vedasi paragrafi 12.8, 12.9, 12.10) esaminati alla luce degli standard minimi di compatibilità;
- della indicazione riportata nel **Form CT307-don**;
- del mancato ricevimento entro i termini previsti dei risultati del Test di compatibilità finale
- delle indicazioni del CT in relazione all'esito dell'HAC.

13 IL RICHIAMO DEL DONATORE CSE PER PRIMA DONAZIONE

Un donatore ritenuto compatibile può essere richiamato per una prima donazione di CSE da sangue midollare o periferico dopo stimolazione con fattore di crescita.

I riferimenti legislativi e gli indirizzi operativi della procedura di donazione sono rappresentati da:

- il D. Lgs. 25 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”*.
- l'accordo fra Ministro della Salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano *in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE”* (Repertorio Atti della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 1770 del 10 luglio 2003),
- le *“Raccomandazioni SIMTI-GITMO per la gestione della donazione di cellule staminali emopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico”*, Edizione 2011;
- il D.M. 2 novembre 2015. *“Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”*;
- la procedura operativa *“Gestione del donatore di CSE allogeniche periferiche non mobilizzante”* approvato da GITMO, IBMDR, CNT, CNS, SIMTI e SIDEM.

Programmazione del work-up e procedura di donazione

13.1 A seguito della “Prescrizione per la raccolta di CSE”, il CD aggiorna il CT sulla disponibilità del donatore entro 7 giorni dalla richiesta. Se il donatore ha riconfermato l'intenzione a donare, il CD compila, insieme con i CP (preferibilmente identificati in area vicinore al donatore), la “Verifica della prescrizione di CSE” - **Form CD107** - per la tipologia di CSE concordata con donatore e CT. L'eventuale diniego del donatore a procedere deve essere tempestivamente notificato al CT e all'IBMDR mediante il **Form CD108** -.

13.2 Il work-up pre-donazione deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione, così come l'invio dei campioni pre-trapianto, salvo diverse indicazioni da parte del CT.

Valutazione medica e di idoneità alla donazione

13.3 La valutazione medica e di idoneità alla donazione deve essere eseguita da un team di medici identificati dal CD, con esperienza in medicina trasfusionale e in donazione di CSE midollari/periferiche, diverso da quello che ha in cura il paziente.

a) Valutazione medica

13.3.1 Il CD ha la primaria responsabilità della tutela del donatore, della valutazione della sua idoneità alla donazione e dell'individuazione di eventuali patologie che potrebbero essere trasmesse con l'infusione di CSE - **Allegato B2**. E' pertanto necessaria un'accurata anamnesi personale e familiare.

13.3.2 Il volontario oltre alla rispondenza ai requisiti previsti dalla normativa per la donazione di sangue e la donazione di cellule e tessuti, per poter adire alla donazione di CSE da sangue periferico, deve:

- non essere in trattamento con litio;
- non presentare splenomegalia;
- non presentare in anamnesi personale episodi di trombosi arteriose o venose;
- non presentare in anamnesi episodi di irite o episclerite;
- non essere portatore di trait drepanocitico;
- avere accessi venosi periferici adatti a prelievi in aferesi di particolare impegno e durata.

L'assunzione di farmaci antiaggreganti da parte del donatore non costituisce criterio assoluto di esclusione dalla donazione di CSE, ma la decisione deve essere assunta sulla base di una valutazione caso per caso.

13.3.3 Qualora il donatore riferisca/presenti condizioni o comportamenti per i quali non risultino soddisfatti i requisiti di eleggibilità previsti dalla normativa vigente a tutela del paziente, il CD, in accordo con i CP, per particolari situazioni di necessità e per specifiche esigenze cliniche del paziente può adottare la deroga al criterio di idoneità, nel rispetto della massima tutela a protezione della salute del donatore e a fronte di una preventiva accettazione da parte del CT e del consenso informato raccolto dal paziente - **Form CD107-d** -. Quando la deroga al criterio di idoneità riguarda la tutela del donatore, il CD dovrà sottoporre il caso al parere della Commissione SIMTI/SIDEM.

b) Valutazione di idoneità alle procedure di donazione

13.3.4 Il CD, in accordo con i CP, ha la responsabilità di tutelare il donatore e di valutare la sua idoneità ad entrambe le procedure di donazione se necessario richiedendo anche consulenza di esperti esterni.

13.3.5 Il rischio anestesilogico associato alla donazione di CSE midollari deve essere attentamente valutato dall'anestesista sulla base delle classi di rischio stabiliti dalla American Society for Anesthesiology – ASA. Le classi di rischio ASA sono riportate nell'**Allegato F**.

13.3.6 E' sempre necessaria una valutazione degli accessi venosi da parte del CP-P, anche nel caso di CSE midollari a tutela del ricevente (se non idonei, il CT dovrà esserne informato).

13.4 Gli esami clinici, strumentali e diagnostici pre-donazione e relative tempistiche di validità sono descritti nell'**Allegato WU**.

Sessione informativa finale

13.5 La sessione informativa finale - **Allegato WU-cl** - deve essere composta, come minimo, da un rappresentante del CD e/o RR, da un rappresentante dei CP coinvolti, di cui almeno un ematologo ed un trasfusionista, esperti in donazione di CSE.

13.6 Al candidato donatore debbono essere fornite, nell'occasione, dettagliate informazioni circa gli ulteriori esami da eseguire, la tipologia di CSE richiesta dal CT, le modalità di esecuzione della raccolta di CSE, i rischi ad essa connessi e la presunta durata del ricovero o della procedura.

13.7 È fortemente raccomandabile che il medico personale del donatore o altra persona importante per il donatore a sua discrezione, sia presente a questa seduta.

13.8 Al candidato donatore deve essere data assicurazione che egli ha il diritto di ritirare il suo consenso in qualsiasi momento della procedura. Egli dovrà, comunque, essere informato sull'altissimo rischio per la vita del ricevente se quest'ultimo non potrà essere trapiantato una volta avviato il regime di condizionamento.

13.9 In particolare, il candidato donatore dovrà essere informato:

- sulle possibili complicanze correlate alla donazione - **Allegato H** -;
- sul possibile stato depressivo seguente la donazione;
- sul presumibile tempo di impegno;
- sulla possibilità che, in caso di fallita mobilizzazione con il G-CSF/raccolta CSE insufficiente, sia possibile l'utilizzo del Plerixafor come strategia di salvataggio della donazione – **Allegato H-PL** -;
- sulla possibilità che, in caso di impedimento all'effettuazione della raccolta di CSE dalla sorgente programmata, gli venga richiesta una immediata donazione di CSE da sorgente alternativa;
- sul fatto che, in particolari protocolli trapiantologici, il paziente può necessitare di una ulteriore donazione. La richiesta più probabile è rappresentata da cellule mononucleate da sangue periferico (finalizzata a DLI);
- sul fatto che l'atto di donazione è anonimo e che l'identità del donatore non è rivelata al ricevente o alla sua famiglia e viceversa.

13.10 Copie dei documenti e del verbale della sessione informativa dovranno essere conservati presso il CD e CP.

Giudizio finale di eleggibilità/idoneità alla donazione

13.11 I medici del CD e del CP-M e CP-P devono riportare, per iscritto, l'esito della loro valutazione. Qualora il donatore sia idoneo procedono con la compilazione della "Clearance del donatore di CSE" - **Form CD104** – da inviare al CT e all'IBMDR prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente.

13.12 In caso contrario, il CD, in accordo con i CP, deve comunicare l'eventuale giudizio di inidoneità al CT e all'IBMDR - **Form CD108** - e sospendere in via definitiva nel caso di inidoneità permanente, il soggetto dal file dei potenziali donatori attivi. Il CD e CP dovranno anche inviare ad IBMDR una esaustiva relazione, che verrà valutata da una Commissione rappresentata da: IBMDR, CNT, CNS, GITMO, SIMTI e SIDEM.

13.13 Nel caso in cui il donatore non risulti disponibile o idoneo ad entrambe le tipologie di donazione, il CT richiedente deve essere preventivamente avvisato, poiché non sarà possibile fare ricorso alla alternativa modalità di donazione, qualora si rendesse necessario.

13.14 Nel caso in cui il donatore di CSE da sangue periferico non sia disponibile alla donazione da midollo osseo, oppure all'utilizzo del Plerixafor come procedura di salvataggio della donazione, qualora il CT lo ritenga, è consentita la criopreservazione del prodotto in toto.

13.15 Nel caso in cui il donatore di CSE midollari risulti non idoneo o non disponibile alla donazione di CSE da sangue periferico, qualora il CT lo ritenga, è consentita la criopreservazione del prodotto in toto.

Consenso finale

13.16 Il donatore, giudicato idoneo, deve sottoscrivere il “Consenso finale alla donazione di CSE” - **Form CD103** -.

13.17 Il consenso, oltre a richiedere l'intenzione a proseguire nella procedura di raccolta delle CSE, deve indicare l'eventuale disponibilità del soggetto ad ulteriori richieste di donazioni per il medesimo paziente; e, se richiesto dal CT, dovrà essere esteso per la sottoscrizione dell'eventuale disponibilità del donatore:

- a donare campioni biologici aggiuntivi per finalità diverse dal trapianto;
- a partecipare ad un protocollo di trapianto sperimentale;
- alla criopreservazione del prodotto di raccolta in toto, preventivamente autorizzata.

Comunicazioni tra CD, CP e CT

13.18 I CD/CP e CT sono a diretto contatto; copia di ogni comunicazione deve essere inviata per conoscenza all'IBMDR.

13.19 Prima di iniziare il regime di condizionamento del ricevente, il CD, il CP e il CT devono essere d'accordo:

- sulla quantità di CSE prelevabili dal donatore e sottoscrivere la “Verifica della prescrizione di CSE” - **Form CD107** -;
- sulla programmazione della procedura di donazione e sottoscrivere la “Clearance del donatore di CSE” - **Form CD104** -.

13.20 Qualora la cancellazione di richiesta di CSE avvenisse dopo che il donatore si è già sottoposto agli esami clinici e di laboratorio, le prestazioni saranno, comunque, addebitate.

13.21 Qualora un trapianto di CSE dovesse essere posposto (per ricaduta del paziente o altro), il donatore rimarrà selezionato per 90 giorni al termine dei quali rientrerà nel file dei donatori attivi.

Procedura di raccolta CSE (Allegato P-cl)

13.22 La procedura:

- può aver luogo solamente se le condizioni cliniche e la fase di malattia del ricevente, al momento della “Prescrizione di CSE”, non controindicano il trattamento trapiantologico;
- deve avvenire presso il CP coinvolto, che ha partecipato alla sessione informativa finale;
- è auspicabile che avvenga in struttura diversa da quella in cui è ricoverato il ricevente;

- non può iniziare se il corriere incaricato del trasporto non ha fornito per tempo il piano di viaggio - **Form C2** - e non ha notificato il suo arrivo presso il CP.

Raccolta di CSE midollari (**Allegato L**)

13.23 Prima della raccolta di CSE midollari, il donatore deve effettuare una o più autodonazioni, rispettando un intervallo non inferiore a 7 giorni tra la raccolta di una unità autologa e la successiva, in modo che l'ultima unità sia raccolta almeno 7 giorni prima dell'intervento. Le unità di sangue autologo (predeposito) sono correlate al volume di sangue midollare che il CD e il CP-M, nella piena tutela della salute del donatore, hanno concordato di prelevare al soggetto.

13.24 Durante l'espianto e, se necessario, nel post-operatorio, il donatore deve essere trasfuso con le unità di sangue predepositate.

