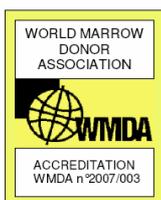


Italian Bone Marrow Donor Registry

STANDARD di FUNZIONAMENTO

del Programma nazionale Italiano di donazione di Cellule
Staminali Emopoietiche da non consanguineo

Versione XVII: 20 gennaio 2014



Tipo di documento	Standards	Versione	XVI
Nome del documento	Standard_V17-2014-vdef.doc	Data emissione	20 gennaio 2014
Redatto da	RAQ IBMDR - SP	Approvato da	IBMDR, GITMO, SIMTI, AIBT , RR, ITCBN, CNT, CNS
Verificato da	Direttore IBMDR - NS		

INDICE

0	Definizioni
1	Cronistoria del programma
2	Generalità
3	I Registri Nazionali
4	Il Registro Nazionale Italiano
5	I Registri Regionali e Interregionali
6	Caratteristiche e Norme per i Centri Trapianto
7	Caratteristiche e Norme per i Centri Prelievo
8	Caratteristiche e Norme per i Centri Donatori
9	Caratteristiche e Norme per i Poli di Reclutamento
10	Caratteristiche e Norme per le Banche di Sangue Cordonale
11	Donatori adulti di Cellule Staminali Emopoietiche
	11.1 Definizione
	11.2 Consenso
	11.3 Idoneità
	11.4 Caratterizzazione
	11.5 Procedure di selezione
	11.6 Prima donazione
	11.7 Seconda o ulteriore donazione a favore dello stesso paziente
	11.8 Follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione
	11.9 Tutela e diritti
12	Unità di sangue cordonale
	12.1 Definizione
	12.2 Consenso
	12.3 Idoneità
	12.4 Caratterizzazione
13	Spese e Tariffe
14	Importazione, Esportazione e Trasporto di campioni ematici e CSE
15	Requisiti minimi di compatibilità
16	Procedure di ricerca

0 DEFINIZIONI

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
CT: Centro Trapianti
CNC: Centro Nazionale Coordinamento
CNT: Centro Nazionale Trapianti
CNS: Centro Nazionale Sangue
CRT: Centro Riferimento per i Trapianti d'organo
CD: Centro donatori
CP: Centro Prelievi
CP-P: Centro Prelievi sangue periferico
CP-M: Centro Prelievi sangue midollare
CQ: Controllo di Qualità
CSE: Cellule Staminali Emopoietiche
CFU: Colony Forming Units - Unità formanti colonie
CIC: Center Identification Code – Codice identificativo del centro
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
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
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
ITCBN: Italian Cord Blood Network – Rete italiana della banche di sangue ombelicale
ISS: Istituto Superiore di Sanità
JACIE: Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT -
LR : Low Resolution – bassa risoluzione
PR: Polo di Reclutamento
PBSC: Peripheral Blood Stem Cell – Cellule staminali da sangue periferico
RR: Registro Regionale
RI: Registri Internazionali
SCO: Sangue Cordone Ombelicale
SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia
SIE: Società Italiana di Ematologia
SEAR: Serious Events and Adverse Reactions – Eventi e reazioni avversi gravi
SPEAR: Serious Product Events and Adverse Reactions – Eventi e reazioni avversi gravi relativi al prodotto di raccolta

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

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, 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 collezionare 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 con la legge del 6 marzo, n. 52, l’IBMDR, denominato *Registro nazionale italiano dei donatori di midollo osseo*, e le sue attività hanno trovato riconoscimento istituzionale.

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 consanguinei 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:

- a) il coordinamento e la gestione delle richieste di CSE per finalità di trapianto sia da donatore non consanguineo (midollari e periferiche) che da SCO,
- b) 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.

Il corretto funzionamento dell'IBMDR e l'uso di procedure eticamente irreprensibili 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 e dalle Commissioni consultive proprie del Registro Nazionale.

3 I REGISTRI NAZIONALI

Gli organismi istituiti in altri Paesi cui, ai sensi dell'art. 2 della legge, 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 utilizzazione del donatore. Tali Registri devono essere certificati dalla 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 regolamenti nazionali, sono accettati come valido motivo di deroga agli standard WMDA.

4 IL REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

4.1 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.

4.1.1 L'IBMDR deve essere certificato dalla WMDA.

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

4.1.3 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.

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

- 4.1.4 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, dall'EBMT.
- 4.1.5 L'IBMDR deve conservare 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.
- 4.1.6 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.
- 4.1.7 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.
- 4.1.8 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.
- 4.2 Organizzazione, infrastrutture qualificazione del personale.
- 4.2.1 Al fine di perseguire gli scopi istituzionali l'IBMDR si avvale di Registri regionali o interregionali, istituiti ai sensi dell'art.3 della Legge n° 52, e di CT.
- 4.2.2 L'uso di procedure eticamente irreprensibili e tecnicamente adeguate è indicato da tre Commissioni Consultive che, oltre alle ovvie funzioni di consulenza, hanno compiti propositivi sulla tematica di loro pertinenza. Esse sono nominate allo scopo dall'AIBT, dal GITMO e dalla SIMTI.
- Commissione AIBT è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da immunogenetisti esperti che operano presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di RR o di CD. Suo compito è:
 - ✓ 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;
 - ✓ definire l'accuratezza dell'indagine indicando gli antigeni e gli alleli che, obbligatoriamente, debbono essere rilevati se presenti;
 - ✓ stabilire le tecniche di *tissue typing* da utilizzare per evidenziare tali caratteristiche;
 - ✓ delineare i requisiti minimi di compatibilità tra donatore e ricevente;
 - ✓ 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 ove si eseguono trapianti di CSE da non consanguinei. Suo compito è:
 - ✓ certificare l'attività pregressa dei CT e dei CP-M che fanno richiesta di partecipare al programma di donazione e trapianto da UD;
 - ✓ stabilire i criteri di eleggibilità per i pazienti candidati al trapianto di CSE da donatore non consanguineo;
 - ✓ curare i dati relativi al *follow up* dei pazienti trapiantati e trasmetterli all'IBMDR.
 - Commissione SIMTI è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da immunoematologi trasfusionisti esperti che operano

- presso strutture sanitarie pubbliche che svolgono la funzione di RR, di CD o PR. Suo compito è:
- ✓ stabilire i criteri di selezione dei volontari che desiderano divenire potenziali donatori;
 - ✓ delineare i dispositivi e le procedure operative per la raccolta delle CSE da sangue periferico più idonei alla tutela del donatore;
 - ✓ curare i dati clinici, relativi al follow-up dei donatori.
- 4.2.3 L'uso di procedure eticamente irreprensibili e tecnicamente adeguate relativamente alla raccolta, conservazione, bancaggio e rilascio di unità di SCO donate a scopo allogenico solidaristico, è indicato dalla rete ITCBN (istituita ai sensi dell'art. 10, comma 3 della legge 219/2005 e del Decreto 18 novembre 2009, pubblicato sulla G.U. 31/12/2009, serie generale 303) di cui fanno parte i responsabili (o loro delegati) di ciascuna BSC appartenente al network.
- 4.2.4 L'IBMDR collabora con il CNT e il CNS per il raggiungimento dei propri scopi istituzionali.
- 4.2.5 La fattibilità e le modalità di realizzazione di quanto proposto dalle Commissioni, da ITCBN e dai poli funzionali IBMDR sono discusse nelle Consulte.
- 4.2.6 Le modalità di coordinamento dell'attività dei RR o interregionali, i compiti e le funzioni affidate ai poli funzionali nonché la composizione delle Commissioni e delle Consulte sono dettagliate nei presenti standard di funzionamento.
- 4.2.7 La Consulta dei RR è composta da:
- il Responsabile di ciascun RR,
 - i Coordinatori delle Commissioni proprie dell'IBMDR,
 - il Direttore del CNT – ISS,
 - il Direttore del CNS – ISS,
 - i Responsabili Tecnico Scientifico e Amministrativo dell'IBMDR.
- Essa si riunisce almeno una volta l'anno e ciascun componente può essere sostituito per delega da un suo rappresentante. E' facoltà della Consulta convocare un rappresentante della consulta tecnica ITCBN e/o, se necessario, consulenti esperti esterni.
- 4.2.8 La Consulta tecnica dell'ITCBN è composta da:
- il Responsabile di ciascuna BSC;
 - il Direttore del CNT – ISS;
 - il Direttore del CNS – ISS;
 - i Responsabili Tecnico Scientifico e Amministrativo dell'IBMDR.
- Essa si riunisce, di norma, almeno una volta all'anno e ciascun componente può essere sostituito per delega da un suo rappresentante. E' facoltà della Consulta convocare un rappresentante della Consulta dei Registri Regionali e/o, se necessario, consulenti esperti esterni.
- 4.2.9 Le proposte di modifica agli *standard di funzionamento* dell'IBMDR debbono essere circostanziate e presentate per iscritto alla Consulta dei RR e/o alla Consulta tecnica ITCBN. Per la loro operatività è necessaria la convalida delle Consulte, ciascuna per i propri ambiti di competenza.

4.3 Infrastrutture

- 4.3.1 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.

- 4.3.2 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.
- 4.3.3 La documentazione sul funzionamento e la manutenzione del sistema informatico deve essere disponibile, completa ed espressa in un linguaggio appropriato. Le proposte di modifica devono essere circostanziate e per divenire operative necessitano di autorizzazione.
- 4.3.4 Le procedure di backup e di ripristino dei dati debbono essere appropriate, convalidate e documentate.
- 4.3.5 Per quanto il provvedimento del Garante (autorizzazione - Deliberazione n. 258 del 24 giugno 2011 – G.U. 11/07/2011 n. 159) e il consenso dell'interessato autorizzino l'acquisizione di informazioni estese (dati anagrafici, genetici e sanitari), accorgimenti opportuni debbono essere posti per il trattamento dei dati sensibili (art. 1, comma 2, lett. B L. 675/96, D. Lgs. n. 196, 30 giugno 2003 - art. 90 e 94, comma 1).
- 4.3.6 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.
- 4.3.7 La detenzione dei dati anagrafici deve essere separata da quella dei dati genetici e sanitari.
- 4.3.8 L'IBMDR deve essere dotato di un laboratorio di tipizzazione tessutale in grado di erogare tutte le indagini genetiche necessarie al processo di selezione del donatore.
Detto laboratorio, finalizzato alle esigenze dell'IBMDR, 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.
- 4.3.9 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.