13.25 Le CSE raccolte debbono essere contenute in sacche (almeno due) di materiale plastico a tenuta ermetica.

Mobilizzazione e raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

13.26 La modalità di somministrazione del G-CSF, la valutazione di eventuali effetti collaterali, l'accuratezza dei controlli clinici e raccolta di CSE sono descritti nell'**Allegato R**.

13.26.1 Responsabile della procedura di mobilizzazione e raccolta è il CP-P.

13.26.2 La somministrazione del fattore di crescita deve essere effettuata sotto la responsabilità di un medico esperto (identificato dal CP-P anche al di fuori del Servizio Trasfusionale a fronte di accordi e procedure condivise scritte), che ha cura del controllo e della gestione dei possibili effetti collaterali e delle eventuali complicanze dovute a tale trattamento.

13.26.3 In caso di autosomministrazione del farmaco almeno la prima dose dovrà avvenire presso idonea struttura sanitaria ed il donatore dovrà essere informato sulla procedura da seguire.

13.26.4 Il G-CSF viene somministrato, per via sottocutanea, alla dose massima giornaliera di 10 µg/Kg di peso corporeo del donatore. Ad oggi non ci sono ancora sufficienti dati per raccomandare l'utilizzo in routine del G-CSF biosimilare, tuttavia, se ne riconosce l'utilizzo come appropriato in mancanza di alternativa. In tal caso si raccomanda un attento monitoraggio del donatore per identificare eventuali effetti collaterali riconducibili al biosimilare.

13.26.5 In presenza di gravi reazioni al G-CSF, il trattamento deve essere sospeso e la richiesta di CSE può essere comunque soddisfatta con una raccolta da sangue midollare, se il donatore conferma il consenso ed è idoneo per tale tipologia di donazione.

13.27 In caso di donatore non mobilizzante è consentito l'uso del Plerixafor; la modalità di somministrazione, la gestione del donatore e di eventuali effetti collaterali sono descritti nell'**Allegato R-PL**.

13.27.1 La somministrazione del fattore di crescita deve essere effettuata sotto la responsabilità di un medico esperto (identificato dal CP-P), che ha cura del controllo e della gestione dei possibili effetti collaterali e delle eventuali complicanze dovute a tale trattamento, previa acquisizione del consenso sia del donatore - **Form CD103-PL** -, che del CT - **Form CT302-PL** -.

13.27.2 Il Plerixafor viene somministrato, per via sottocutanea, in dose unica di 0,24 mg/Kg di peso corporeo del donatore nella serata del 5° giorno di trattamento con G-CSF, secondo indicazioni del CP-P. Non è consentita l'autosomministrazione.

13.27.3 A raccolta avvenuta, IBMDR dovrà ricevere i dati relativi sia alla procedura di mobilitazione che di raccolta – **Allegato S2-PL** -.

13.28 Per eseguire la raccolta di PBSC non è consentito, in alcun caso, il posizionamento di un catetere venoso centrale.

Qualificazione biologica del prodotto di raccolta

13.29 La qualificazione biologica dell'unità di CSE raccolta (sia da midollo che da sangue periferico), a carico del CP/CD di provenienza, viene effettuata su campioni di sangue periferico del donatore ottenuti contestualmente alla donazione, prima che la donazione abbia inizio, o nei 7 giorni antecedenti la donazione, secondo le indicazioni della normativa e degli standard vigenti.

13.30 Devono essere eseguiti almeno gli esami previsti dalla normativa vigente, presso laboratori autorizzati all'esecuzione degli esami di qualificazione biologica in conformità alle procedure organizzative interne definite:

- HCV-Ab,
- HBs-Ag,
- Test sierologico per la ricerca combinata di anticorpi anti HIV 1-2 e antigene HIV,
- Sierodiagnosi per la Lue,
- TRI-NAT,
- gruppo ABO, fattore e fenotipo Rh e sistema Kell.

13.31 L'unità di CSE è rilasciabile dal CP al TE con esami di qualificazione biologica del prodotto in corso.

13.32 L'esito degli esami di qualificazione biologica del prodotto - **Form CP104Q** – deve essere reso disponibile al TE prima che l'unità di CSE venga distribuita o, qualora ciò non fosse possibile, in via eccezionale, direttamente al CT prima che l'infusione abbia inizio.

Controlli di qualità del prodotto di raccolta

13.33 L'unità di CSE viene trasferita dal CP al TE competente sulla donazione che provvederà alla attribuzione del SEC, all'esecuzione degli esami colturali ed a dichiarare le caratteristiche della raccolta (parametri di cellularità, volume etc..) attraverso la compilazione del **Form TE201**. L'esito degli esami colturali eseguiti deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

Distribuzione/tracciabilità del prodotto di raccolta

13.34 Il TE provvederà a consegnare l'unità raccolta al corriere incaricato del trasporto unitamente alla documentazione di accompagnamento – **Form TE200, Form TE201 e Form CP104Q** -.

13.35 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere il **Form TE201** opportunamente compilato per le parti di competenza, all'IBMDR, e al CD. Sarà cura del CD trasmettere la documentazione sia al CP che al TE.

Monitoraggio della qualità dei prodotti di raccolta

13.36 La rispondenza della raccolta ai requisiti minimi di qualità è valutata dalle Commissioni GITMO MUD e SIMTI/SIDEM, ciascuna per le proprie competenze, sulla base dei dati riportati nei **Form TE201** e/o altra modulistica IBMDR.

14 IL RICHIAMO DEL DONATORE CSE PER ULTERIORE DONAZIONE

14.1 I riferimenti legislativi e gli indirizzi operativi della procedura di donazione di CSE e linfociti sono descritti nel capitolo 15.

14.2 Il donatore di CSE può essere richiamato, unicamente in favore dello stesso paziente per cui ha già donato, ad ulteriore donazione di linfociti in caso di recidiva, o di CSE da sangue periferico/sangue midollare in caso di non attecchimento e poor graft function.

14.3 In caso di fallimento del primo trapianto e trascorsi da esso almeno 20 giorni, il CT può inviare all'IBMDR un'ulteriore richiesta di donazione attraverso il **Form CT309**, il **Form CT301-r** e un nuovo consenso informato **Form CT302-r/I** del paziente dettagliando:

- la diagnosi del paziente;
- il protocollo seguito nel primo trapianto;
- lo stato clinico attuale del paziente;
- le ragioni che giustificano la richiesta;
- la tipologia di donazione richiesta.

14.4 Tutte le richieste di ulteriore donazione, fatta eccezione per le prime donazioni di linfociti - Tabella IV-, verranno sottoposte a parere della Commissione GITMO MUD.

14.5 Le richieste di terze donazioni di linfociti verranno sottoposte alla Commissione SIMTI/SIDEM e dovranno essere accompagnate dei dati di follow-up del donatore relativi alle precedenti donazioni.

14.6 Nessun contatto diretto tra il CT e il donatore è ammesso.

Tempistiche tra donazioni

14.7 I donatore che ha già donato CSE midollari può donare nuovamente CSE midollari solo se sono trascorsi 6 mesi dalla prima donazione oppure CSE da sangue periferico solo se sono trascorsi almeno 45 giorni (in caso di non attecchimento), 3 mesi (in caso di poor graft function) o 6 mesi (in caso di remissione post recidiva) dalla prima donazione.

14.8 Il donatore che ha donato CSE da sangue periferico può essere ri-sottoposto a stimolazione con fattori di crescita per la raccolta di PBSC solo se sono trascorsi almeno 12 mesi dalla prima donazione; tale donazione è tuttavia consentita dopo 6 mesi in caso di remissione post recidiva solo previa valutazione della Commissione SIMTI/SIDEM. La donazione di CSE midollari è consentita dopo 30 giorni dalla prima donazione.

14.9 Il donatore può essere sottoposto alla prima donazione di linfociti se sono trascorsi almeno 30 giorni dalla donazione di CSE sia da sangue periferico, sia da sangue midollare. L'intervallo minimo tra prima e seconda donazione di linfociti deve essere di 30 giorni; solo nel caso di evento avverso che renda indisponibili i linfociti raccolti con la prima donazione, tale intervallo può essere ridotto a 14 giorni.

14.10 Nel caso la richiesta sia approvata, l'IBMDR informa il CD sulla pervenuta istanza. I Responsabili del CD e CP se ritengono che:

- il donatore non sia completamente ristabilito dalle sequele della prima donazione;
 - sussistano motivazioni volte alla tutela dello stesso tali da sconsigliare ulteriori approcci;
- oppure se il donatore ha già espresso in precedenza un esplicito diniego ad una eventuale ulteriore donazione (**Form CD103 – Form CD106**), comunicano la sospensione della procedura - **Form CD108** - vincolante per l'IBMDR.

14.11 Se i Responsabili del CD e CP ritengono che al donatore possa essere proposta una ulteriore donazione, avviano le procedure di informazione, valutazione medica e di idoneità secondo la tipologia di donazione richiesta.

14.12 Il donatore, informato sulle indicazioni e sui risultati di un secondo trapianto, sulla modalità della seconda donazione, sui rischi ad essa associati, deve essere libero di porre domande in merito, non deve essere sottoposto ad alcuna pressione e deve disporre del tempo sufficiente per maturare la sua decisione nella piena consapevolezza di aver già, ampiamente, risposto alle aspettative del paziente.

Programmazione del work-up del donatore di linfociti

14.13 A seguito della "Prescrizione per una linfocitoaferesi senza stimolazione con fattori di crescita" - **Form CT308-I**, se il donatore ha riconfermato l'intenzione a donare, il CD compila, insieme con il CP-P, la "Verifica della prescrizione" - **Form CD107**. In caso contrario, il CD deve notificare tempestivamente al CT e all'IBMDR l'eventuale ritiro consenso del donatore - **Form CD108**.

14.14 Il work-up pre-donazione deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione così come l'invio dei campioni pre-trapianto, salvo diverse indicazioni da parte del CT.

Valutazione medica e di idoneità alla procedura di donazione di linfociti

14.15 Il CD ha la primaria responsabilità della tutela del donatore, della valutazione della sua idoneità e dell'individuazione di eventuali affezioni che potrebbero essere trasmesse con l'infusione di emocomponente. E' pertanto necessaria un'accurata anamnesi personale e familiare - **Allegato B2** -.

14.16 Qualora il donatore riferisca/presenti condizioni o comportamenti per i quali non risultino soddisfatti i criteri di eleggibilità previsti dalla normativa vigente, il CD, in accordo con il CP può adottare deroga al criterio di idoneità – vedasi paragrafo 13.3.3.

14.17 Il CP-P ha la responsabilità della valutazione degli accessi venosi del donatore.

Esami clinici, strumentali e diagnostici pre-donazione linfociti

14.18 Gli esami clinici, strumentali e diagnostici pre-donazione e relative tempistiche di validità sono descritti nell'**Allegato WU**.

Sessione informativa finale - Allegato WU-cl

14.19 La sessione informativa finale deve essere composta, come minimo, da un rappresentante del CD e/o RR, da un rappresentante del CP-P coinvolto esperti in donazione di CSE.

14.20 Al candidato donatore debbono essere fornite, nell'occasione, dettagliate informazioni circa gli ulteriori esami da eseguire, le modalità di esecuzione della raccolta di linfociti, i rischi ad essa connessi e la presunta durata della procedura e sulla possibilità che parte del prodotto di donazione venga crioconservato in aliquote.

14.21 Copie dei documenti e del verbale della sessione informativa dovranno essere conservati presso il CD e CP.

Giudizio di eleggibilità/idoneità alla donazione di linfociti

14.22 I medici del CD e CP-P devono riportare, per iscritto, l'esito della loro valutazione. Qualora il donatore sia idoneo procedono con la compilazione della "Notifica Clearance del donatore" - **Form CD104** - da inviare al CT e all'IBMDR in tempo utile per l'organizzazione del trasporto e della procedura di infusione al paziente.

14.23 In caso contrario, il CD, in accordo con il CP-P, deve comunicare l'eventuale giudizio di inidoneità al CT e all'IBMDR – **Form CD108**.

Consenso finale

14.24 Il donatore deve esprimere per iscritto il proprio consenso informato alla donazione - **Form CD103-I** -. Se il CT richiede ulteriori campioni biologici per ricerca, il consenso dovrà essere esteso, così come nel caso in cui il prodotto di raccolta venga criopreservato in toto.

Qualificazione biologica del prodotto di raccolta

14.25 Il prodotto di raccolta:

- deve essere oggetto di qualificazione biologica secondo quanto definito nei paragrafi 13.29, 13.30;
- è rilasciabile dal CP al TE, anche prima dell'esito delle indagini di Legge, i cui risultati dovranno essere resi disponibili al TE prima della distribuzione del prodotto – **Form CP104Q** - o, qualora ciò non fosse possibile ed in via eccezionale, direttamente al CT prima che l'infusione abbia inizio.

Controlli di qualità del prodotto di raccolta

14.26 L'unità raccolta viene traferita al TE competente sulla donazione che provvederà all'attribuzione del SEC, all'esecuzione degli esami colturali ed a dichiarare le caratteristiche della raccolta (parametri di cellularità, volume etc..) attraverso la compilazione del **Form TE201**. L'esito degli esami colturali eseguiti deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

Distribuzione/tracciabilità del prodotto di raccolta

14.27 L'unità raccolta verrà distribuita, tracciata e monitorata in analogia a quanto già previsto dagli standard per le unità di CSE (vedasi capitolo 13).

15 IL FOLLOW-UP DEL DONATORE E CONTATTI SUCCESSIVI ALLA DONAZIONE

15.1 Il CD deve consegnare al donatore l'informativa post-donazione – **Allegato A-fu** - ed accertare lo stato di salute del donatore e richiederli di segnalare, per iscritto, le sue sensazioni ed eventuali reclami o lamentele - **Form CD105** e **Form CD106** -.

- 15.2 Il CD/CP deve effettuare i controlli, gli esami e le indagini cliniche successive alla donazione secondo il protocollo “Follow- up del donatore” - **Form CD109** - e deve quindi aggiornare gli appositi campi nel software gestionale dei donatori non familiari.
- 15.3 Qualora il donatore presentasse disturbi o anomalie dovrà essere avviato ad appropriate strutture sanitarie. Se tali condizioni possono avere un impatto sul trapianto del paziente per il quale ha donato, se ne dovrà dare tempestiva comunicazione al CT pertinente.
- 15.4 I contatti dovranno essere continuati sino a che il donatore sarà esente da ogni disturbo.
- 15.5 Se il donatore risulta non più disponibile/idoneo ad una eventuale ulteriore donazione, il CT dovrà essere tempestivamente informato.
- 15.6 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la donazione di CSE/linfociti, che dovessero comparire anche a distanza di tempo, debbono essere notificati dal CD/CP/TE all’IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti. Se l’evento avverso può essere di impatto sul paziente, il CT dovrà esserne tempestivamente informato.
- 15.7 Tali dati, in forma anonima verranno trasmessi al Registro mondiale delle SPEAR gestito dalla WMDA.
- 15.8 Il donatore può essere contattato dal proprio paziente, per il tramite dell’IBMDR - a tutela e garanzia dell’anonimato, solo dopo la sottoscrizione del “Consenso per l’inoltro di comunicazioni al donatore” - **Form CT313** -.
- 15.9 Il paziente può essere contattato dal proprio donatore, per il tramite dell’IBMDR - a tutela e garanzia dell’anonimato, solo dopo la sottoscrizione del “Consenso per l’inoltro di comunicazioni al paziente” - **Form CD110** -.
- 15.10 A garanzia dell’anonimato tra paziente e donatore, il donatore non può aver accesso ad alcuna informazione in merito allo stato di salute del paziente cui ha donato e viceversa.

16 TUTELA E DIRITTI DEL DONATORE DI CSE

- 16.1 Il donatore è libero di ritirarsi in qualsiasi momento, pur reso consapevole delle conseguenze negative sul paziente. Il donatore deve essere edotto che tale decisione, a condizionamento iniziato, espone il candidato ricevente ad altissimo rischio di morte.
- 16.2 In nessun momento del procedimento di ricerca deve essere fatta pressione sul donatore.
- 16.3 Il donatore può essere sottoposto a raccolta di CSE a favore di un unico ricevente non familiare.
- 16.4 La raccolta di CSE è destinata ad un uso immediato. Particolari situazioni del paziente o del donatore possono essere causa di deroga dall’uso immediato. Detta deroga necessita dell’approvazione dell’IBMDR.
- 16.5 A donazione avvenuta, il donatore non può avallare alcun diritto sul prodotto raccolto.
- 16.6 Nel caso in cui il prodotto di raccolta non venga totalmente infuso al paziente, è possibile criopreservare la quota eccedente da utilizzarsi esclusivamente per un eventuale secondo trapianto a favore dello stesso ricevente - **Allegato L-CSE** -.

- 16.7 L'identità del donatore, sia esso italiano od estero, deve essere protetta per garantirne l'anonimato nei confronti del paziente. Tale tutela deve anche impedire a terzi, estranei al processo di ricerca, selezione, raccolta ed impiego delle CSE, di associare il donatore al ricevente e viceversa.
- 16.8 L'identità del donatore deve essere nota soltanto al personale del CD, RR, CP che ha necessità di conoscerla.
- 16.9 Il trattamento con gli strumenti elettronici dei dati anagrafici e genetici del donatore (situati in archivi separati) deve avvenire all'interno di locali protetti e accessibili solamente a personale autorizzato e qualificato del CD e/o RR; l'accesso è, comunque, precluso a qualsiasi persona che abbia un parente o un amico in ricerca attiva.
- 16.10 In tutte le procedure di ricerca o in ogni altra comunicazione fra CD, RR, l'IBMDR, TE e CT, la comunicazione, nei limiti strettamente pertinenti agli obblighi, ai compiti e alle finalità del trattamento, deve avvenire in forma circoscritta. Per forma circoscritta si intende la sostituzione dei dati anagrafici con un codice identificativo e la riassunzione dei dati sanitari in un giudizio di disponibilità o indisponibilità.
- 16.11 I dati relativi alla tipizzazione HLA possono essere trasmessi al donatore nelle modalità previste dagli artt. 15 e ss. Del Regolamento EU n. 2016/679 e non possono essere usati per programmi diversi da quelli per i quali egli ha dato un esplicito consenso.
- 16.12 Il donatore ha il diritto di ricevere i risultati degli esami effettuati durante le diverse fasi di selezione e richiamo, così come un rimborso delle spese sostenute e documentate.
- 16.13 Il donatore iscritto ad IBMDR e trasferitosi in via definitiva all'estero, può continuare ad essere donatore richiedendo il trasferimento, per il tramite del proprio CD, presso il competente Registro internazionale, se esistente, - **Form CD112** -.
- 16.14 Il donatore ha il diritto alla protezione dei propri dati e tutela della riservatezza, tra cui l'anonimato nei confronti del ricevente e relativi familiari ai sensi dell'art. 14 del D. Lgs 191/2007.
- 16.15 La certificazione al datore di lavoro relativa ai prelievi ematici e agli accertamenti di cui al comma 1 art. 5 della Legge 52/2001, alla stregua di quanto stabilito per la donazione, è resa dalle strutture sanitarie che le hanno espletate.
- 16.16 I donatori con rapporto di lavoro dipendente hanno diritto a permessi retribuiti per il tempo occorrente all'espletamento dei seguenti atti:
- prelievo finalizzato all'individuazione dei dati genetici;
 - prelievi necessari all'approfondimento della compatibilità con i pazienti in attesa di trapianto;
 - accertamento dell'idoneità alla donazione, in conformità alla normativa vigente;
 - eventuale somministrazione di fattori di crescita per la mobilitazione delle CSE;
 - controlli di follow-up successivi alla donazione di CSE.
- 16.17 Il donatore ha altresì diritto, ai sensi del comma 2 art. 5 della Legge n.52 a conservare la normale retribuzione per le giornate di ospedalizzazione necessarie alla raccolta di CSE e per quelle successive alla donazione, sino al completo ripristino del suo stato fisico, secondo quanto certificato dall'equipe medica che ha effettuato il prelievo di CSE.

- 16.18 Lo stato di salute del volontario che ha donato CSE deve essere controllato, anche in assenza di particolari disturbi, a cadenze prestabilite (per dieci anni dopo la donazione sia da midollo, che da sangue periferico e per 6 mesi dopo la donazione di linfociti).
- 16.19 Il volontario, che ha donato CSE, dovrebbe astenersi dalla donazione di sangue per un anno.
- 16.20 Nessun onere economico per le prestazioni sanitarie di cui all'art. 5 della Legge n. 52 deve essere imputato al volontario.
- 16.21 La copertura assicurativa per i volontari, nell'ipotesi di infortunio con conseguente invalidità o di morte, correlata ai prelievi ematici, agli accertamenti e alla donazione di CSE è di responsabilità dell'E.O. Ospedali Galliera di Genova.
- 16.22 L'adeguatezza della copertura assicurativa deve essere conforme agli standard internazionali e garantita dai finanziamenti di cui all'art.10, Legge n. 52.

17 L'UNITA' DI SANGUE CORDONALE

La SCO contiene cellule staminali e cellule progenitrici emopoietiche, raccolte dai vasi sanguigni della placenta e dalla vena del cordone ombelicale di una singola placenta. I presenti standard si riferiscono alle unità di sangue cordonale raccolte a fini solidaristici, vale a dire finalizzati al trapianto in un ricevente non familiare e geneticamente distinto dal donatore.

Raccolta

- 17.1 La banca SCO deve predisporre una procedura operativa per la raccolta del sangue cordonale e definire le modalità di trasferimento dell'unità raccolta dal punto nascita alla banca SCO.
- 17.2 Il personale sanitario deputato alla raccolta dell'unità di sangue cordonale deve essere adeguatamente formato attraverso procedure condivise tra il punto nascita e la banca di sangue cordonale. Tali procedure devono assicurare la sterilità e la qualità del prodotto raccolto, non devono avere impatto sulla pratica ostetrica e devono salvaguardare la salute della madre e del neonato.

Consenso

- 17.3 La madre biologica (o entrambi i genitori, ove applicabile, o chi esercita la patria potestà in caso di madre minore) adeguatamente edotta - **Allegato A – sco** - sulle differenti finalità della donazione del sangue cordonale, sulla procedura di raccolta e sui rischi e benefici correlati deve rilasciare, per iscritto e in conformità alla normativa vigente, un consenso informato - **Form SCO101** -:
- alla raccolta e conservazione dell'unità,
 - alla raccolta e conservazione di campioni di sangue e/o di DNA della mamma e dell'unità finalizzata all'esecuzione di test;
 - all'esecuzione di esami atti ad identificare eventuali malattie infettive e genetiche;
 - al rilascio di informazioni anamnestiche personali e familiari al fine di accertare l'idoneità dell'unità;
 - alla eventuale ripetizione di esami sierologici tra sei mesi e un anno dalla raccolta;
 - all'utilizzo dell'unità per trapianto allogenico in un ricevente non consanguineo, nazionale o internazionale

Tale consenso, per una corretta comprensione delle informazioni ivi riportate, non deve essere sottoscritto dalla madre biologica a parto imminente ed in particolare mai durante il travaglio.