4.4 Qualificazione del personale

- 4.4.1 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.
- 4.4.2 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

5.1 Definizione

I RR o interregionali, istituiti ai sensi all'art. 3 della Legge 6 marzo 2001 n.52, presso le strutture, identificate con propri dispositivi 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**.

5.1.1 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.

5.1.2 Alla stregua dell'IBMDR, i RR debbono rispondere di quanto enunciato nei paragrafi 4.3.2, 4.3.3.

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

5.2 Organizzazione, infrastrutture e qualificazione del personale

5.2.1 Organizzazione

5.2.1.1 Il laboratorio di tipizzazione tessutale 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.

5.2.1.2 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.

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

5.2.1.4 Per ampliare e mantenere il numero degli iscritti (potenziali donatori) i RR possono avvalersi di CD e/o PR. Ai soli CD, oltre ai compiti correlati all'iscrizione dei volontari, possono essere affidate le indagini genetiche pertinenti.

5.2.1.5 Il CD, in questo caso, deve avvalersi di un laboratorio di tipizzazione HLA in possesso dell'accREDITAMENTO EFI/ASHI. È compito del RR stabilire modalità e procedure per l'organizzazione di CQ regionali o interregionali.

5.2.1.6 Nel pieno rispetto della propria autonomia organizzativa il RR, è il solo titolare del trasferimento e dell'aggiornamento delle informazioni genetiche al file nazionale.

5.2.1.7 È compito del RR, che di norma esplica anche la funzione di CD, elaborare programmi per il reperimento di nuovi volontari al fine di mantenere e/o ampliare il patrimonio in donatori regionali. 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 i propri CD.
- 5.2.1.8 Il RR deve essere, se necessario, di aiuto al CD per:
- le indagini atte a stabilire le caratteristiche genetiche e/o l'idoneità del donatore;
 - la “*Sessione informativa finale*” e la “*Verifica della prescrizione di CSE*” (vedere # 11.6);
 - l'organizzazione della raccolta di CSE.
- 5.2.2 Infrastrutture
- 5.2.2.1 Il RR deve possedere una sede stabile.
- 5.2.2.2 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.
- 5.2.2.3 Il trattamento delle informazioni riguardanti i donatori deve avvenire con le modalità e la tempistica previste dal sistema informatico messo a disposizione dell'IBMDR.
- 5.2.2.4 Qualora le tipizzazioni HLA siano affidate a CD il trattamento dei dati genetici e anagrafici deve avvenire con un sistema informatico, all'uopo identificato dall'IBMDR, rispondente ai requisiti elencati al paragrafo 4.3.2.
- 5.2.2.5 Il RR deve possedere adeguati collegamenti telematici. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.
- 5.2.3 Qualificazione del personale
- 5.2.3.1 Il Direttore deve possedere qualificazione ed esperienza adeguate alle finalità del RR ed è responsabile della conformità delle procedure agli standard WMDA.
- 5.2.3.2 Il Direttore deve essere affiancato da collaboratori opportunamente addestrati e presenti in numero sufficiente a garantire l'attività nel ruolo professionale rivestito.
- 5.2.3.3 Il Direttore è responsabile della supervisione, della capacità, dell'addestramento e dell'aggiornamento del personale.

6 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI TRAPIANTO

6.1 Definizione

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. 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 allogenici e accreditati dal GITMO - **Form CT333** all'utilizzo di volontari non consanguinei (trapianto di CSE da UD). L'accreditamento iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dall'EBMT, ovvero, almeno 10 trapianti allogenici di CSE su soggetti diversi 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/metropolitani 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 alloigenici e riconosciuti dal CNT - **Form CT333-M** - all'utilizzo di volontari non consanguinei. 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 consanguineo);
 - effettuazione di almeno 5 nuovi trapianti alloigenici all'anno per ciascuna Unità clinica;
 - 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.
- 6.2 Il CT deve operare in conformità alle procedure tecniche e agli standard operativi IBMDR e WMDA.
- 6.3 Il CT deve aver accesso e adeguato supporto da un laboratorio HLA 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.
- 6.4 Il CT deve possedere adeguati collegamenti telematici. Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet e l'accesso ai software gestionali all'uso predisposti dall'IBMDR.
- 6.5 Nessuna ricerca può essere iniziata da un CT italiano direttamente su un Registro o BSC nazionale o internazionale. Tale ricerca deve obbligatoriamente avvenire attraverso l'IBMDR.
- 6.6 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 apparentati, sulle procedure della ricerca e sugli impegni economici che ne derivano.
- 6.7 È compito del CT ottenere dal paziente il consenso, spontaneo ed informato, per avviare la ricerca di donatore compatibile non consanguineo e/o unità di sangue cordonale - **Form CT302**.
- 6.8 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.
- 6.9 Il CT, eseguito un trapianto da non consanguineo, deve aggiornare i database GITMO sullo stato di salute del paziente alle scadenze e nelle modalità stabilite, con l'obiettivo di rispondere al debito informativo definito dalla normativa nazionale (DLgs. 191/07, articolo 10) pena il decadimento dell'accreditamento per la ricerca UD.
- 6.10 Il CT deve attestare la partecipazione del personale ai corsi educazionali del GITMO.
- 6.11 Tutte le comunicazioni tra il CT e il RR/RI/BSC sono mediate dall'IBMDR.
- 6.12 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.

7 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI PRELIEVO

I CP devono operare in conformità alle procedure tecniche e standard operativi dell'IBMDR e WMDA.

7.1 Centri Prelievo di CSE da sangue midollare

- 7.1.1 I CP-M italiani che possono eseguire prelievi di sangue midollare da un donatore non consanguineo iscritto all'IBMDR, sono allocati in ospedali pubblici autorizzati ad eseguire trapianti di CSE autologhi o allogenici.
- 7.1.2 Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate al punto 2.B) dell' "Accordo fra Ministro della Salute, le Regioni 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).
- 7.1.3 Oltre alla rispondenza al documento sopra citato, il CP-M deve essere accreditato dal GITMO, in accordo con il RR di competenza. La certificazione iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dal JACIE, ovvero, di almeno 1 raccolta di CSE da sangue midollare (autologo o allogenico) nell'ultimo anno. Per il mantenimento dell'accreditamento viene richiesta l'esecuzione di almeno una raccolta per anno negli ultimi tre anni. Il rilascio del **Form CP222-m** da parte dell'IBMDR attesta l'iscrizione della struttura ai poli funzionali IBMDR. Il mantenimento dei requisiti è rilevato dal GITMO tramite revisione periodica dei **Form CP201-m**.
- 7.1.4 Il CP-M coadiuva il RR/CD nella tutela del donatore compatibile, collaborando negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell'idoneità a donare (**Form CD104-m, Form CD108-m**), e concorre alla "Verifica della prescrizione di CSE midollari" **Form CD107-m**.

7.2 Centri Prelievo di CSE da sangue periferico

- 7.2.1 I CP-P italiani che possono eseguire prelievi di CSE da sangue periferico e linfocitoaferesi da donatore non consanguineo 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.
- 7.2.2 Le infrastrutture, la qualificazione del personale e le procedure di raccolta delle CSE sono indicate:
- nell' "Accordo fra Ministero della salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE" - Gazzetta Ufficiale n. 227 del 30/9/2003 (punti A, D dell'Accordo e 2B, 3 dell'Allegato A);
 - nei D. M. 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti." " Protocolli per l'accertamento della idoneita' del donatore di sangue e di emocomponenti";

- 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.

- 7.2.3 Oltre alla rispondenza ai sopra citati documenti, il CP-P deve ottemperare ai requisiti di minima previsti dagli standard JACIE e in particolare deve:
- 7.2.3.1 possedere aree adeguate, destinate alla valutazione del donatore e alla raccolta aferetica;
 - 7.2.3.2 operare nelle vicinanze del Reparto di Rianimazione per garantire al donatore immediato supporto in caso di emergenza;
 - 7.2.3.3 essere diretto da un medico che possa documentare almeno un anno di esperienza nello specifico campo e l’effettuazione o supervisione di almeno 10 procedure di raccolta di CSE da sangue periferico.
- 7.2.4 L’iscrizione della struttura ai poli funzionali l’IBMDR avviene, in accordo con il RR di competenza, con il rilascio del **Form CP222-p** da parte dell’IBMDR.
- 7.2.5 Il CP-P iscritto ad IBMDR, mantiene la propria operatività nell’ambito della donazione da non consanguineo, qualora effettui almeno 10 procedure di raccolta di CSE da sangue periferico per anno.
- 7.2.6 La rispondenza alle prescrizioni è rilevata tramite revisione periodica dei **Form CP201-p**.
- 7.2.7 Il CP-P coadiuva il RR/CD nella tutela del donatore compatibile, collaborando negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell’idoneità a donare (**Form CD104-p/I**, **Form CD108-p/I**), e concorre alla “Verifica della prescrizione di CSE da sangue periferico” **Form CD107-p** e/o “Verifica della prescrizione di linfociti” **Form CD107-I**

8 CARATTERISTICHE E NORME PER I CENTRI DONATORI

- 8.1 E’ fortemente raccomandata, pur nel rispetto dell’autonomia organizzativa delle singole regioni, l’istituzione di un numero limitato di CD da configurare come unità funzionali che concorrono alla formazione del RR.
- 8.2 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
- ✓ avere una provata esperienza:
 - nel reclutamento e gestione di volontari,
 - nelle attività di educazione al dono,

- nei processi di selezione medica,
- nelle norme di mantenimento della riservatezza;
- ✓ 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;
- ✓ disporre di un medico e di un coordinatore di riferimento che abbiano tempo sufficiente per sovrintendere agli incombenti connessi alla funzione del centro;
- ✓ poter accedere alle seguenti strutture:
 - un laboratorio accreditato e/o certificato secondo la normativa vigente per l’esecuzione di markers infettivi;
 - un Servizio di Medicina Trasfusionale (ove il CD già non vi corrisponda) accreditato e/o certificato secondo la normativa vigente, per lo svolgimento delle mansioni che rientrano nelle attività trasfusionali, secondo requisiti di legge;
- ✓ operare in conformità alle procedure tecniche e agli standard operativi dell’IBMDR e della WMDA;

l’identificazione, il possesso ed il mantenimento dei requisiti fissati dall’autorità sanitaria regionale sono demandati al RR di competenza (**Form CD111**).

- 8.3 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 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.
- 8.4 Il CD è responsabile della conservazione dei dati necessari ad assicurare la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa, in tutte le sue fasi.
- 8.5 Qualora il RR affidi al CD le indagini genetiche HLA pertinenti i donatori è cura dello stesso stabilire modalità e procedure per la loro validazione (CQ regionali/interregionali). Il CD, in questo caso, deve avvalersi di un laboratorio di tipizzazione HLA in possesso dell’accreditamento EFI/ASHI per la tipizzazione HLA di I e II classe in alta risoluzione del donatore UD.
- 8.6 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 4.3.2, 4.3.3 e 4.3.5.
- 8.7 Tutte le iniziative volte al raggiungimento delle finalità indicate al paragrafo 5.2.1.7 (mantenimento e/o ampliamento del patrimonio di donatori regionali) sono concordate con il proprio RR.
- 8.8 Tutte le comunicazioni tra il CD e l’IBMDR sono mediate dal RR.

9 CARATTERISTICHE E NORME PER I POLI DI RECLUTAMENTO

- 9.1 Nel rispetto della propria autonomia organizzativa i RR possono istituire e identificare nell’ambito dei singoli CD strutture pubbliche istituzionali, che svolgono funzioni di PR - **Form PR111**.
- 9.2 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. Inoltre deve possedere i seguenti requisiti:

- ✓ avere una provata esperienza nel reclutamento e gestione di volontari, nelle attività di educazione al dono, nei processi di selezione medica, nelle norme di mantenimento 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.

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

- reclutamento dei volontari;
- valutazione dell'idoneità;
- identificazione del donatore;
- prelievo ematico.

10 CARATTERISTICHE E NORME PER LE BANCHE DI SANGUE CORDONALE

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

- all'Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano (Repertorio Atti della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 1770 del 10 luglio 2003);
- ai protocolli di cui all'art. 3, comma 4 della legge 219/2005 e alle azioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico del CNS come previsto dall'art. 12, comma 4 della legge 219/05, fatte salve le necessarie integrazioni funzionali con il CNT;
- 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”*;
- 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.

10.2 Le BSC debbono operare in conformità agli standard IBMDR, WMDA, Netcord-FACT.

10.3 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.

10.4 La BSC deve disporre di un sistema informativo finalizzato alla raccolta, elaborazione ed archiviazione dei dati di attività della Banca stessa.

- 10.5 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.
- 10.6 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.
- 10.7 La BSC ha il compito e la responsabilità di:
- 10.7.1 aggiornare i dati relativi alle SCO bancate destinate al circuito trapiantologico da non familiare;
 - 10.7.2 inviare all'IBMDR i dati relativi alle SCO bancate alle scadenze stabilite e secondo il protocollo di trasmissione dati previsto;
 - 10.7.3 eseguire la tipizzazione HLA dell'unità, sia per il suo inserimento in archivio, sia nel corso delle successive procedure di ricerca, avvalendosi di un laboratorio certificato EFI o ASHI;
 - 10.7.4 essere in grado di organizzare la spedizione di un campione biologico (ove disponibile) relativo alla SCO selezionata, su specifica richiesta del CT;
 - 10.7.5 essere in grado di organizzare la spedizione di un campione siero materno (ove disponibile) della SCO selezionata, su specifica richiesta del CT;
 - 10.7.6 organizzare e coordinare, insieme con il corriere identificato per il trasporto, la preparazione, il confezionamento e la spedizione della SCO al CT.

11 DONATORI ADULTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

11.1 Definizione

- 11.1.1 I donatori di CSE sono cittadini maggiorenni che, dichiarata la disponibilità alla donazione volontaria e gratuita di CSE a favore di qualsivoglia paziente del mondo, giudicati idonei e tipizzati per HLA, sono stati iscritti nell'IBMDR. Permangono nello stato di potenziali donatori sino alla donazione o al raggiungimento dell'età massima stabilita per la permanenza nell'IBMDR.
- 11.1.2 Un donatore che ha donato CSE per un familiare ancora in vita, non può essere iscritto. Se già iscritto, deve essere sospeso.
- 11.1.3 Un soggetto può donare CSE per un massimo di tre volte (sia per un paziente consanguineo e/o non consanguineo).

11.2 Consenso

Il proselitismo affidato a persone esperte in attività di informazione, educazione al dono, applicazione di norme di riservatezza, processi di selezione medica e consulenze cliniche, 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 al trattamento dei loro dati personali (anagrafici e genetici).

- 11.2.1 Al candidato donatore, prima che rilasci il consenso, debbono essere fornite spiegazioni sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni di usare donatori non apparentati, sul procedimento della donazione di CSE **Allegato A** e sui rischi connessi **Allegato H**.
- 11.2.2 Il donatore, nel compilare il questionario anamnestico pre-iscrizione, **Allegato B**, 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 CSE.

- 11.2.3 La sottoscrizione del “*Consenso iniziale del donatore*” - **Form CD101** - attesta che il donatore ha ricevuto tutte le necessarie informazioni riguardanti:
- 11.2.3.1 la durata della sua iscrizione all’IBMDR fino al compimento del 55° anno di età;
 - 11.2.3.2 l’alto contenuto morale del suo atto;
 - 11.2.3.3 l’importanza che la donazione sia mantenuta anonima, volontaria e non retribuita.
- 11.2.4 Accertata l’identità del soggetto, un consenso consapevole deve essere rilasciato, per iscritto, dal donatore, al reclutamento ed in ogni fase del processo di selezione che preveda una sua convocazione.
- 11.2.5 Una apposita estensione del consenso deve essere ottenuta qualora sangue o altro materiale biologico siano conservati e/o utilizzati per progetti di ricerca o scopi diversi da quelli esplicitati, per quanto approvati da comitati etici.
- 11.2.6 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.

11.3 Idoneità

Una valutazione sullo stato di salute e sulla eleggibilità alla donazione deve essere condotta in ogni occasione di incontro con il volontario al fine di verificarne l’idoneità alla donazione. La gradualità e la tipologia degli accertamenti debbono essere commisurati ai diversi momenti del processo di selezione, via via più ampi ed approfonditi dal reclutamento al giudizio di idoneità alla donazione, dopo la selezione finale.

- 11.3.1 I requisiti minimi di idoneità sono quelli vigenti per la donazione del sangue.
- 11.3.2 Le caratteristiche richieste dalla relativa normativa vigente, in materia di attività trasfusionali e di tessuti e cellule, sono riassunte nell’ **Allegato G**.
- 11.3.3 A differenza di quanto esplicitato nella legge Trasfusionale Italiana il donatore, al momento del reclutamento, non dovrebbe avere, di regola, più di 35 anni, a meno di differenti programmi regionali di reperimento di nuovi volontari.
- 11.3.4 Le donne gravide che fanno richiesta di divenire potenziali donatrici, non possono essere sottoposte ad alcun prelievo di sangue finalizzato all’iscrizione. Sono invitate a ripresentarsi un anno dopo il parto.
- 11.3.5 Il donatore deve essere esente da alterazioni croniche sia fisiche che psichiche e, per la donazione di CSE da midollo osseo, rientrare nella classe I dei “Rischi anestesilogici” stabiliti dalla *American Society for Anesthesiology* –ASA.
- 11.3.6 Le classi di rischio ASA sono riportate nell’ **Allegato F**.
- 11.3.7 Il volontario oltre alla rispondenza ai requisiti previsti per l’iscrizione, per poter adire alla donazione di CSE da sangue periferico, deve:
 - non essere sotto trattamento con acido acetilsalicilico o antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, ACE-inibitori, litio;
 - non presentare splenomegalia;
 - non presentare in anamnesi (sia personale che familiare) episodi di alterazioni della coagulazione, in particolare 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.

11.4 Caratterizzazione

- 11.4.1 Allorché il candidato donatore soddisfa a tutte le regole del reclutamento è tipizzato per le caratteristiche HLA-A,B,C e DRB1 (con metodiche di biologia molecolare a risoluzione medio/alta– 2 campi – con eventuale indicazione delle ambiguità) – **Tabella I**. L’inserimento di questi dati genetici, del peso, numero di gravidanze (se donatrice), numero di trasfusioni e dei dati anagrafici nel file nazionale porta a compimento l’iscrizione del potenziale donatore all’IBMDR.
- 11.4.2 Le indagini sui gruppi sanguigni debbono comprendere almeno la tipizzazione ABO ed Rh.