Idoneità

17.4 La valutazione delle donatrici/coppie deve essere svolta da personale sanitario qualificato applicando le disposizioni vigenti (D.M. 2 novembre 2015, D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 16 e successivi) – **Allegato G-sco**.

17.5 Al fine di accertare l' idoneità al bancaggio dell' unità è necessario:

- ottenere e documentare – **Allegato B-sco e Allegato C-sco**:
- un' anamnesi della madre, del padre e delle rispettive famiglie, al fine di identificare eventuali alterazioni genetiche, malattie infettive o neoplastiche;
- le informazioni relative alla gravidanza in corso e allo stato di salute del feto;
- eventuali comportamenti a rischio per la trasmissione di malattie infettive;
- eseguire, su un campione di sangue materno raccolto al momento del parto, presso laboratori accreditati dalla regione, la ricerca dei marcatori infettivologici previsti dalla normativa vigente, ovvero:
 - a) HbsAg;
 - b) Anti-HCV;
 - c) Test sierologico per la ricerca combinata di anticorpo anti HIV 1-2 e antigene HIV;
 - d) Sierodiagnosi per la sifilide;
 - e) HIV, HBV, HCV NAT;
 - f) la eventuale ricerca di altri marcatori infettivologici (anche stagionali) se il donatore è a rischio, così come previsto dalla normativa vigente (es: WNV, HTLV1 e 2);

Eventuali positività di impatto sulla salute della madre o del bambino o di entrambi, debbono essere comunicate alla madre donatrice da parte di adeguato personale formato a tal fine.

Se i test di laboratorio fornissero esito positivo o indeterminato, in caso sia stato rilasciato apposito consenso, sarà cura della Banca informare tempestivamente la madre, nel rispetto della privacy e dei codici deontologici, in accordo a procedure interne, in modo assolutamente riservato, e comunicare il destino della donazione fornendo tutte le spiegazioni del caso.

- verificare che le TNC dell' unità al bancaggio siano almeno pari a 160×10^7 oppure comprese tra 120 e 160×10^7 se le CD34+ sono almeno pari a 2×10^6 .

Caratterizzazione

17.6 Se l' unità di sangue cordonale soddisfa i requisiti di idoneità alla conservazione (vedasi paragrafo 17.3) per l' utilizzo a scopo di trapianto di CSE allogenic a fini solidaristici, al momento del bancaggio devono essere definiti i seguenti parametri ed eseguiti i seguenti test:

- determinazione del CMV (IgG/IgM) su un campione di sangue materno raccolto al momento del parto;
- determinazione del volume raccolto e bancato dell' unità;
- conteggio delle cellule nucleate totali raccolte e bancate;
- conteggio neutrofili, linfociti, monociti e piastrine nell' unità criopreservata (facoltativo, ma fortemente raccomandato);

- tipizzazione HLA, eseguita da un laboratorio accreditato ASHI o EFI con tecniche di biologia molecolare in medio/alta risoluzione– 2 campi – ai loci A,B,C e DRB1* con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con i G/P e eventuale indicazione di ambiguità rare:
- fenotipo ABO e Rh completo;
- il conteggio degli eritroblasti;
- numero totale di cellule CD34+;
- vitalità e/o determinazione CD34+ vitali e/o CFU;
- emocoltura (batteri aerobi, anaerobi e funghi).

Inoltre, almeno prima del rilascio dovranno essere disponibili anche i risultati per lo screening delle emoglobinopatie.

Inserimento nell'archivio nazionale

- 17.7 L'inserimento nel database nazionale IBMDR delle unità SCO è possibile solo se queste sono idonee, caratterizzate almeno per il set minimo di indagini da eseguirsi al bancaggio (vedasi paragrafo 19.4) e rispondenti ai requisiti previsti dalla normativa vigente.
- 17.8 L'inserimento/trasmissione dei dati nell'archivio nazionale (la conformità al protocollo EMDIS-CORD è fortemente raccomandata), porta a compimento la registrazione dell'unità che in tale modo sarà a disposizione dei pazienti nazionali ed internazionali in ricerca.

Follow-up del donatore e contatti successivi al rilascio dell'unità

- 17.9 Qualora la madre biologica (o entrambi i genitori, ove applicabile, o chi esercita la patria potestà in caso di madre minore) informi la banca SCO di eventuali variazioni sullo stato di salute del proprio figlio e se tali condizioni possono avere un impatto sul trapianto del paziente che ha ricevuto l'unità SCO implicata, la banca ne dovrà dare tempestiva comunicazione al CT pertinente.
- 17.10 I genitori (o il donatore stesso se non più minore) possono entrare in contatto con il paziente che ha ricevuto l'unità SCO donata, per il tramite dell'IBMDR - a tutela e garanzia dell'anonimato - solo dopo la sottoscrizione del "Consenso per l'inoltro di comunicazioni al paziente" - **Form SCO110** -.
- 17.11 Il paziente può entrare in contatto con i genitori (o il donatore stesso se non più minore), per il tramite dell'IBMDR - a tutela e garanzia dell'anonimato - solo dopo la sottoscrizione del "Consenso per l'inoltro di comunicazioni al donatore" - **Form CT313-sco** -.
- 17.12 A garanzia dell'anonimato tra paziente e donatore, i genitori non possono aver accesso ad alcuna informazione in merito allo stato di salute del paziente cui è stata infusa l'unità SCO donata.

18 PROCEDURE DI RICERCA

Di seguito vengono descritti i requisiti e modalità previsti per la gestione delle procedure di identificazione e selezione dei donatori e unità SCO compatibili da utilizzarsi per il trapianto di CSE.

- 18.1 La ricerca di donatore volontario e/o unità di SCO non familiare è consentita per tutti i pazienti ematologici per i quali il trattamento trapiantologico rappresenta un atto terapeutico di verificata o presumibile efficacia. La Tabella III riporta le patologie e i loro parametri descrittivi in conformità all'indicazione trapiantologica.

- 18.2 Il trapianto da unità di SCO non familiare è regolamentato dalle indicazioni riportate in Tabella III, senza restrizioni sulla fase della malattia.
- 18.3 Il trapianto da doppia unità di SCO non consanguinea è ammesso solo in presenza di protocolli trapiantologici approvati dal pertinente Comitato Etico/ IRB (Institutional Review Board).
- 18.4 Nel caso l'interrogazione preliminare - **Form CT300** /SM - fornisca sufficienti probabilità di reperire un donatore, la ricerca può essere attivata - **Form CT301** – quando sono corrisposti i seguenti requisiti:
- il paziente ha un'età inferiore ai 66 anni se affetto da SAA e EPN; per le altre patologie la ricerca può essere attivata sino al compimento del 75° anno di età – Tabella III;
 - il paziente, eleggibile al trattamento e ragguagliato sui rischi connessi, ha rilasciato un consenso informato - **Form CT302**;
 - il paziente è incluso in una “lista d’attesa” di un CT in possesso dell’accreditamento GITMO per trapianti MUD.
- I CT pediatriche, di norma, possono attivare pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni, mentre i CT adulti pazienti di età superiore ai 18 anni. Eventuali eccezioni devono essere sottoposte ed approvate dalle Direzioni Sanitarie.
- 18.5 Per i pazienti non iscritti al SSN è stato chiaramente stabilito a chi compete la copertura economica della ricerca e del trapianto - **Allegato E-1** -.
- 18.6 Se la patologia, o i suoi parametri descrittivi, non trova corrispondenza nella Tabella III, per attivare la ricerca, è necessaria una preventiva approvazione della Commissione GITMO MUD.
- 18.7 Le comunicazioni tra le parti interessate durante tutte le fasi della ricerca, dall’attivazione alla conclusione, debbono avvenire per iscritto e sono regolate dalla modulistica e dal software gestionale IBMDR.
- 18.8 In tutte le fasi della ricerca le comunicazioni tra CT e RR/CD o BSC sono mediate dall’IBMDR. Solo nel momento della selezione del candidato donatore o SCO per trapianto (Prescrizione per la raccolta di CSE – Prescrizione di CSE da SCO) il CT è posto in diretto contatto con la struttura responsabile della gestione del work up e del prelievo/rilascio delle CSE (CD/CP/TE//BSC). In questa fase copia di ogni comunicazione deve essere inviata, per conoscenza, all’IBMDR e a tutte le strutture coinvolte.
- 18.9 La tipizzazione HLA del paziente, eseguita da un laboratorio accreditato EFI/ASHI, deve scaturire, ove possibile, da uno studio familiare ed essere completa ed esaustiva per le caratteristiche HLA di I e di II classe.
- 18.10 All’attivazione della ricerca - **Form CT301** - la tipizzazione HLA – A, B, C, DRB1 e DQB1 del paziente deve essere eseguita con tecniche di biologia molecolare ad alta risoluzione – due campi con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P. La tipizzazione definita in alta risoluzione deve prevedere l’esclusione degli alleli Null.
- 18.11 La tipizzazione HLA del ricevente deve essere ripetuta al “Test di compatibilità finale”, su un campione di sangue differente da quello finalizzato alla tipizzazione per l’attivazione della ricerca.

18.12 All'attivazione della ricerca è fortemente raccomandato che il CT comunichi all'IBMDR i dati relativi al gruppo ABO/Rh e stato sierologico CMV del paziente.

18.13 La sospensione della ricerca per caratterizzazione genetica errata o per trasferimento del paziente ad altro CT comporta una riformulazione della richiesta di attivazione, ovvero una nuova "Richiesta di attivazione" e un nuovo "Consenso" da parte del paziente.

18.14 Ricerca e selezione del donatore adulto

La ricerca e selezione di donatori adulti compatibili avviene in conformità ai requisiti minimi di compatibilità definiti nel capitolo 19.

18.14.1 Il primo riscontro di ricerca attiva che perviene al CT è un prospetto riassuntivo dei potenziali donatori esistenti e, ove necessario, una proposta di pagamento per la prosecuzione della procedura.

18.14.2 Il CT può richiedere per donazione un donatore risultato compatibile sulla base di un test di conferma eseguito da altro laboratorio HLA, purchè EFI/ASHI accreditato e conforme a quanto previsto dagli standard 19.3. In tal caso il CT può decidere di ripetere i "Test di compatibilità finale" sui campioni pre-trapianto prima che il condizionamento del paziente abbia inizio.

18.14.3 A seguito di specifica richiesta, può essere eseguita la tipizzazione HLA-DRB1 in bassa risoluzione – 1 campo - dei donatori HLA-AB compatibili erogata dal CD.

18.14.4 A specifica richiesta, può essere eseguita una "Tipizzazione genomica" sui donatori HLA-ABDR/DRB1 compatibili. È anche possibile richiedere le tipizzazioni HLA-A/B/C, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1 e DPB1, e/o accertare la situazione immunologica per i marcatori infettivologici.

18.14.5 Il CT, prima della selezione definitiva del donatore per la raccolta di CSE, deve eseguire i "Test di compatibilità finale" per verificare la tipizzazione HLA sia del paziente che del donatore estendendo la tipizzazione in alta risoluzione ai loci DRB3/4/5, DQA1, DPA1 e DPB1 se previsto dai protocolli trapiantologici ed ogni altro eventuale test, finalizzato al trapianto di CSE, che ritiene necessario.