11.5 Procedure di selezione

- 11.5.1 Il donatore, informato sullo stato attuale della ricerca, 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.
- 11.5.2 Il personale sanitario del CD è tenuto ad accertare la corretta associazione del dato anagrafico con il codice IBMDR e l’identità del donatore prima di ogni prelievo di campioni biologici dallo stesso.
- 11.5.3 Il CD, in occasione delle convocazioni successive all’iscrizione, verifica che il donatore soddisfi, ancora, i requisiti richiesti al momento del reclutamento (n.b.: accertare, sempre, un eventuale stato di gravidanza).
- 11.5.4 L’eventuale condizione di irreperibilità o indisponibilità del donatore deve essere segnalata all’IBMDR entro 20 giorni dalla data di selezione.
- 11.5.5 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.
- 11.5.6 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.
- 11.5.7 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;
 - ✓ l’indagine HLA di ulteriori loci, se richiesti (#16.13.4).
- e dovrà riportare le seguenti informazioni:
- ✓ il peso del donatore;
 - ✓ il numero di gravidanze/aborti della donatrice;
 - ✓ il numero di trasfusioni omologhe del donatore.
- 11.5.8 Il donatore HLA-ABDRB1 compatibile può essere selezionato per
- a) “*Tipizzazione genomica*”. Il CD, su un campione di sangue fresco, deve fornire:
- ✓ l’indagine HLA di ulteriori loci (#16.13.4);
 - ✓ la determinazione del fenotipo ABO ed 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*”. Il CD, su un campione di sangue fresco, deve fornire i risultati della ricerca di: sierodiagnosi per la sifilide, anti-HCV, HbsAg, anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG), anti-HIV1/2;
- Il CD dovrà inoltre fornire le seguenti informazioni:
- ✓ peso del donatore;
 - ✓ il numero di gravidanze/aborti della donatrice;
 - ✓ il numero di trasfusioni omologhe del donatore.
- 11.5.9 Il risultato delle indagini richieste ai #11.5.6, #11.5.7 e/o #11.5.8 deve pervenire all'IBMDR 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.
- 11.5.10 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.
- 11.5.11 Il donatore risultato potenzialmente compatibile, anche dopo i risultati della tipizzazione genomica richiesta dal Centro Trapianti, rimarrà selezionato per il paziente per 15 giorni di calendario.
- 11.5.12 Il CD, ricevuta la “*Richiesta di invio campione*” per l'esecuzione dei “*Test di compatibilità finale*” deve:
- ✓ ottenere un nuovo questionario anamnestico e nuovo consenso informato del donatore, con più ampie e dettagliate informazioni riguardo la procedura di donazione (**Allegato A-TC/B-TC**);
 - ✓ effettuare la ricerca dei marker infettivologici sul donatore: sierodiagnosi per la sifilide, anti-HCV, HbsAg, anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG), anti-HIV1/2 ed AB0 e Rh;
 - ✓ ottenere/aggiornare i seguenti dati aggiuntivi del donatore: peso, numero di trasfusioni omologhe e numero di gravidanze/aborti (nelle donatrici);
 - ✓ 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.
- 11.5.13 Trascorsi 30 giorni dalla richiesta di invio campione, in assenza di alcuna risposta, la stessa decade e pertanto non è più fatturabile.
- 11.5.14 Se il CD invia i campioni dopo che è stata notificata la cancellazione della richiesta da parte del CT, la prestazione non è fatturabile.
- 11.5.15 I referti dell'indagine sui marker infettivologici non debbono mai riportare le generalità del donatore, ma il solo codice identificativo.
- 11.5.16 I dati aggiuntivi del donatore richiamato, i risultati della tipizzazione genomica, dei test di compatibilità, dei markers infettivologici e/o eventuali inidoneità e indisponibilità dei donatori richiamati debbono essere inseriti e aggiornati nel software gestionale dell'IBMDR.
- 11.5.17 I “*Test di compatibilità finale*” sono eseguiti a cura del laboratorio HLA del CT sui campioni del donatore.
- I relativi risultati (di competenza del laboratorio HLA del CT) - **Form CT307-don** - debbono pervenire all'IBMDR ed al CT, entro 40 giorni dalla ricezione dei campioni. Trascorsi 40 giorni, in assenza di risposta, la prestazione non è più fatturabile. La decisione sulla accettabilità del

donatore (di competenza del CT) deve pervenire, tramite l'IBMDR, al CD entro 10 giorni dal ricevimento dei risultati.

- 11.5.18 Il donatore identificato compatibile può essere mantenuto selezionato per un periodo di 90 giorni al termine dei quali, in assenza di richiesta di proroga scritta da parte del CT, la selezione decade ed il donatore rientra nel file dei donatori attivi. La selezione è rinnovabile un'unica volta per altri 90 giorni.
- 11.5.19E' cura del CD informare il donatore sul suo stato di selezione (persistente o decaduta compatibilità) sulla base:
- ✓ dei risultati delle indagini genetiche esperite ai punti 11.5.6, 11.5.7 e 11.5.8 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*.
- 11.5.20 A seguito di particolari protocolli trapiantologici (vedi Talassemia), che richiedono criteri di compatibilità più stringenti, possono essere richieste al CD particolari indagini genetiche (per es. tipizzazione locus HLA-C) sui donatori.
- 11.5.21 In caso di richiesta di un campione pre-trapianto da donatore già selezionato per la donazione, l'invio deve essere organizzato entro i 30 giorni precedenti la data prevista per la raccolta di CSE, salvo diverse indicazioni da parte del CT.

11.6 Prima donazione

La donazione di CSE può avvenire sia da sangue midollare che da sangue periferico, dopo stimolazione con fattori di crescita.

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

- i D.M. del 3 marzo 2005 “*Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti.*” “*Protocolli per l'accertamento della idoneita' del donatore di sangue e di emocomponenti*” e successive modifiche ;
- al 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*”.
- il parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 5.7.2001,
- 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.

11.6.1 Sessione informativa finale - **Allegato WU-cl**

- 11.6.1.1 La sessione informativa finale deve essere composta, come minimo, da un rappresentante del CD e/o RR, da un rappresentante del CP e da un ematologo.

- 11.6.1.2 Al candidato donatore debbono essere fornite, nell'occasione, dettagliate informazioni circa gli ulteriori esami da eseguire, le modalità di esecuzione della raccolta di CSE, i rischi ad essa connessi e la presunta durata del ricovero o della procedura.
- 11.6.1.3 È fortemente raccomandabile che il medico personale del donatore o altra persona importante della sua famiglia sia presente a questa seduta.
- 11.6.1.4 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.
- 11.6.1.5 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;
 - 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 diritto e il dovere di mantenere l'anonimato sia nei confronti del ricevente sia nei confronti di terzi (comma 3 art.90 D. Lgs. n. 196, 30 giugno 2003).
- 11.6.2 Nel caso in cui il donatore di PBSC risulti non disponibile o non idoneo alla donazione da midollo osseo, il CT richiedente deve essere preventivamente avvisato poiché, in caso di mancata mobilitazione, non sarà possibile fare ricorso al prelievo di CSE da sangue midollare.
- 11.6.3 Valutazione medica
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 CSE. - **Allegato B-WU**.
- 11.6.4 Valutazione di idoneità alla procedura di donazione
Il CD in accordo con il CP ha la responsabilità di tutelare il donatore e di valutare la sua idoneità alla specifica procedura di donazione per la quale è stato richiamato, se necessario richiedendo anche consulenza di esperti esterni.
- 11.6.5 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, diverso da quello che ha in cura il paziente.
- 11.6.6 Qualora il donatore riferisca/presenti condizioni o comportamenti per i quali non risultino soddisfatti i requisiti di eleggibilità previsti dalla normativa vigente, il CD, in accordo con il 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 Centro Trapianti 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.

11.6.7 Il work-up pre-donazione deve essere effettuato entro i 30 giorni precedenti la donazione.

11.6.7.1 Richiesta di CSE da sangue midollare – **Allegato P-cl** .

A seguito della “*Prescrizione per la raccolta di CSE*”, se il donatore ha riconfermato l’intenzione a donare, il CD compila, insieme con il CP-M, la “*Verifica della prescrizione di CSE*” - **Form CD107-m**.

I medici del CD e del CP-M, considerati i risultati:

- delle usuali indagini di laboratorio (emocromo completo, VES, azotemia, glicemia, creatinemia, AST, ALT, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina, gamma-GT, uricemia, sideremia, transferrina, ferritina, ferro capacità legante transferrina, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, Ca, Cl, Na, K, CPK, LDH, colinesterasi e numero di dibucaina – opzionali, PT o INR, aPTT, fibrinogeno, proteinemia totale ed elettroforesi delle proteine, complementemia: C3 - C4, esame urine completo, gruppo ABO e fenotipo Rh completo) e marcatori di malattie infettive (anti-HAV IgG e IgM, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcAg, anti-HBeAg, anti-HCV, anti-HIV, sierodiagnosi per la sifilide, HCV NAT, HIV NAT, HBV NAT; se non già effettuati, o in presenza di risultato negativo per le IgG, anti-CMV IgG e IgM, toxotest IgG e IgM; eventuale ricerca di altri marcatori infettivologici, anche stagionali, se il donatore è a rischio, così come previsto dalla normativa vigente - es: WNV, HTLV1/2-)
- degli esami strumentali (ECG, RX del torace),
- delle visite mediche (generica e anestesiologicala),
- dei risultati del test di gravidanza (dosaggio gonadotropina corionica);
- della anamnesi dettagliata personale e familiare,

devono riportare, per iscritto, l’esito della loro valutazione. Qualora il donatore sia idoneo procedono con la compilazione della “*Clearance del donatore di CSE da sangue midollare*” - **Form CD104-m** – da inviare al CT e all’IBMDR prima dell’inizio del regime di condizionamento del ricevente.

11.6.7.2 Richiesta di CSE da sangue periferico– **Allegato P-cl**.

A seguito della “*Prescrizione per la raccolta di CSE*”, se il donatore ha riconfermato l’intenzione a donare, il CD compila, insieme con il CP-P ed il CP-M, la “*Verifica della prescrizione di CSE*” - **Form CD107-p**.

A meno che non possa donare esclusivamente PBSC, il volontario deve essere valutato sia per l’idoneità alla donazione di midollo osseo che per quella da sangue periferico. Pertanto i medici del CD, CP-P e CP-M, oltre alle indagini indicate al paragrafo 11.6.7.1, considerati i risultati di:

- un accurato esame clinico e cardiologico, che valuti, in particolare, la sua situazione cardiovascolare,
- una visita cardiologia e Ecocardiogramma,
- un’ecotomografia all’addome superiore con particolare attenzione alla valutazione della milza,

- un approfondito screening coagulativo per trombofilia, che contempli lo studio, dell'ATIII, della proteina C, della proteina S e dell'omocisteina; le indagini sulle mutanti Leiden del fattore V e 20210A della protrombina vanno eseguite solo in caso di anamnesi personale e/o familiare positiva,
 - conteggio delle piastrine circolanti, eseguito con particolare attenzione,
 - uno screening per HbS,
- devono riportare, per iscritto, l'esito della loro valutazione. Qualora il donatore sia idoneo procedono con la compilazione della *“Clearance del donatore di CSE da sangue periferico”* - **Form CD104-p** – da inviare al CT e all'IBMDR prima dell'inizio del regime di condizionamento del ricevente.
- 11.6.8 Il CD, in accordo con il CP, deve comunicare l'eventuale giudizio di inidoneità al CT e all'IBMDR e stralciare, nel caso di inidoneità permanente, il soggetto dal file dei potenziali donatori - **Form CD108**.
- 11.6.9 Le indagini sui marcatori infettivologici nel donatore debbono essere ripetuti se i risultati in possesso risalgono a più di 30 giorni prima della data stabilita per la donazione di CSE. In particolare il test di gravidanza nelle donatrici va eseguito nei giorni immediatamente precedenti l'inizio del condizionamento del ricevente.
- 11.6.10 Se il trapianto viene posticipato, gli esami/indagini effettuati nel work-up (eccetto gli esami previsti dalla normativa italiana) possono non essere ripetuti se effettuati entro 90 giorni dalla nuova data prevista per il trapianto.
- 11.6.11 Copie dei documenti e del verbale della sessione informativa dovranno essere conservati presso il CD e CP.
- 11.6.12 Consenso finale
- 11.6.12.1 Una volta che il donatore sia stato giudicato idoneo deve sottoscrivere il *“Consenso finale alla donazione di CSE”* - **Form CD103**.
- 11.6.12.2 Il consenso, oltre a richiedere l'intenzione a proseguire nella procedura di raccolta delle CSE, deve valutare la disponibilità del soggetto ad ulteriori richieste di donazioni per il medesimo paziente.
- 11.6.12.3 Il CD deve notificare tempestivamente al CT e all'IBMDR l'eventuale diniego del donatore a procedere - **Form CD108**.
- 11.6.13 Comunicazioni pre-trapianto
- 11.6.13.1 La procedura di raccolta di CSE 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.
- 11.6.13.2 Prima di iniziare il regime di condizionamento del ricevente, il CD, il CP e il CT debbono essere d'accordo sulla quantità di CSE prelevabili dal donatore e sottoscrivere la *“Verifica della prescrizione di CSE”* - **Form CD107**.
- 11.6.13.3 La procedura di raccolta delle CSE 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.
- 11.6.13.4 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.