18.14.6 Il CT può inviare una richiesta di reclutamento del donatore, contestualmente al test di verifica della compatibilità finale, nei seguenti casi:

- non disponibilità del donatore richiesto per work-up;
- mancato attecchimento dopo trapianto da donatore familiare o non familiare (non disponibile a seconda donazione) trascorsi almeno 28 giorni e comunque entro due mesi dall'infusione;
- altra urgenza trapiantologica, che dovrà essere documentata.

Le richieste potranno essere processate, solo in presenza:

- del test di conferma del ricevente secondo quanto riportato al 19.7;
- della tipizzazione HLA del donatore ai loci A, B, C e DRB1 eseguita con tecniche di biologia molecolare HR.

I risultati del test di verifica della compatibilità finale del donatore dovranno pervenire all'IBMDR ed al CT prima che il regime di condizionamento del paziente abbia inizio.

- 18.14.7 E' consentito chiedere campioni per "Test di compatibilità finale" di donatori che non siano già tipizzati al locus DRB1* in alta risoluzione. In tal caso si raccomanda che anche il CD esegua contestualmente la tipizzazione al DRB1* in alta risoluzione – 2 campi -.
- 18.14.8 Non sarà possibile dar seguito a richieste di campioni per "Test di compatibilità finale" che:
- comportano un prelievo ematico superiore a 40 mL. (comprensivi dei 10 mL necessari per espletare le indagini dei marcatori infettivologici);
 - dilazionano troppo nel tempo la data di spedizione (oltre i 30 gg. dalla formulazione della richiesta stessa);
 - seguono una spedizione non contestata (p.e. deterioramento, utilizzo di anticoagulante non conforme alla richiesta ecc.) a favore dello stesso paziente e che mirano, evidentemente, al completamento di una non esaustiva precedente indagine genetica.
- 18.14.9 I "Test di compatibilità finale" sono, di norma, eseguiti a cura del laboratorio HLA di riferimento CT sui campioni del donatore. I relativi risultati - **Form CT307-don** - debbono pervenire all'IBMDR ed al CT, entro 40 giorni dalla ricezione dei campioni, tramite software gestionale dedicato. Trascorsi 40 giorni, in assenza di risposta, la prestazione non è più fatturabile.
- 18.14.10 La decisione sulla accettabilità del donatore (di competenza del CT) deve pervenire, tramite l'IBMDR, al CD entro 10 giorni dal ricevimento dei risultati.
- 18.14.11 Il donatore identificato compatibile, ma non ancora selezionabile per donazione di CSE, può essere mantenuto selezionato per un periodo di 90 giorni.
- 18.14.12 Al termine del periodo di riserva del donatore, se il donatore non è già stato rilasciato oppure selezionato per donazione, il CT può:
- estendere la riserva per ulteriori 90 giorni;
 - richiedere "Health and Availability Check" (HAC – Livello 1).
- In assenza di indicazioni scritte da parte del CT, il donatore viene rilasciato per lo specifico paziente e rientra nel file dei donatori attivi.
- 18.14.13 Il CT può richiedere l'HAC1 anche su un donatore non selezionato, compatibile per il paziente, per il quale sia già disponibile il test di conferma.
- 18.14.14 Il CT può richiamare i donatori con tipizzazione confermata e compatibili con un dato paziente, per:
- donazione di CSE – **Form CT308**;
 - "Health and Availability Check" – livello 1;
 - "Health and Availability Check" – livello 2 quale donatore di back-up.
- 18.14.15 Al reclutamento del donatore per donazione CSE, il CT deve comunicare a IBMDR l'eventuale presenza di un donatore di back-up – **Form CT308**.
- 18.14.16 La raccolta di CSE è da intendersi per il solo per uso immediato, eventuale necessità di crioconservazione dovrà essere preventivamente autorizzata - **Form CT308**
- 18.14.17 A seguito della "Prescrizione per la raccolta di CSE", se il donatore è stato riscontrato idoneo e ha riconfermato l'intenzione a donare, il CD invia la "Verifica della prescrizione di CSE" - **Form CD107** - e la "Clearance del donatore di CSE" - **Form CD104** - al CT. In caso contrario invia la "Impossibilità a procedere" - **Form CD108** -.

- 18.14.18 La modulistica, siglata dalle parti competenti, e copia di ogni comunicazione dovranno pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.
- 18.14.19 Il regime di condizionamento del paziente non può iniziare prima di aver ricevuto e accettato la "Clearance del donatore di CSE" - **Form CD104** -.
- 18.14.20 Il CT, prima del condizionamento, deve considerare, in patologie che lo consentano, la possibilità di raccogliere CSE del paziente per un "recupero" autologo da utilizzarsi in caso di non attecchimento dell'allograpianto o mancato ottenimento delle CSE richieste.
- 18.14.21 L'infusione del prodotto di raccolta al paziente, può avvenire in deroga, qualora necessario, senza attendere l'esito degli esami di qualificazione biologica del prodotto.
- 18.14.22 A prodotto ottenuto, il CT che intenda cambiare programma di trapianto è tenuto a comunicarlo alla Commissione GITMO MUD fornendo documentazione scientifica di supporto.
- 18.14.23 Il CT, in caso di criopreservazione della quota eccedente del prodotto di raccolta e non infusa al paziente – **Allegato L-CSE** - è tenuto a darne comunicazione all'IBMDR attraverso le "Caratteristiche delle CSE raccolte" - **Form TE201** -.
- 18.14.24 Il CT deve comunicare a IBMDR, tramite il **Form CT314**, ogni successivo utilizzo delle aliquote criopreservate.

18.15 Ricerca e selezione di unità di sangue cordonale

La ricerca e selezione di unità di sangue cordonale avviene in conformità ai requisiti minimi di compatibilità definiti nel capitolo 19.

- 18.15.1 Al momento della selezione di una unità di SCO, al CT viene inviato un report riassuntivo delle caratteristiche proprie dell'unità identificata - "Unit report".
- 18.15.2 Il report della SCO dovrà contenere i risultati delle indagini eseguite al bancaggio (vedasi paragrafo 19.3 e 19.4) e deve pervenire all'IBMDR entro 3 giorni lavorativi dalla richiesta.
- 18.15.3 Il CT può richiedere alla Banca la "Tipizzazione genomica" della SCO ritenuta compatibile, specificando quali loci indagare e a quale livello di risoluzione.
- 18.15.4 Il risultato della tipizzazione HLA richiesta dovrebbe pervenire all'IBMDR entro 13 giorni di calendario. Trascorsi 20 giorni di calendario ed in assenza di risposta, la prestazione non sarà più fatturabile - **Form SCO307** -.
- 18.15.5 In caso di cancellazione della richiesta da parte del CT, se l'indagine è in corso, i risultati di tipizzazione HLA dovranno comunque pervenire entro i termini di tempo sopra riportati.
- 18.15.6 Le unità SCO acquisiscono lo stato "Required" nel momento in cui il CT richiede informazioni/prestazioni sull'unità.
- 18.15.7 Lo stato "Required" permane per 60 giorni dalla data di esecuzione della prestazione. Trascorsi 60 giorni ed in assenza di ulteriori richieste del CT l'unità viene rilasciata e torna attiva.

- 18.15.8 Le unità SCO “Required” sono visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 18.15.9 Nel caso in cui l’unità selezionata risulti idonea all’uso trapiantologico per il paziente in base alle caratteristiche comunicate dalla BSC, il CT può richiedere che la SCO venga riservata (“Reserved”) in presenza di un dichiarato programma di trapianto.
- 18.15.10 La unità SCO viene mantenuta “Reserved” per un periodo di 60 giorni al termine dei quali, in assenza di richiesta di proroga scritta da parte del CT richiedente, la riserva decade e la SCO rientra nel file delle unità attive. La richiesta di riserva è rinnovabile un’unica volta per altri 60 giorni.
- 18.15.11 Le unità SCO “Reserved” non saranno visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 18.15.12 Il CT può richiedere l’invio di un campione testimone della unità SCO (campione ‘attached’ e/o campione satellite dell’unità e/o campione di DNA di accompagnamento e/o plasma/siero a seconda della disponibilità e a discrezione della BSC) e/o di plasma/siero materno contestualmente all’invio del form di “Prescrizione di CSE da SCO” - **Form CT308** - sco.
- 18.15.13 Una volta ricevuti i campioni richiesti il CT deve inviare i risultati dei test eseguiti.
- 18.15.14 La selezione per trapianto dell’unità SCO, può avvenire inviando all’IBMDR la “Prescrizione di CSE da SCO” - **Form CT308-sco** - e solo dopo la conferma della tipizzazione HLA del paziente – **Form CT307-paz** - da parte del laboratorio di riferimento del CT.
- 18.15.15 A seguito della “Prescrizione di CSE da SCO”, la banca, a conferma dell’accettazione della stessa, invia la “Pianificazione rilascio unità SCO” - **Form SCO107** -.
- 18.15.16 Prima del rilascio, quanto esplicitato nei paragrafi 17.3 Idoneità e 17.4 Caratterizzazione, deve essere già stato effettuato. Inoltre la BSC, deve eseguire:
- i seguenti CQ, su un campione ‘attached’, se disponibile, comprensivi di
 - a) vitalità;
 - b) tipizzazione HLA dell’unità per confermarne l’identità e la precedente tipizzazione (almeno A, B e DRB1* LR) - **Form SCO307** -;
 - c) CFU;
 - d) conteggio delle TNC;
 - e) conteggio delle cellule CD34+ (facoltativo ma fortemente raccomandato);ciascuna banca deve definire i range di accettabilità dei CQ effettuati; tale informazione, insieme alla tecnica utilizzata e alla data di esecuzione dei test, deve essere comunicata al CT.
- In assenza di un campione ‘attached’ la BSC è tenuta a darne comunicazione al richiedente specificando l’eventuale tipo di campione disponibile. Il CQ verrà effettuato se il richiedente conferma l’interesse per l’unità di sangue cordonale.
- f) controllo dell’identità della SCO e conferma abbinamento madre /unità attraverso lo studio della segregazione dell’aplotipo materno o altra metodologia opportunamente definita nelle procedure operative della BSC - **Form SCO307-m** –

- g) verifica finale di tutta la documentazione disponibile relativa all'unità selezionata per trapianto;
 - il follow-up sulla madre e sul bambino, qualora non ancora effettuato secondo le indicazioni della normativa vigente.
- 18.15.17 I CQ, il completamento delle indagini ed il follow-up devono essere programmati dalla BSC in modo tale da poter comunicare i relativi risultati, attraverso il **Form SCO104**, al CT prima del rilascio della SCO (di regola entro 15 gg. dalla richiesta).
- 18.15.18 Se i CQ, fatta esclusione per tipizzazione HLA di conferma e la vitalità, saranno disponibili dopo la data richiesta dal CT per la spedizione della SCO, la BSC ne deve dare immediata comunicazione al CT;
- 18.15.19 I CQ possono non essere ripetuti se già effettuati da meno di 12 mesi o in assenza di materiale. In tal caso è necessario documentare per iscritto l'accettazione a procedere comunque da parte del CT.
- 18.15.20 Se il CT ritiene che la procedura abbia carattere d'urgenza e che quindi non vi sia il tempo di attendere i risultati dei test (esclusa la conferma della tipizzazione HLA della SCO e la conferma dell'identità) dovrà farne richiesta per iscritto, assumendosene la responsabilità e dopo aver sottoposto il paziente a specifico consenso informato.
- 18.15.21 Non è ammesso alcun esame sul bambino dopo l'avvenuta donazione. Tutti i test aggiuntivi eventualmente richiesti dal CT devono essere effettuati su campioni di SCO e/o materni già disponibili presso la BSC.
- 18.15.22 La BSC deve inviare i risultati dei "Controlli di qualità" - **Form SCO104** - non appena disponibili ed in ogni caso prima del rilascio.
- 18.15.23 Se l'unità non risultasse completamente conforme ai requisiti di sicurezza previsti dalla normativa vigente, potrà essere rilasciata in deroga, qualora la procedura trapiantologica rivesta carattere d'urgenza - **Form SCO306** -.
- 18.15.24 Al CT che accetta di ricevere un'unità rilasciata in deroga, verranno posti in carico gli interi costi di procurement dell'unità rilasciata anche se il trapianto non avrà seguito per qualsiasi motivo.
- 18.15.25 In caso di "Impossibilità a procedere con l'invio dell'unità SCO" la BSC invia il **Form SCO108**.
- 18.15.26 Copia di ogni comunicazione, opportunamente firmata dalle parti interessate, dovrà pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.
- 18.15.27 Il regime di condizionamento del paziente non deve iniziare prima di aver ricevuto presso il CT richiedente l'unità SCO selezionata.
- 18.15.28 Prima dell'inizio del regime di condizionamento il laboratorio del CT deve eseguire un test di compatibilità finale (A, B e DRB1* con metodiche di biologia molecolare – 1 campo) utilizzando un segmento associato all'unità. Qualora non vi siano segmenti disponibili, la tipizzazione può essere eseguita o su un campione testimone non attached o dopo lo scongelamento dell'unità - **Form CT307-sco** -.