11.6.13.5 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.

11.6.14 Raccolta di CSE midollari

11.6.14.1 Prima della raccolta di CSE midollari, il donatore deve effettuare una o più autodonazioni. 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.

11.6.14.2 È auspicabile che il prelievo di sangue midollare avvenga in struttura diversa da quella in cui è ricoverato il ricevente.

11.6.14.3 In occasione della donazione il donatore deve essere trasfuso con le unità di sangue predepositate.

11.6.14.4 La donazione del sangue midollare, eseguita secondo l'**Allegato L**, deve avvenire presso un CP-M autorizzato, situato, possibilmente, in un'area vicinore alla residenza del donatore.

11.6.14.5 Le caratteristiche della raccolta (codice identificativo dell'unità, parametri di cellularità, volume etc..) sono dichiarate dal CP-M attraverso la compilazione del **Form CP201-m** che deve accompagnare la sacca di sangue midollare. L'esito degli esami colturali eseguiti al prelievo deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

11.6.14.6 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere i **Form CP200-m** e **CP201-m** opportunamente compilati per le parti di competenza, all'IBMDR ed al CP-M. La rispondenza del prelievo ai requisiti minimi di qualità è valutata dalla Commissione GITMO MUD.

11.6.15 Raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

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

11.6.15.2 La somministrazione 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.

11.6.15.3 Il G-CSF viene somministrato, per via sottocutanea, alla dose massima di 10µg/Kg di peso corporeo del donatore. Non è consentito l'uso del G-CSF biosimilare.

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

11.6.15.5 Non è consentito, in alcun caso, il posizionamento di un catetere venoso centrale per eseguire la raccolta di PBSC.

11.6.15.6 In presenza di gravi reazioni al G-CSF, il trattamento deve essere sospeso.

11.6.15.7 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.

11.6.15.8 Le caratteristiche della raccolta (codice identificativo UNI dell'unità, parametri di cellularità, volume etc..) sono dichiarate dal CP-P attraverso la compilazione del **Form CP201-p** che deve accompagnare la sacca di CSE periferiche. L'esito degli esami colturali eseguiti al prelievo deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

11.6.15.9 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere i **Form CP200-p** e **CP201-p** opportunamente compilati per le parti di competenza, all'IBMDR ed al CP-P. La rispondenza della raccolta ai requisiti minimi di qualità è valutata dalla Commissione SIMTI.

11.6.16 Qualificazione biologica del prodotto di raccolta

11.6.16.1 La qualificazione biologica dell'unità di CSE raccolta (sia da midollo che da sangue periferico) è a carico del CP/CD di provenienza viene effettuata su campioni di sangue periferico del donatore ottenuti contestualmente alla donazione, secondo le indicazioni della normativa e degli standard vigenti.

11.6.16.2 Devono essere eseguiti almeno gli esami previsti dalla normativa vigente:

- HCV-Ab,
- HBs-Ag,
- HIV 1,2 – Ab,
- Sierodiagnosi per la Lue,
- TRI-NAT,
- ricontrollo del gruppo sanguigno.

11.6.16.3 L'unità di CSE è rilasciabile dal CP, in deroga, anche prima dell'esito delle indagini di Legge (#11.6.16.2), i cui risultati dovranno essere comunque comunicati a IBMDR, CT, non appena disponibili – **Form CP200**, mediante il quale si documenta al CT lo stato di qualificazione dell'unità raccolta e **CD104Q**.

11.7 Seconda o ulteriore donazione a favore dello stesso paziente

11.7.1 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**, **Allegato E/E1** e un nuovo consenso informato **Form CT302-r/l** 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.

L'ulteriore donazione può riguardare: linfociti, in caso di recidiva, o CSE da sangue periferico/ sangue midollare in caso di non attecchimento e poor graft function.

11.7.2 In caso di recidiva precoce (< 6 mesi dal trapianto), non è possibile richiedere un'ulteriore donazione di PBSC o CSE midollari allo stesso o ad altro donatore non consanguineo. E' consentita la riattivazione della ricerca finalizzata a trapianto da SCO.

11.7.3 Il volontario che ha già 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.

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

- 11.7.5 Tutte le richieste di ulteriore donazione verranno sottoposte a parere della Commissione GITMO MUD.
- 11.7.6 Tutte le richieste di donazioni di linfociti successive alla prima, a tutela del donatore, debbono essere valutate dalla Commissione SIMTI. Al CD verrà richiesto di fornire i dati di follow-up del volontario relativi alle precedenti donazioni.
- 11.7.7 Nel caso la richiesta sia approvata, l'IBMDR informa il CD sulla pervenuta istanza e richiede la disponibilità del donatore.
- 11.7.8 La proposta può essere indirizzata al solo donatore che:
- è stato informato in occasione della “*Sessione informativa finale*”, sulla remota, ma possibile, eventualità di essere chiamato ad una seconda donazione **Form CD103**;
 - ha rilasciato la propria disponibilità tramite il questionario sullo “*Stato di salute*” **Form CD106**;
 - non ha presentato parametri fuori dalla norma nel follow-up eseguito dal CD a seguito della precedente donazione.
- 11.7.9 Prima di chiedere il consenso al donatore, questi deve essere edotto:
- sulle indicazioni e sui risultati di un secondo trapianto;
 - sulla modalità della seconda donazione;
 - sui rischi ad essa associati.
- 11.7.10 Il donatore, 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.
- 11.7.11 Se il responsabile del CD ritiene che il donatore non sia completamente ristabilito dalle sequele della prima donazione o sussistano, comunque, motivazioni (volte alla tutela dello stesso) tali da sconsigliare ulteriori approcci, si può rifiutare di contattare il donatore.
- 11.7.12 Il diniego a procedere **Form CD108** circostanziato e reso per iscritto, dai responsabili del CD e CP sono vincolanti per l'IBMDR e rappresentano la decisione finale in merito.
- 11.7.13 Donazione di linfociti da sangue periferico
Per i riferimenti legislativi e gli indirizzi operativi della procedura di donazione vedasi il §11.6.
- 11.7.13.1 Valutazione medica e di idoneità alla procedura di donazione
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. **Allegato B-1**. Il CD in accordo con il CP ha la responsabilità di tutelare il donatore e di valutare la sua idoneità alla specifica procedura di donazione per la quale è stato richiamato.
- 11.7.13.2 A seguito della “*Prescrizione per una linfocitoafesi 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 di linfocitoafesi*” - **Form CD107-I**.
- I medici del CD e del CP-P, considerati:
- i risultati delle usuali indagini di laboratorio (emocromo completo, PT o INR, aPTT, fibrinogeno, proteinemia totale ed elettroforesi delle proteine, esame urine completo, gruppo

ABO e Rh) e marcatori di malattie infettive (anti-HAV IgG e IgM, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcAg, anti-HBeAg, anti-HCV, anti-HIV, sierodiagnosi per la sifilide, HCV NAT, HIV NAT, HBV NAT; se non già effettuati o in presenza di risultato negativo per le IgG, anti-CMV IgG e IgM, toxotest IgG e IgM; 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) eseguiti entro i 30 giorni precedenti la donazione);

- i risultati del test di gravidanza nelle donatrici (dosaggio gonadotropina corionica);
- le indagini anamnestiche;
- la valutazione dell'assetto linfocitario (se presente): CD3-CD4-CD8-CD19-CD56;

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

11.7.13.3 Il donatore deve esprimere per iscritto il proprio consenso informato alla donazione **Form CD103-I**;

11.7.13.4 Il prodotto di raccolta:

- deve essere oggetto di qualificazione biologica secondo quanto definito al #11.6.15.1 ;
- è rilasciabile dal CP, in deroga, anche prima dell'esito delle indagini di Legge, i cui risultati dovranno essere comunque comunicati a IBMDR, CT, non appena disponibili – **Form CP200**, mediante il quale si documenta al CT lo stato di qualificazione dell'unità raccolta e **CD104Q**.

11.7.13.5 Le caratteristiche della raccolta (codice identificativo UNI dell'unità, parametri di cellularità, volume etc..) sono dichiarate dal CP-P attraverso la compilazione del **Form CP201-I** che deve accompagnare la sacca di CSE periferiche. L'esito degli esami colturali eseguiti al prelievo deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

11.7.13.6 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere i Form **CP200-I** e **CP201-I** opportunamente compilati per le parti di competenza, all'IBMDR. La rispondenza della raccolta ai requisiti minimi di qualità è valutata dalla Commissione SIMTI.

11.8 Follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione

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

11.8.2 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 consanguinei.

11.8.3 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.

- 11.8.4 I contatti dovranno essere continuati sino a che il donatore sarà esente da ogni disturbo.
- 11.8.5 Se il donatore risulta non più disponibile/idoneo ad una eventuale ulteriore donazione, il CT dovrà essere tempestivamente informato.
- 11.8.6 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 all'IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti.
- 11.8.7 Tali dati, in forma anonima verranno trasmessi al Registro mondiale delle SEAR gestito dalla WMDA.
- 11.8.8 Il donatore può essere contattato dal proprio paziente, per il tramite dell'IBMDR - a tutela e garanzia dell'anonimato -, in presenza di "Consenso per l'inoltro di comunicazioni al donatore" - **Form CT313**.
- 11.8.9 Il paziente può essere contattato dal proprio donatore, per il tramite dell'IBMDR - a tutela e garanzia dell'anonimato -, in presenza di "Consenso per l'inoltro di comunicazioni al paziente" - **Form CD110**.

11.9 Tutela e diritti

- 11.9.1 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 a rischio di morte il candidato ricevente.
- 11.9.2 In nessun momento del procedimento di ricerca deve essere fatta pressione sul donatore.
- 11.9.3 Il donatore può essere sottoposto a raccolta di CSE a favore di un unico ricevente non consanguineo.
- 11.9.4 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.
- 11.9.5 A donazione avvenuta, il donatore non può avvalere alcun diritto sul prodotto raccolto.
- 11.9.6 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**.
- 11.9.7 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.
- 11.9.8 L'identità del donatore deve essere nota soltanto al personale del CD, RR e del CP che ha necessità di conoscerla.
- 11.9.9 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.
- 11.9.10 In tutte le procedure di ricerca o in ogni altra comunicazione fra CD, RR, l'IBMDR 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.
- 11.9.11 I dati relativi alla tipizzazione HLA possono essere trasmessi al donatore nelle modalità previste dall'articolo 7 del D. Lgs. n. 196, 30 giugno 2003 e non possono essere usati per programmi diversi da quelli per i quali egli ha dato un esplicito consenso.
- 11.9.12 Il donatore ha il diritto di ricevere i risultati degli esami effettuati durante le diverse fasi di selezione e richiamo.
- 11.9.13 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**.
- 11.9.14 Il vincolo dell'anonimato è inestinguibile; ai sensi del comma 3, art. 90 del D. Lgs. n. 196, 30 giugno 2003, deve essere mantenuto sia nei confronti del ricevente sia nei confronti di terzi.
- 11.9.15 La certificazione al datore di lavoro relativa ai prelievi ematici e agli accertamenti di cui al comma 1 art. 5, alla stregua di quanto stabilito per la donazione, è resa dalle strutture sanitarie che le hanno espletate.
- 11.9.16 I donatori con rapporto di lavoro dipendente hanno diritto a permessi retribuiti per il tempo occorrente all'espletamento dei seguenti atti:
- a) prelievo finalizzato all'individuazione dei dati genetici;
 - b) prelievi necessari all'approfondimento della compatibilità con i pazienti in attesa di trapianto;
 - c) accertamento dell'idoneità alla donazione, in conformità alla normativa vigente;
 - d) eventuale somministrazione di fattori di crescita per la mobilitazione delle CSE.;
 - e) controlli di follow-up successivi alla donazione di CSE.
- 11.9.17 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.
- 11.9.18 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).
- 11.9.19 Il volontario, che ha donato CSE, dovrebbe astenersi dalla donazione di sangue per un anno.
- 11.9.20 Nessun onere economico per le prestazioni sanitarie di cui all'art. 5 della Legge n. 52 deve essere imputato al volontario.
- 11.9.21 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.
- 11.9.22 L'adeguatezza della copertura assicurativa deve essere conforme agli standard internazionali e garantita dai finanziamenti di cui all'art.10, Legge n. 52.

12 UNITA' DI SANGUE CORDONALE

12.1 Definizione

La SCO consiste nelle cellule nucleate, comprese le cellule staminali e le 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 alla possibile infusione in un ricevente non consanguineo e geneticamente distinto dal donatore.

12.2 Consenso

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 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.

12.3 Idoneità

La valutazione delle donatrici/coppie deve essere svolta applicando le disposizioni vigenti (D.M. 3 marzo 2005, D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 16 e successivi) – **Allegato G-sco**.

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 familiare al fine di identificare eventuali alterazioni genetiche, malattie infettive;
 - le informazioni relative alla gravidanza in corso;
 - 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:
 - 1) la ricerca dei marcatori infettivologici previsti dalla normativa vigente, in materia di attività trasfusionali, ovvero:
 - HbsAg;
 - Anti-HCV;
 - Anti-HIV 1 e 2;
 - Sierodiagnosi per la sifilide;
 - HIV, HBV, HCV NAT;
 - 2) la ricerca di anti HBc, che in caso di reattività non associata ad altri marcatori indicativi di un'infezione persistente non determina la non idoneità al bancaggio;

- 3) 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);
- 4) CMV (IgG e IgM).

– verificare che le TNC dell'unità al bancaggio siano almeno pari a 120×10^7 :

12.4 Caratterizzazione

Se l'unità di sangue cordonale soddisfa i requisiti di idoneità alla conservazione (#12.3) per l'utilizzo a scopo di trapianto di CSE allogenico a fini solidaristici, al momento del bancaggio devono essere definiti i seguenti parametri ed eseguiti i seguenti test:

- 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, almeno dei loci HLA-AB a bassa risoluzione –1 campo - e DRB1 ad alta risoluzione – 2 campi - **Tabella I**;
- gruppo sanguigno ABO e Rh;
- 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.

12.5 L'inserimento nel database nazionale IBMDR delle unità SCO è possibile solo se queste sono idonee (# 12.3), caratterizzate almeno per il set minimo di indagini da eseguirsi al bancaggio (# 12.4) e rispondenti ai requisiti previsti dalla normativa vigente.

12.6 L'invio dei dati all'IBMDR porta a compimento l'inserimento nel database nazionale dell'unità che in tale modo sarà a disposizione dei pazienti nazionali ed internazionali in ricerca.

13 SPESE E TARIFFE

13.1 Generalità e responsabilità

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.

13.2 Identificazione

Premesso che le analisi relative all'iscrizione dei volontari italiani ai 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.

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.

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

13.2.1 Paziente italiano

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.

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).

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

13.2.2 Paziente internazionale

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.

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

13.2.3 Paziente in carico a CT italiano non coperto dal SSN

Premesso che è compito del CT identificare a chi compete la responsabilità economica della ricerca prima di attivare la stessa (#16.5.5), 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.

14 IMPORTAZIONE, ESPORTAZIONE E TRASPORTO DI CAMPIONI EMATICI E CSE

14.1 Generalità

Allo scopo di accertare il grado di compatibilità potrebbe essere necessario che campioni ematici del donatore e/o 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.

Normativa di riferimento:

- D.M. 3 marzo 2005 “*Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti.*”
- D. Lgs. 6 novembre 2007, n. 191 “*Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' 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*”;
- Decreto 12 aprile 2012 “*Disposizione sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti*” (GU n. 147 del 26-06-2012);
- D. M. 10 ottobre 2012, “*Modalita' 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.

14.2 Campioni ematici e derivati

14.2.1 Generalità

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. 12 Decreto 12/04/2012), 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 25/7/94; Circolare Ministero della Salute n.3 del 8/05/03).

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.

14.2.2 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.

14.2.3 Il corriere incaricato della spedizione è identificato dall'E.O. Ospedali Galliera.

14.2.4 Confezionamento:

- Le provette contenenti i campioni di sangue e/o DNA devono:
 - essere a tenuta ermetica, preferibilmente di materiale infrangibile;

- riportare sempre il codice identificativo del donatore e la specifica dell'eventuale additivo (di solito anticoagulante);
- riportare la firma (leggibile) del prelevatore, la data del prelievo, il codice identificativo del paziente;
- 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.

14.2.5 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 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 non infetti, gli accordi internazionali richiedono l'applicazione sui colli di un'etichetta specifica riportante la dicitura “UN 3373 BIOLOGICAL SUBSTANCE CATEGORY B”.

14.3 CSE/LINFOCITI

L'importazione e l'esportazione di CSE/linfociti per uso di trapianto/infusione è regolata dalla normativa vigente in materia di trapianti ai sensi dell'articolo 16 della legge 21 ottobre 2005, n. 219.

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/Form Min 402.**

Qualora l'unità di CSE 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.**

14.3.1 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**.

14.3.2 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 o dalla BSC al CT;

- della scelta dei mezzi più idonei,
- della scelta dei percorsi migliori per effettuare la consegna di quanto ritirato dal CP o dalla BSC per rispettare i tempi che sono di seguito indicati (#14.3.6.8 e #14.3.7.2).

Il corriere 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.

14.3.3 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione e trasporto delle CSE/linfociti, debbono essere notificati dal CD/CP/BSC/CT all'IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti. Tali dati, in forma anonima, verranno anche trasmessi al Registro SPEAR gestito dalla WMDA.

14.3.4 Importazione

14.3.4.1 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.

14.3.4.2 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.

14.3.4.3 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.

14.3.5 Esportazione

14.3.5.1 È compito dell'IBMDR informare i RR, fornitori delle CSE, sui test infettivologici e clinico-ematologici che la normativa vigente nel paese importatore richiede per l'impiego del prodotto.

14.3.5.2 È cura del RR fornire tutte le indagini di laboratorio che debbono comparire nella documentazione sanitaria che accompagna le CSE.

14.3.5.3 Nel caso non sia in grado di erogare alcune indagini, il RR deve provvedere, in tempo utile e per il tramite dell'IBMDR, alla spedizione di campione ematico per gli accertamenti necessari.

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

14.3.6.1 Le CSE raccolte debbono essere contenute in sacche (almeno due in caso di sangue midollare) di materiale plastico a tenuta ermetica, dotate di accessi asettici.

14.3.6.2 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 codice identificativo UNI dell'unità o codice del prodotto;
- ✓ il codice identificativo del donatore; (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;
- ✓ l'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*”.
- 14.3.6.3 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.
- 14.3.6.4 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.
- 14.3.6.5 All'esterno dell'imballaggio rigido devono essere collocati la “*Scheda di accompagnamento delle sacche*” **Form CP200** e il **Form CP201** appropriati al prodotto.
- 14.3.6.6 Le CSE o emocomponente devono essere trasportati ad una temperatura compresa tra i 2 e 4° C e comunque inferiore ai 10° C salvo diversi accordi con il centro trapianti. Non deve mai essere utilizzato ghiaccio secco.
- 14.3.6.7 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.
- 14.3.6.8 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.
- 14.3.6.9 Il corriere deve tenere sempre con sé il contenitore delle CSE o emocomponente che non può essere mai riposto nel cargo.
- 14.3.7 Etichettatura, Confezionamento, Documentazione e Trasporto (dalla BSC al CT) di CSE da SCO
- 14.3.7.1 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.
- 14.3.7.2 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.
- 14.3.7.3 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.
- 14.3.7.4 Il dry shipper deve essere munito di un dispositivo per monitorare la temperatura per l'intera durata della spedizione.
- 14.3.7.5 Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che debbono essere mantenute sulla documentazione di

accompagnamento sono definiti dalla 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 codice identificativo dell’unità di sangue cordonale e la Banca di appartenenza;

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 AB0 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;
- ✓ l’identificativo del paziente;

14.3.7.6 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**.