18.15.29 A trapianto avvenuto, il CT dovrà inoltrare “Follow-up unità di sangue cordonale rilasciata” – **Form SCO201** -.

18.15.30 L'unità SCO, una volta inviata al CT, anche se non utilizzata per il trapianto per inidoneità del ricevente, non può più essere restituita alla BSC. Va comunque comunicato che il trapianto non è stato eseguito e, in caso di mancato utilizzo in via definitiva, l'unità SCO dovrà essere eliminata. Tale comunicazione dovrà essere data all'IBMDR che provvederà ad inoltrarla alla BSC - **Form SCO201** -.

18.16 In qualsiasi momento la procedura di ricerca può essere fermata dal CT richiedente - **Form CT310** -, informando il paziente sul motivo della cancellazione. L'IBMDR è responsabile di comunicare, il più presto possibile, la notifica della cancellazione ai RR e/o BSC e/o ai RI per fermare, per quanto possibile, le ricerche e le indagini in corso di effettuazione.

18.17 Per riattivare una ricerca, è necessario inviare all'IBMDR: **Form CT301-r**, **Form CT302-r** e **Allegato E1** (quest'ultimo, solo nel caso in cui il paziente non risulti iscritto al SSN). In caso di attivazione/riattivazione per fallimento di precedente allotrapianto è necessario sottoporre la richiesta alla Commissione GITMO MUD - **Form CT309-c** -, fatta eccezione per la attivazione/riattivazione finalizzata al solo trapianto da SCO che è sempre consentita.

19 REQUISITI MINIMI DI COMPATIBILITÀ

Donatore adulto

19.1 Secondo gli standard IBMDR, un donatore viene considerato compatibile (“full matched” o 8/8) per un dato paziente quando possiede gli stessi alleli (tipizzazione HLA con tecniche di biologia molecolare – 2 campi) ai loci HLA-ABC e DRB1 con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P. La tipizzazione definita in alta risoluzione deve prevedere l'esclusione degli alleli Null.

19.2 E' consentito selezionare un donatore parzialmente compatibile secondo i seguenti criteri (in ordine di priorità):

- donatore 7/8: la caratteristica genetica diversa può essere a livello allelico/antigenico in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C) oppure in classe II (considerato il locus DRB1);
- donatore 6/8: le caratteristiche genetiche diverse possono essere:
 - a) due differenze alleliche/antigeniche in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C);
 - b) una differenza allelica/antigenica in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C) ed una allelica in II classe (considerato il locus DRB1).

In questi casi, è fortemente raccomandata la compatibilità allelica (2 campi) al locus DQB1 e la ricerca degli anticorpi anti-HLA nel paziente.

19.3 L'indagine HLA prevista al “Test di compatibilità finale” del donatore deve comprendere la tipizzazione a livello allelico - 2 campi - per i loci HLA-ABC, DRB1 e DQB1 con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P. La tipizzazione definita in alta risoluzione deve prevedere l'esclusione degli alleli Null. Su richiesta del CT la tipizzazione può anche essere estesa anche ai loci HLA-DRB3/4/5, DQA1, DPA1 e DPB1.

- 19.4 I CT italiani e/o esteri possono selezionare, sulla scorta di protocolli trapiantologici approvati dal pertinente Comitato Etico/ IRB (Institutional Review Board), donatori con requisiti di compatibilità differenti, ma non meno restrittivi rispetto a quanto previsto dall'IBMDR.
- 19.5 In caso di protocolli trapiantologici che prevedano requisiti di compatibilità più restrittivi, l'indagine al test di compatibilità finale dovrà essere conforme ai requisiti previsti dal protocollo stesso.
- 19.6 In ogni caso va comunque ottemperato quanto indicato nel paragrafo 19.3.
- 19.7 La tipizzazione HLA del ricevente deve essere ripetuta al "Test di compatibilità finale", su un campione di sangue differente da quello utilizzato per l'attivazione della ricerca, almeno per i loci HLA-AB in bassa risoluzione – 1 campo - se questo discrimina l'equivalente split sierologico e DRB1* alta risoluzione con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P. I risultati debbono essere riportati nell'apposito **Form CT307-paz**. Per i pazienti in ricerca con una tipizzazione HLA di I classe molecolare LR – 1 campo, al "Test di compatibilità finale" è necessario eseguire la tipizzazione HLA dei loci A,B e C in alta risoluzione – 2 campi - con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con gli alleli dei gruppi P.

Unità di sangue cordonale

- 19.8 Secondo gli standard IBMDR una SCO viene considerata compatibile per un dato paziente quando le disparità antigeniche (tipizzazione HLA con tecniche di biologia molecolare - 1 campo - se questa discrimina l'equivalente split sierologico) sono al massimo due in prima classe (HLA A,B) ovvero una in classe I (HLA A,B) e una al locus HLA-DRB1 a livello allelico – 2 campi con possibilità di utilizzare la nomenclatura WHO con i P.
- 19.9 La tipizzazione HLA del ricevente va ripetuta al "Test di compatibilità finale" prima della selezione per trapianto dell'unità SCO, secondo quanto descritto nel paragrafo 19.7.
- 19.10 I CT italiani, registri e/o CT esteri possono selezionare SCO sulla base di criteri differenti sulla scorta di protocolli trapiantologici approvati dal pertinente Comitato Etico/ IRB (Institutional Review Board).
- 19.11 In caso di selezione della SCO per trapianto, l'IBMDR deve essere obbligatoriamente informato affinché possa iniziare la procedura di selezione e trasporto dell'unità.

20 IMPORTAZIONE, ESPORTAZIONE E TRASPORTO DI CAMPIONI EMATICI E CSE

Allo scopo di accertare il grado di compatibilità potrebbe essere necessario che campioni ematici del donatore (a temperatura ambiente se non diversamente specificato dal centro richiedente) e/o campioni riferiti a unità SCO siano inviati a strutture italiane od estere per ulteriori indagini genetiche. A compatibilità confermata la raccolta di CSE, per essere utilizzata per trapianto, deve essere trasportata sul territorio nazionale o da/verso l'estero. Sia gli invii di campioni che il trasporto di CSE debbono avvenire nel rispetto della normativa vigente, della regolamentazione IATA e degli standard IBMDR e WMDA.

La normativa di riferimento è la seguente:

- 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”*;
- D. Lgs. 25 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”*;
- D. M. 10 ottobre 2012, *“Modalità per l’esportazione o l’importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull’uomo.”* (GU Serie Generale n.15 del 18-1-2013) e successive modifiche;
- D.M. 2 novembre 2015. *“Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”*.
- Decreto 2 dicembre 2016 *“Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”* (GU n. 9 del 12/01/2017).

Campioni ematici e derivati

- 20.1 Per quanto non soggetta a preventiva autorizzazione, l’importazione o l’esportazione di campioni di DNA, sangue, siero o plasma umani, destinati ad indagini diagnostiche (art. 13 Decreto 2/12/2016), richiedono (anche nelle spedizioni nazionali), per la delicatezza e l’importanza del materiale, accorgimenti utili a:
- favorire la rapidità del trasporto e consegna;
 - proteggere dal potenziale rischio di infezione non solo il personale direttamente interessato, ma anche il personale amministrativo e ausiliario, gli addetti ai servizi di trasporto e la popolazione in generale (Circolare Ministero della Sanità n.16 del 20/7/94; Circolare Ministero della Salute n.3 del 8/05/03).
- 20.2 Accertato che l’identificazione del soggetto sottoposto a prelievo e l’etichettatura dei contenitori rappresentano, da sempre, il momento essenziale della raccolta di un campione di sangue, peculiare attenzione si richiede nel caso specifico, ove il nesso tra donatore e prelievo è affidato ad un codice composto da lettere e cifre.
- 20.3 Il trasporto, l’importazione e/o l’esportazione di campioni di sangue o suoi derivati, da destinare ad indagini diagnostiche, non necessitano di autorizzazione preventiva da parte del Ministero della Salute.
- 20.4 Il corriere incaricato della spedizione è identificato dall’E.O. Ospedali Galliera.
- 20.5 Confezionamento:
- le provette contenenti i campioni di sangue e/o DNA devono:
 - a) essere a tenuta ermetica, preferibilmente di materiale infrangibile;
 - b) riportare sempre il GRID e la specifica dell’eventuale additivo (di solito anticoagulante);
 - c) riportare la firma (leggibile) del prelevatore, la data del prelievo, il codice identificativo del paziente;

d) richiamare visivamente e visibilmente il “rischio biologico” con etichette autoadesive predisposte, considerando che il sangue/DNA è possibile fonte di malattie infettive trasmissibili.

Dopo la chiusura, di tipo ermetico, le provette non debbono presentare all'esterno tracce del contenuto.

Il primo recipiente (provetta) deve essere collocato in un secondo contenitore a tenuta stagna, separato dal primo per mezzo di materiale assorbente, in quantità tale da trattenere i liquidi presenti nel campione, in caso di eventuale fuoriuscita.

Il secondo contenitore deve, a sua volta, essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

20.6 Documentazione e segnalazione:

- sull'esterno del secondo contenitore deve essere applicata, in modo che non sia facilmente asportabile, una scheda **Allegato M** con i dati identificativi del contenuto e l'esito delle indagini per i marcatori infettivologici eseguiti;
- una copia di tale scheda deve essere consegnata al responsabile della spedizione;
- sull'imballaggio dei colli contenenti sostanze infette o potenzialmente tali (D.Lgs 81/2008) deve essere apposta un'etichetta a forma di losanga conforme al modello riportato nell'**Allegato N**;
- ai fini di spedizioni di materiale biologico deperibile o di campioni diagnostici potenzialmente infetti, gli accordi internazionali richiedono l'applicazione sui colli di un'etichetta specifica riportante la dicitura “UN 3373 BIOLOGICAL SUBSTANCE CATEGORY B”.

CSE/linfociti

20.7 L'autorizzazione all'importazione e all'esportazione di CSE o altri emocomponenti, a scopo di infusione per allotrapianto, viene rilasciata, di volta in volta, dal Ministero della Salute, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, ossia ai sensi degli artt. 11 e 12 del Decreto 10 ottobre 2012. *“Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo”* - **Form Min 401 e Form Min 402** -.

20.8 Qualora l'unità di CSE/linfociti da importare/esportare non risulti conforme ai requisiti di qualità e sicurezza previsti dalla normativa vigente, l'importazione/esportazione potrà avvenire in deroga secondo quanto previsto dall'art. 13 dello stesso Decreto - **Form Min 403** -.

20.9 Le CSE/linfociti devono essere trasportate da un corriere individuato esclusivamente dall'IBMDR, nel rispetto dei requisiti disposti nelle “Specifiche tecniche per il trasporto di CSE allogene da non consanguineo a scopo trapianto” **Allegato T** .

20.10 Il corriere è integralmente responsabile del trasporto, ovvero è responsabile:

- dell'accuratezza del trasporto nonché della sicurezza, conservazione e preservazione delle CSE/linfociti dal CP/TE o dalla BSC al CT;
- della scelta dei mezzi più idonei,
- della scelta dei percorsi migliori per effettuare la consegna di quanto ritirato dal TE o dalla BSC per rispettare i tempi indicati nel paragrafo 20.19;
- della scelta del contenitore isotermico, di dimensioni consentite dalle compagnie aeree per il trasporto in cabina;

e deve predisporre l'organizzazione del trasporto e fornire il piano di viaggio - **Form C2** - all'IBMDR e al CT almeno una settimana prima del giorno previsto per la raccolta.

Segnalazione di eventi avversi sul prodotto (SPEAR)

20.11 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione e trasporto delle CSE/linfociti, che possono mettere a rischio la salute del paziente al quale il prodotto è destinato o che possono avere effetto sul trapianto o sulle donazioni successive devono essere identificati, documentati, esaminati e notificati dal CD/CP/TE/BSC/CT/corriere incaricato del trasporto all'IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti. In seguito a tali eventi devono essere intraprese azioni correttive o riparatrici per limitare il danno o evitare, se possibile, che l'evento si ripeta. Tali dati, in forma anonima, verranno anche trasmessi dall'IBMDR al Registro SPEAR gestito dalla WMDA.

20.12 Gli eventi avversi gravi legati all'attività del Registro e che impattano sulla salute e sicurezza dei donatori e dei pazienti devono essere identificati, documentati, esaminati e vanno prese azioni correttive o riparatrici. Tali dati, in forma anonima, verranno trasmessi dall'IBMDR al Registro SPEAR gestito dalla WMDA.

20.13 In caso di importazione di CSE/linfociti:

- è compito dell'IBMDR informare gli analoghi RI, fornitori delle CSE, sui test infettivologici e clinico-ematologici che la normativa italiana vigente richiede per l'impiego del prodotto.
- è cura del CT, utilizzatore del prodotto, richiedere al Registro fornitore tutte le indagini di laboratorio che debbono comparire nella documentazione sanitaria che accompagna le CSE.
- nel caso il fornitore non sia in grado di erogare alcune indagini, il CT deve richiedere, in tempo utile e per il tramite dell'IBMDR, una spedizione di campione ematico per gli accertamenti necessari.

20.14 In caso di esportazione di CSE/linfociti:

- è compito dell'IBMDR informare i RR/CD, fornitori delle CSE, sui test infettivologici e clinico-ematologici che la normativa vigente nel paese importatore richiede per l'impiego del prodotto;
- è cura del RR/CD fornire tutte le indagini di laboratorio che debbono comparire nella documentazione sanitaria che accompagna le CSE;
- nel caso non sia in grado di erogare alcune indagini, il RR/CD deve provvedere, in tempo utile e per il tramite dell'IBMDR, alla spedizione di campione ematico per gli accertamenti necessari.

Etichettatura, Confezionamento, Documentazione e Trasporto di CSE midollari e periferiche (da donatore adulto) ed emocomponenti (linfociti a scopo infusione) – Allegato P-cl – Form C1.

20.15 Ogni sacca deve riportare:

- il nome del prodotto contenuto, ovvero
- *"CSE umane da sangue midollare"/HPC, Marrow*;
- *"CSE umane da sangue periferico"/HPC, Apheresis*;
- *"Cellule nucleate umane da sangue periferico"/TC, Apheresis*;
- il SEC e il codice identificativo UNI o codice prodotto dell'unità (o eventualmente nella documentazione di accompagnamento);
- il codice GRID, mai e per nessun motivo le sacche possono essere contrassegnate con nome e cognome o altri dati anagrafici del soggetto sottoposto a prelievo;

- tipizzazione ABO ed Rh del donatore.
- la firma (leggibile) del prelevatore;
- il tipo e volume dell'anticoagulante utilizzato e volume di sangue prelevato;
- la data e l'ora di inizio e fine prelievo, con indicazione del fuso;
- il codice identificativo del ricevente;
- etichette autoadesive apposite, considerando che il prodotto è possibile fonte di malattie infettive trasmissibili, per richiamare visivamente e visibilmente il "rischio biologico" quando il prodotto:
 - a) non è stato ancora valutato per i marcatori infettivi;
 - b) proviene da donatore che ha dichiarato un fattore di rischio per una malattia trasmissibile;
 - c) ha un risultato reattivo per un marcatore di infezione trasmissibile.

20.16 Deve essere predisposto un secondo contenitore a tenuta stagna, all'interno del quale vanno poste le sacche, separate per mezzo di materiale assorbente in quantità tale da trattenere il liquido presente in caso di eventuale fuoriuscita.

20.17 Il secondo contenitore deve, a sua volta, essere avvolto in un imballaggio rigido, isotermico, protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

20.18 All'esterno dell'imballaggio rigido devono essere collocati la "Scheda di accompagnamento delle sacche" **Form TE200** e il **Form TE201** appropriati al prodotto.

20.19 Le CSE o emocomponente devono essere trasportati ad una temperatura compresa tra i 2 e 8° C e comunque inferiore ai 10° C salvo diversi accordi con il CT. Non deve mai essere utilizzato ghiaccio secco.

20.20 Per la delicatezza e l'importanza del materiale, il trasporto deve essere predisposto in modo tale che le CSE arrivino al CT del ricevente nel minor tempo possibile dal prelievo: deve essere compiuto ogni sforzo affinché le CSE possano essere reinfuse entro 24 ore dal prelievo e possibilmente non oltre le 48 ore.

20.21 In caso di trasporto aereo le CSE o emocomponente non debbono mai per nessuna ragione essere sottoposte all'ispezione tramite raggi X per le procedure di sicurezza aeroportuali. La sacca delle CSE o emocomponente può essere mostrata e (eventualmente) maneggiata, ma con estrema cura, da chi ne ha titolo - **Form CNC C2** -. Il contenitore isotermico può essere sottoposto a scansione attraverso raggi X solo dopo essere stato svuotato dalla sacca delle CSE.

20.22 Il corriere deve tenere sempre con sé il contenitore delle CSE o emocomponente che non può essere mai riposto nel cargo.

Etichettatura, Confezionamento, Documentazione e Trasporto (dalla BSC al CT) di CSE da SCO

20.23 Le procedure per il trasporto delle unità criopreservate di SCO devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità dell'unità, la salute e la sicurezza del personale.

20.24 Il tempo necessario per il trasporto tra la BSC ed il CT deve essere ridotto al minimo e deve essere predisposto un piano di trasporto alternativo in caso di emergenza.

20.25 Le unità criopreservate ad una temperatura inferiore a -150°C devono essere trasportate in un 'dry shipper' raffreddato con azoto liquido e convalidato per mantenere la temperatura desiderata per almeno 48 ore dopo l'ora prevista di arrivo dell'unità.

20.26 Il dry shipper deve essere munito di un dispositivo per monitorare la temperatura per l'intera durata della spedizione.

20.27 Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che debbono essere mantenute sulla documentazione di accompagnamento sono definiti dal Decreto 16/2010, Direttiva 2006/86/CE e dallo standard NETCORD-FACT. La sacca contenente le CSE da SCO deve riportare:

- il tipo di prodotto di origine umana contenuto, ossia "*CSE umane da sangue cordonale*" o "*HPC-Cord Blood*"
 - il SEC e il codice identificativo UNI o il codice identificativo dell'unità di sangue cordonale e la Banca di appartenenza (o eventualmente nella documentazione di accompagnamento);
- Nella documentazione allegata, (unita in modo sicuro all'unità stessa con un cartellino oppure racchiusa in un plico sigillato) va inoltre specificato:
- data di raccolta della SCO;
 - tipo e volume di eventuali additivi, compreso anticoagulante e /o la soluzione di congelamento;
 - volume o peso della SCO;
 - procedura di trattamento;
 - tipizzazione ABO e Rh della SCO;
 - fenotipo HLA della SCO;
 - numero cellule nucleate;
 - sesso del donatore;
 - range di temperatura raccomandato per la conservazione della SCO in gradi Celsius;
 - il codice identificativo del ricevente.

20.28 Il dry shipper deve essere accompagnato dal "Bollettino di accompagnamento per il trasporto" **Form SCO200**, dall' **Allegato M-SCO**, dall'**Allegato U-SCO** e dall'**allegato P-SCO**.

20.29 Le procedure di trasporto devono essere conformi agli esistenti regolamenti e alle modalità indicate per l'utilizzo del dry shipper (es. trasporto in posizione verticale) **Allegato T-SCO**.

21 SPESE E TARIFFE

Per le finalità di cui al Capitolo 2, le procedure amministrative debbono essere funzionali all'obiettivo di trovare, senza problemi o vincoli di natura economica, ovunque e nel modo più rapido possibile, il miglior donatore compatibile per qualsivoglia paziente. Per miglior donatore si intende il volontario o l'unità di SCO selezionati, esclusivamente, sulla base di criteri che tutelano l'interesse del paziente, ovvero per il possesso di requisiti che influenzano in maniera significativa il successo del trapianto.

L'IBMDR, garante della gestione dei servizi richiesti, predispone in campo economico finanziario gli accorgimenti amministrativi che debbono presiedere alla trattazione specifica e si impegna a favorire il libero scambio dei donatori senza trarne ingiustificato profitto; esso è unicamente responsabile della correttezza delle proprie procedure amministrative.

Premesso che le analisi relative all'iscrizione dei volontari italiani all'IBMDR, per tramite dei RR, di cui all'art. 3 della L. 52/2001 sono a carico delle regioni ove si effettua l'iscrizione, indipendentemente dalla regione di residenza del donatore, gli oneri economici che gravano le tre fattispecie di ricerca:

- a) donatore italiano/SCO da BSC italiana per paziente italiano;
- b) donatore internazionale/ SCO da BSC internazionale per paziente italiano;
- c) donatore italiano/SCO da BSC italiana per paziente internazionale;

si possono ricondurre, essenzialmente, alla tipizzazione HLA, all'invio campioni di sangue e/o DNA, al giudizio di idoneità alla donazione dopo la selezione finale del donatore/ della SCO, alla raccolta e trasporto di CSE o altri prodotti cellulari.

21.1 Tutte le relative prestazioni sono imputabili al paziente: nel caso delle tipologie di ricerca a) e c) i costi relativi sono dettagliati nel tariffario adottato dall'IBMDR consultabile sul sito www.ibmdr.galliera.it; per la tipologia di ricerca b) i costi relativi sono dettagliati da ciascun tariffario in vigore presso i registri internazionali.