14.3.7.7 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**.

15 REQUISITI MINIMI DI COMPATIBILITÀ

15.1 Donatore adulto

15.1.1 Secondo gli standard IBMDR, un donatore viene considerato compatibile per un dato paziente quando possiede gli stessi gruppi allelici (tipizzazione HLA con tecniche di biologia molecolare - 1 campo se questo discrimina l’equivalente split sierologico) ai loci HLA-AB e gli stessi alleli (tipizzazione HLA con tecniche di biologia molecolare - 2 campi) al locus HLA-DRB1.

15.1.2 Per tutti i pazienti affetti da patologia elencata in categoria A nella Tabella III e con età inferiore ai 66 anni è consentito selezionare un donatore parzialmente compatibile secondo i seguenti criteri:

a) pazienti al di sotto dei 19 anni - la sola caratteristica genetica diversa può appartenere sia alla classe I (preferibile) sia alla classe II;

b) pazienti di età superiore ai 19 anni - la sola caratteristica genetica diversa può appartenere sia alla classe I (differente gruppo allelico/specificità sierologica) sia alla classe II (esclusivamente a livello allelico). In quest’ultimo caso viene richiesta l’identità allelica (2 campi) in I classe ai loci: HLA-A, B, C.

15.1.3 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 HR.

Su richiesta del CT la tipizzazione può anche essere estesa anche ai loci HLA-DRB3/4/5, DQA1, DPA1 e DPB1. I risultati debbono essere riportati attraverso i dispositivi informatici previsti (**Form CT307-don.**) .

- 15.1.4 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.
 - 15.1.5 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.
 - 15.1.6 In ogni caso va comunque ottemperato quanto indicato nel # 15.1.3.
 - 15.1.7 La tipizzazione HLA del ricevente deve essere ripetuta al "*Test di compatibilità finale*" una tantum, su un campione di sangue differente da quello finalizzato alla tipizzazione per l'attivazione della ricerca. I risultati debbono essere riportati nell'apposito **Form CT307-paz.** e debbono comprendere i loci che sono requisito minimo di compatibilità IBMDR. 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 HR – 2 campi.
 - 15.1.8 In caso di selezione per il prelievo di CSE, l'IBMDR deve essere obbligatoriamente informato affinché possa iniziare il work-up sul donatore.
- 15.2 Unità di sangue cordonale
- 15.2.1 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.
 - 15.2.2 La tipizzazione HLA del ricevente va necessariamente ripetuta al "*Test di compatibilità finale*" prima della selezione per trapianto dell'unità SCO, quantomeno per la verifica dello standard minimo di compatibilità richiesto (cioè HLA-A,B, in bassa risoluzione se questo discrimina l'equivalente split sierologico e HLA-DRB1 in alta risoluzione).
 - 15.2.3 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).
 - 15.2.4 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.

16 PROCEDURE DI RICERCA

- 16.1 La ricerca di donatore volontario e/o unità di SCO non consanguineo è consentita a tutti i pazienti ematologici per i quali il trattamento trapiantologico rappresenta un atto terapeutico di verificata o presumibile efficacia. Quando l'effetto curativo è sostenuto da evidenze certe, la patologia è classificata in "Categoria A" e l'indicazione al trapianto di CSE per il paziente che risponde ai suoi parametri descrittivi si definisce comprovata. Sono collocate, invece, in "Categoria B" le patologie per le quali il beneficio trapiantologico non è così evidente e l'indicazione al trapianto di CSE per il paziente che risponde ai suoi parametri descrittivi non è elettiva ma, comunque,

- plausibile. La **Tabella III** riporta le patologie e i loro parametri descrittivi in conformità all'indicazione trapiantologica.
- 16.2 Il trapianto da donatore non consanguineo adulto è controindicato, in assoluto, per i pazienti affetti dalle patologie appartenenti alla “*Categoria C*”.
- 16.3 Il trapianto da unità di SCO non consanguinea è regolamentato dalle indicazioni riportate in **Tabella III**, senza restrizioni sulla fase della malattia.
- 16.4 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).
- 16.5 Nel caso l'interrogazione preliminare **Form CT300 /BMDW** fornisca sufficienti probabilità di reperire un donatore, la ricerca può essere attivata - **Form CT301** - quando:
- 16.5.1 la malattia del paziente rientra tra quelle elencate in categoria A o B della **Tabella III** e ne soddisfa i criteri;
 - 16.5.2 il paziente ha un'età inferiore ai 66 anni; (eccezionalmente, in caso di particolare protocollo trapiantologico l'età può essere superiore esclusivamente se il paziente ha Indice di Sorrow inferiore a 3);
 - 16.5.3 il paziente, eleggibile al trattamento e ragguagliato sui rischi connessi, ha rilasciato un consenso informato - **Form CT302**;
 - 16.5.4 il paziente è incluso in una “lista d'attesa” di un CT in possesso dell'accreditamento GITMO per trapianti MUD;
 - 16.5.5 è stato chiaramente stabilito a chi compete la copertura economica della ricerca e del trapianto **Allegato E, Allegato E-1**.
- 16.6 Se la patologia, o i suoi parametri descrittivi, non trova corrispondenza nelle categorie A o B della **Tabella III**, per attivare la ricerca, è necessaria una preventiva approvazione della Commissione GITMO MUD.
- 16.7 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.
- 16.8 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/BSC). In questa fase copia di ogni comunicazione deve essere inviata, per conoscenza, all'IBMDR e a tutte le strutture coinvolte.
- 16.9 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 **Tabella II**.
- 16.10 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 (**Tabella II**).
- 16.11 La tipizzazione HLA del ricevente deve essere ripetuta al “*Test di compatibilità finale*” una tantum, su un campione di sangue differente da quello finalizzato alla tipizzazione per l'attivazione della ricerca (vedi #15.1.7).
- 16.12 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.

16.13 Ricerca di donatore adulto

- 16.13.1 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.
- 16.13.2 A seguito di specifica richiesta, può essere eseguita la tipizzazione HLA-DRB1 LR dei donatori HLA-AB compatibili. La prestazione è erogata dal CD con tecniche di biologia molecolare a bassa risoluzione – 1 campo.
- 16.13.3 L’IBMDR non permette la selezione di donatori che differiscono per più caratteristiche HLA-ABDRB1 con il paziente. Soltanto dietro precisa richiesta, il CT può selezionare donatori incompatibili per una sola specificità (privilegiando l’identità per HLA-DRB1).
- 16.13.4 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.
- 16.13.5 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.

Sui campioni del donatore:

- il CD effettua la ricerca dei marcatori per le malattie infettive, ABO e Rh e invia i risultati all’IBMDR che ne trasmette copia al CT;
- il CT conferma la tipizzazione del donatore (#15.1.3);
- il CT esegue ogni altro eventuale test, finalizzato al trapianto di CSE, che ritiene necessario.

Verranno rigettate le richieste 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.
- 16.13.6 E’ fortemente raccomandato che almeno la tipizzazione allelica del locus HLA-DRB1 sia eseguita anche dal CD. Su specifica richiesta, può essere eseguita contestualmente una “*Tipizzazione genomica*” e “*Test di compatibilità finale*” sui donatori HLA-ABDR compatibili. Le indagini esperite dal CD sono riportate nei # 11.5.7. e 11.5.12.
- 16.13.7 Il CT deve comunicare all’IBMDR, entro 10 giorni dal ricevimento dei risultati dei “*Test di compatibilità finale*” **Form CT307-don.**, la propria decisione sulla accettabilità del donatore. Contestualmente o a brevissima distanza di tempo il CT fa pervenire all’IBMDR la richiesta di “*Prescrizione per la raccolta di CSE*” **Form CT308**.
- 16.13.8 Se, entro 90 gg., non segue la “*Prescrizione di CSE*” ed in assenza di richiesta di proroga scritta da parte del CT, la selezione decade e il CD e l’IBMDR provvedono a reinserire il donatore nel “*file attivo*”. La selezione è rinnovabile un’unica volta per altri 90 giorni.

- 16.13.9 Il CT può richiedere la raccolta di CSE solo per uso immediato e non per criopreservazione **Form CT308**.
- 16.13.10 Il CT può richiedere CSE da sangue periferico dopo stimolazione con fattore di crescita emopoietico solo se il paziente risponde almeno ad uno dei requisiti di eleggibilità previsti dalla Commissione GITMO MUD per l'utilizzo di tali cellule staminali:
- pazienti adulti, sottoposti a regime di condizionamento ridotto;
 - pazienti con fase avanzata di malattia;
 - pazienti di peso corporeo eccessivo rispetto a quello del donatore.
- 16.13.11A 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**.
- 16.13.12 La modulistica deve essere siglata dalle parti competenti e copia di ogni comunicazione dovranno pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.
- 16.13.13Il regime di condizionamento del paziente non può iniziare prima di aver ricevuto e accettato la “*Clearance del donatore di CSE*” - **Form CD104**.
- 16.13.14Il CT, prima del condizionamento, deve considerare, in patologie che lo consentano, la possibilità di raccogliere CSE del paziente per un “recupero” autologo in caso di non attecchimento dell'allotrapianto.
- 16.13.15L'infusione del prodotto di raccolta al paziente, può avvenire senza attendere l'esito degli esami di qualificazione biologica del prodotto.
- 16.13.16Il CT, in caso di criopreservazione della quota eccedente del prodotto di raccolta e non infusa al paziente – **Allegato L-CSE, Form CT314**, è tenuto a darne comunicazione all'IBMDR attraverso le “*Caratteristiche delle CSE raccolte*” - **Form CP201**.
- 16.14 Ricerca di unità di sangue cordonale
- 16.14.1 Al momento della selezione di una unità di SCO, al CT viene inviato un report riassuntivo delle caratteristiche proprie dell'unità identificata - “*Unit report*”.
- 16.14.2 Il report della SCO dovrà contenere i risultati delle indagini eseguite al bancaggio (# 12.3 e 12.4) e deve pervenire all'IBMDR entro 3 giorni lavorativi dalla richiesta.
- 16.14.3 Il CT può richiedere alla Banca la “*Tipizzazione genomica*” della SCO ritenuta compatibile, specificando quali loci indagare e a quale livello di risoluzione.
- 16.14.4 Il risultato dell'indagine sulle caratteristiche HLA A,B, e DRB1 - previste come requisito minimo di compatibilità- deve pervenire all'IBMDR entro 15 giorni di calendario dal ricevimento della richiesta. Trascorsi 20 giorni di calendario ed in assenza di risposta, la prestazione non sarà più fatturabile. **Form SCO307**.
- 16.14.5 In caso di richiesta di tipizzazione HLA più approfondita rispetto allo standard minimo, il risultato deve pervenire entro 25 giorni di calendario. Trascorsi 30 giorni di calendario ed in assenza di risposta, la prestazione non sarà più fatturabile **Form SCO307**.
- 16.14.6 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.

- 16.14.7 Le unità SCO acquisiscono lo stato “*Required*” nel momento in cui il CT richiede informazioni/prestazioni sull’unità.
- 16.14.8 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.
- 16.14.9 Le unità SCO “*Required*” sono visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 16.14.10 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.
- 16.14.11 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.
- 16.14.12 Le unità SCO “*Reserved*” non saranno visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 16.14.13 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**.
- 16.14.14 Una volta ricevuti i campioni richiesti il CT deve inviare i risultati dei test eseguiti.
- 16.14.15 La selezione per trapianto dell’unità SCO, può avvenire inviando ad L’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 stesso come specificato nel #16.11
- 16.14.16 A seguito della “*Prescrizione di CSE da SCO*”, la banca, a conferma dell’accettazione della stessa, invia la “*Pianificazione rilascio unità SCO*” **Form SCO107**.
- 16.14.17 Prima del rilascio, quanto esplicitato nei paragrafi 12.3 *Idoneità* e 12.4 *Caratterizzazione*, deve essere già stato effettuato. Inoltre la BSC, deve eseguire:
- i seguenti CQ, su un campione ‘*attached*’ comprensivi di
 - vitalità;
 - tipizzazione HLA dell’unità per confermarne l’identità e la precedente tipizzazione (almeno A, B e DRB1* LR) **Form SCO307**;
 - CFU;
 - conteggio delle TNC;
 - 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.

- 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**.
 - il *follow-up* sulla madre e sul bambino, qualora non ancora effettuato secondo le indicazioni della normativa vigente.
- 16.14.18 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).
- 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.
 - 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.
 - 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. Tale informazione dovrà pervenire alla BSC attraverso la compilazione da parte del CT del **Form CT306-sco**;
 - 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.
- 16.14.19 La BSC deve inviare i risultati dei "Controlli di qualità" - **Form SCO104** non appena disponibili ed in ogni caso prima del rilascio.
- 16.14.20 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**
- 16.14.21 In caso di "Impossibilità a procedere con l'invio dell'unità SCO" la BSC invia il **Form SCO108**.
- 16.14.22 Copia di ogni comunicazione, opportunamente firmata dalle parti interessate, dovrà pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.
- 16.14.23 Il regime di condizionamento del paziente non deve iniziare prima di aver ricevuto presso il CT richiedente l'unità SCO selezionata.
- 16.14.24 Prima dell'inizio del regime di condizionamento il laboratorio del Centro Trapianti 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**.
- 16.14.25 A trapianto avvenuto, il CT dovrà inoltrare "Follow-up unità di sangue cordonale rilasciata" – **Form SCO201**.
- 16.14.26 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**).

- 16.15 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.
- 16.16 Per riattivare una ricerca, è necessario inviare all'IBMDR: **Form CT301-r**, **Form CT302-r** e **Allegato E/E1** (quest'ultimo, solo nel caso in cui sia variata la ASL di appartenenza del paziente).
In caso di attivazione/riattivazione per fallimento di precedente allotrapianto è necessario sottoporre la richiesta alla Commissione GITMO MUD.

Tabella I

La tipizzazione HLA sui potenziali **DONATORI/UNITÀ SCO** deve, a seconda delle finalità e delle fasi della ricerca, essere in grado di raggiungere una differente accuratezza di indagine.

Nel caso di tipizzazione HLA-A, B, C LR (bassa risoluzione – 1 campo) è fortemente raccomandato che vengano evidenziati i “*search determinant*” previsti dal software gestionale IBMDR dei donatori non consanguinei.

Tabelle

WMDA (Molecolare <-> Search determinants)

HLA Locus	HLA Allele name	Unambiguous serology	Possible serology	Assumed serology	Expert Assigned exceptions
A*	01:01:01:01	1			
A*	01:01:01:02N	0			
A*	01:01:02	1			
A*	01:01:03	1			
A*	01:01:04	1			
A*	01:01:05	1			
A*	01:01:06	1			
A*	01:01:07	1			
A*	01:01:08	1			
A*	01:01:09	1			
A*	01:01:10	1			
A*	01:01:11	1			
A*	01:01:12	1			
A*	01:01:13	1			
A*	01:01:14	1			
A*	01:01:15	1			
A*	01:01:16	1			
A*	01:01:17	1			
A*	01:01:18	1			

Nel caso di tipizzazione genomica HR (alta risoluzione) è necessario arrivare a discriminare, per ciascun locus indagato, gli alleli a due campi previsti dalla nomenclatura ufficiale.

Tabella II

L'indagine genetica sui **PAZIENTI** ematologici che intendono avviare una ricerca di donatore non consanguineo deve essere eseguita in conformità a quanto previsto dal # 16.10 e comunque in grado di attribuire, come minimo, i “*search determinant*” previsti dal software gestionale IBMDR, attraverso i quali eseguire la ricerca.

LOCUS	ALLELE	SD
A*	01:01	1
A*	01:01:01:01	1
A*	01:01:01:02N	Null
A*	01:01:02	1
A*	01:01:03	1
A*	01:01:04	1
A*	01:01P	1
A*	01:02	1
A*	01:03	1
A*	01:04N	Null

Nel caso di tipizzazione genomica ad alta risoluzione è necessario arrivare a discriminare, per ciascun locus indagato, gli alleli a due campi previsti dalla nomenclatura ufficiale.

Tabella III – Indicazione al trapianto di CSE da non consanguineo per patologia
(Revisione GITMO –novembre 2013)

Patologia	Categoria A COMPROVATA	Categoria B SPERIMENTALE	Categoria C SENZA INDICAZIONE
APLASIA MIDOLLARE	Anemia di Fanconi SAA (attivazione alla diagnosi/trapianto dopo fallimento IS)	Trapianto da SCO per la SAA	
LEUCEMIE ACUTE LINFOIDI E MIELOIDI	Remissione Completa	Leucemie acute ricadute e/o refrattarie	
LEUC. MIELOIDE CRONICA	FC , FA, II FC		crisi blastica
MIELOFIBROSI con Metaplasia Mieloide	tutte le fasi esclusa la trasformazione blastica		crisi blastica
LINFOMI NON HODGKIN/LLC	ricaduto/resistente all'Autologo e/o polichemioterapia	frontline	Linfomi aggressivi in franca progressione
LINFOMA DI HODGKIN	ricaduto/resistente		Linfomi aggressivi in franca progressione
MIELODISPLASIA	rischi intermedi/alto		rischio basso
MIELOMA MULTIPLO	chemorefrattario-stabile, ricaduta chemiosensibile, risposta dopo induzione		Chemiorefrattario in progressione
NEUROBLASTOMA	secondo protocollo trapiantologico		
SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI		Secondo studio clinico sperimentale GCP	
ERRORI CONGENITI	alla diagnosi o secondo protocollo trapiantologico		

	<i>Età</i>	<i>Livello di matching</i>	<i>Protocollo IRB approvato</i>
Categoria A COMPROVATA	Fino a 66 anni	secondo i criteri di minima dell'IBMDR	non necessario
Categoria B SPERIMENTALE	per età ≥ 66 e < 70 anni è necessario uno studio clinico sperimentale GCP approvato dalla Commissione GITMO MUD (indice di Sorrow < 3)	secondo quanto indicato nello studio clinico sperimentale GCP	si

ELENCO ERRORI CONGENITI CHE RIENTRANO NELLA CATEGORIA A

A) IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

1. Immunodeficienze combinate gravi

- Disgenesia reticolare
- Deficit di adenosin-deaminasi
- Immunodeficienza con assenza di linfociti T e B
- Immunodeficienza con assenza di linfociti T
- Immunodeficienza con deficit funzionali di linfociti T e B

2. Immunodeficienze gravi

- Immunodeficienza con poliendocrinopatia ed enteropatia x linked
- Sindrome linfoproliferativa X-linked (X-LP - Sindrome di Duncan)
- Sindrome di Ommen
- Sindrome da Iper IgM
- Deficit di nucleoside fosforilasi
- Deficit di espressione degli antigeni HLA di II classe
- Sindrome di Shimke

3. Immunodeficienze associate a sindromi

- Sindrome di Wiskott-Aldrich
- Sindrome di Di George
- Sindrome di Chediak – Higashi
- Sindrome di Nijmegen

4. Deficit dei fagociti

- Agranulocitosi
- Deficit delle proteine d'adesione
- Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)
- Istiocitosi a cellule di Langherans (LCH)

B) DISORDINI CONGENITI

1. Difetti ematologici

- *Anemia di Blackfan – Diamond (Sindrome di Aase)
- *Anemia falciforme
- *Talassemia major
- Discheratosi congenita
- Tromboastenia di Glanzmann
- Porpora amegacariocitica congenita
- Sindrome trombocitopenica con assenza del radio
- Malattia granulocitaria cronica
- Osteopetrosi

C) DISORDINI LISOSOMIALI

1. Mucopolisaccaridosi

- Malattia di Hurler (MPS 1 H)
- Malattia di Scheie (MPS 1 S)
- Sindrome di Hunter (MPS II)
- Malattia di Maroteaux-Lamy (MPS VI)
- Leucodistrofia metacromatica
- Leucodistrofia a cellule globoidi (Malattia di Krabbe)

2. Sfingolipidosi

- GM1 gangliosidosi

3. Altre

Malattia di Farber
Mannosidosi
Mucopolipidosi tipo II
Fucosidosi

D) DISORDINI NON LISOSOMIALI

1. Adrenoleucodistrofia

** Protocolli trapiantologici che prevedono, tra l'altro, requisiti di compatibilità differenti dallo standard. Trapianto da SCO possibile solo in presenza di protocollo GCP*