21.2 Qualsiasi costo, non standardizzabile, che non sia compreso nel sopraccitato tariffario, verrà stimato e comunicato anzitempo al CT.

Paziente italiano

21.3 Per paziente italiano si intende il cittadino italiano o di nazionalità differente, ma che comunque gode della copertura (temporanea o meno) del SSN. I servizi effettuati su richiesta dell'IBMDR – fattispecie a) e b) – sono sempre a carico della ASL di residenza del candidato ricevente a cui le prestazioni sono riferite.

21.4 Le modalità di addebito, nel caso in cui il donatore/la SCO sia italiano o estero, sono contenute tra le regole della Compensazione interregionale della mobilità sanitaria che presiedono alla rendicontazione dell'attività specialistica ambulatoriale (Testo Unico in vigore per le attività correnti).

21.5 In generale, l'IBMDR paga tutti i costi che gli vengono addebitati dalle strutture sanitarie italiane alle tariffe di cui al tariffario citato. Altresì l'IBMDR corrisponde agli omologhi RI i costi addebitati secondo i tariffari in vigore presso ciascun registro e resi noti anticipatamente rispetto alla richiesta della prestazione

Paziente internazionale

21.6 Per paziente internazionale si intende il soggetto che attiva la ricerca presso l'IBMDR attraverso un RI. I servizi effettuati a favore di pazienti internazionali, su richiesta dei Registri esteri di competenza - fattispecie c) -, sono fatturati dall'IBMDR utilizzando il sopraccitato tariffario.

21.7 Altresì all'IBMDR vengono fatturate le relative prestazioni rese dalle strutture sanitarie italiane, utilizzando sempre il tariffario di cui in precedenza.

Paziente in carico a CT italiano non coperto dal SSN

21.8 Premesso che è compito del CT identificare a chi compete la responsabilità economica della ricerca prima di attivare la stessa, di regola il soggetto che non gode di iscrizione al SSN, deve provvedere a coprire le spese delle prestazioni richieste con pagamenti diretti, secondo le modalità definite dall'IBMDR.

Tabella III

Indicazione all'attivazione e trapianto di CSE da non consanguineo per patologia (*Revisione GITMO – giugno 2020*)**PATOLOGIE ACQUISITE**

Limiti di età all'attivazione della ricerca:

- a) ≤ 65 anni per SAA e EPN con insufficienza midollare;
 b) ≤ 75 anni per tutte le altre patologie neoplastiche.

PATOLOGIA	STATO CARATTERISTICHE	Attivazione	Work-Up
LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE (LAM) > 18 anni			
Rischio Fav, MRD pos; Rischio Intemedio-Avanzato.	CR1	SI	
Qualsiasi classe di rischio	≥ CR2	SI	
Refrattaria	Ref	SI	
LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE (LAM) < 18 anni			
Alto rischio	CR1	SI	
Qualsiasi classe di rischio	≥ CR2	SI	
Refrattaria	Ref	SI	
LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA	≥ CR2	SI	
SD. MIELODISPLASTICHE > 18 anni			
IPSS, IPSS-R score	≥ Int	SI	
SD. MIELODISPLASTICHE < 18 anni			
Citopenia Refrattaria dell'età pediatrica	- Transfusione-dipendente; - ANC≤1000/mmc; - Cariotipo complesso; - Monosomia cromosoma 7.	SI	
MDS Avanzate		SI	
MDS/LAM terapia-correlate		SI	
LEUCEMIA MIELO-MONOCITICA GIOVANILE		SI	
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA			
	Crisi blastica	SI	FC/FA [§]
	FA; FC, ≥ 2; FC1 resistente/intollerante a ≥2 TKI	SI	
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA atipica		SI	
MIELOFIBROSI (primitiva/secondaria)			
DIPSS o IPSS score	≥ Int-1 se alterazioni citogenetiche/molecolari ad alto rischio ≥ Int-2	SI	

LEUCEMIA NEUTROFILA CRONICA		SI	
NEOPLASIE MIELOIDI/LINFOIDI CON EOSINOFILIA E:			
Riarrangiamento di FGFR1 o PCM1-Jak2		SI	
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA			
CPSS (Such) o IPSS-R score a seconda che prevalga la forma mieloproliferativa o mielodisplastica	≥ Int	SI	
NEOPL. MIELODISPLASTICHE/MIELOPROLIFERATIVE CON SIDEROBLASTI AD ANELLO E TROMBOCITOSI	Progressione di malattia (citopenie persistenti, nuove alterazioni citogenetiche)	SI	
APLASIA MIDOLLARE SEVERA		SI	
EMOGLOBINURIA PAROSSITICA NOTTURNA	Con insufficienza midollare	SI	
ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGHERANS			
Malattia multi-sistemica refrattaria		SI	
LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA > 18 anni			
Ph neg	CR1 – MRD-pos o altre caratteristiche ad alto rischio	SI	
Ph pos	CR1	SI	
Qualsiasi classe di rischio	CR2	SI	
Refrattaria	Ref [†]	SI [†]	Comm.MUD [†]
LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA < 18 anni			
Qualsiasi forma ad alto rischio	CR1	SI	
Ph pos	CR1-MRD pos	SI	
Qualsiasi classe di rischio	≥ CR2	SI	
Refrattaria	Ref [†]	SI [†]	Comm.MUD [†]
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	Alto rischio (resistente a immuno-chemioterapia e ai “pathway inhibitors” di nuova generazione)	SI	
LINFOMA NON HODGKIN > 18 anni			
Linfoma diffuso a grandi cellule B	Malattia recidivata/refrattaria	SI	Se ≥ SD*
Linfoma follicolare	Malattia recidivata/refrattaria	SI	Se ≥ SD*
Linfoma mantellare	c) CR/PR>1 dopo precedente autologo; d) CR/PR>1 non preceduta da autologo; e) Malattia refrattaria.	SI	Se ≥ SD*
Linfoma di Burkitt	Prima o successiva recidiva	SI	Se ≥ SD*
Linfoma a cellule T periferico	- Recidiva chemio-sensibile, ≥CR1; - CR1;	SI	Se ≥ SD*

	- malattia refrattaria.		
Linfoma a cellule T primitivo cutaneo	Avanzato/ stadio IIB-IV EORTC/ISCL	SI	Se ≥ SD*
LINFOMA NON HODGKIN < 18 anni	Indipendentemente da istologia		
	- ≥ CR2; - malattia refrattaria/persistenza di malattia dopo terapia di salvataggio.	SI	Se ≥ SD*
LINFOMA DI HODGKIN			
	- recidiva chemio-sensibile dopo autologo; - seconda recidiva o recidiva successiva; - malattia refrattaria.	SI	Se ≥ SD*
MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTROM			
	Alto rischio (risposta di breve durata, malattia resistente a immuno-chemioterapia, a inibitori del proteasoma e agenti immunomodulatori)	SI	
MIELOMA MULTIPLO			
	- Recidiva precoce chemio-sensibile dopo autologo; - alto rischio chemio sensibile.	SI	
LEUCEMIA PLASMACELLULARE			
	Malattia chemio-sensibile dopo induzione	SI	

Abbreviazioni:**CR1:** prima remissione completa;**CR2:** seconda remissione completa;**FC:** fase cronica;**FA:** fase accelerata;**CR/PR>1:** prima remissione completa/risposta parziale ottenuta con uno o più trattamenti di salvataggio dopo il fallimento della terapia di induzione standard.**SD:** malattia stabile

†Per tutte le leucemie acute a rischio non favorevole, è consentita l'apertura della ricerca di un donatore da registro al momento della diagnosi. Al momento della selezione del donatore per work-up, per le leucemie acute linfoblastiche non in remissione completa è richiesta valutazione da parte della commissione MUD.

§Per tutte le crisi blastiche di CML, è consentita l'apertura della ricerca di un donatore da registro. Al momento della selezione del donatore per work-up, le crisi blastiche di CML dovranno essere in FC e FA. La selezione del donatore per work-up delle crisi blastiche di CML non in FC o FA è possibile previa valutazione da parte della commissione MUD.

*Nei linfomi la selezione del donatore per work-up è consentita in caso risposta completa, risposta parziale o malattia stabile. In caso di malattia progressiva è richiesta valutazione da parte della commissione MUD.

ERRORI CONGENITI

1. IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

- Riattivazione di HLH anche senza evidenza di lesione genetica causale
- Immunodeficienze combinate gravi, SCID (indipendentemente dalla classificazione molecolare)
- Immunodeficienze primitive, PID (con caratterizzazione funzionale o molecolare)

Immunodeficienza combinata, CID (in base a fenotipo clinico e immunologico)
Malattia Granulomatosa Cronica
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Istiocitosi emofagocitica familiare (FHL 1-5)
Deficit di RAB27 α
Sindrome Chediak-Higashi
Sindrome linfoproliferativa legata all’X: XLP1, XLP2
Neutropenia congenita severa
Deficit di CD40 Ligando
Deficit di CD40
IPEX
Deficit di CD25
Deficit di MHC Classe II
Deficit di adesione leucocitaria di tipo I, LAD I
Aploinsufficienza di CTLA4
Deficit di LRBA
Deficit di GATA2
Deficit di DOCK8
Deficit di DOCK2
Ipoplasia Cartilagine-Capelli
Displasia immuno-ossea di Schimke
Deficit di PGM3
STAT1-GOF
STAT3- GOF
Deficit di IL-10
Deficit di IL-10 receptor
Deficit di NEMO
Sindromi da difetto di riparazione di DNA a doppio filamento, non-SCID
Deficit di ADA2

2. DIFETTI EMATOLOGICI

- Anemia di Blackfan – Diamond
- Anemia falciforme
- Talassemia Trasfusione-Dipendente
- Anemia Diseritropoietica Congenita
- Anemia di Fanconi
- Sindrome di Shwachman-Diamond
- Discheratosi congenita
- Tromboastenia di Glanzmann
- Porpora amegacariocitica congenita
- Osteopetrosi

3. PATOLOGIE METABOLICHE

Disordini lisosomiali

A. MUCOPOLISACCARIDOSI

- Malattia di Hurler (MPS 1 H)
- Malattia di Scheie (MPS 1 S)
- Sindrome di Hunter (MPS II)
- Malattia di Maroteaux-Lamy (MPS VI)

B. SFINGOLIPIDOSI

- Leucodistrofia metacromatica
- Leucodistrofia a cellule globoidi (Malattia di Krabbe)
- Malattia di Farber

C. GLICOPROTEINOSI

- α -Mannosidosi
- Fucosidosi

Disordini perossisomiali

- Adrenoleucodistrofia

Tabella IV

Indicazioni per le Donor Lymphocyte Infusion (DLI)

USO DLI	CATEGORIA	TIMING	DOSE MASSIMA CONSIGLIATA CD3/Kg	DOSE MASSIMA RICHIEDIBILE CD3/KG
Profilassi	Necessario studio clinico sperimentale GCP approvato dalla Commissione GITMO MUD	I richiesta CSE		
Pre-emptive (MRD+ o chimerismo misto)	Standard	Inizio tapering IS Raccolta 1 mese (+/- 15 giorni) dopo stop IS	$\leq 9/10 = 1,6 \times 10^7$ $10/10 = 6,5 \times 10^7$	$\leq 9/10 = 5 \times 10^7$ $10/10 = 20 \times 10^7$
Recidiva ematologica	Standard	Dopo salvataggio in caso di remissione completa	$1,6 \times 10^8$	