



Italian Bone Marrow Donor Registry

STANDARD di FUNZIONAMENTO

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

Versione XX: 27 febbraio 2017



Tipo di documento	Standards	Versione	XX
Nome del documento	Standard_V20-2017-vdef.doc	Data emissione	27 febbraio 2017
Redatto da	RAQ IBMDR - SP	Approvato da	IBMDR, GITMO, SIMTI, AIBT , RR, ITCBN, CNT, CNS
Verificato da	Direttore IBMDR - NS		

INDICE

- 0 Abbreviazioni
- 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 Caratteristiche dei Laboratori di tipizzazione tissutale
- 12 Caratteristiche e Norme per gli Istituti dei Tessuti
- 13 Donatori adulti di Cellule Staminali Emopoietiche
 - 13.1 Definizione
 - 13.2 Reclutamento
 - 13.3 Procedure di selezione
 - 13.4 Prima donazione
 - 13.5 Seconda o ulteriore donazione a favore dello stesso paziente
 - 13.6 Follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione
 - 13.7 Tutela e diritti
- 14 Unità di sangue cordonale
 - 14.1 Definizione
 - 14.2 Consenso
 - 14.3 Idoneità
 - 14.4 Caratterizzazione
- 15 Spese e Tariffe
- 16 Importazione, Esportazione e Trasporto di campioni ematici e CSE
- 17 Requisiti minimi di compatibilità
- 18 Procedure di ricerca

0 ABBREVIAZIONI

ADMO: Associazione Donatori di Midollo Osseo
AIBT: Associazione Italiana Biologia dei Trapianti
AIEOP: Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica
ASHI: American Society of Histocompatibility and Immunogenetics – Società americana di istocompatibilità ed immunogenetica
ASR: Accordo stato e regioni
BSC: Banca di sangue cordonale
CD: Centro donatori
CFU: Colony Forming Units - Unità formanti colonie
CIC: Center Identification Code – Codice identificativo del centro
CNC: Centro Nazionale Coordinamento
CNT: Centro Nazionale Trapianti
CNS: Centro Nazionale Sangue
CP: Centro Prelievi
CP-M: Centro Prelievi sangue midollare
CP-P: Centro Prelievi sangue periferico
CQ: Controllo di Qualità
CRT: Centro Riferimento per i Trapianti d'organo
CSE: Cellule Staminali Emopoietiche
CT: Centro Trapianti
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
ISS: Istituto Superiore di Sanità
ITCBN: Italian Cord Blood Network – Rete italiana della banche di sangue ombelicale
JACIE: Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT -
LR : Low Resolution – bassa risoluzione
PBSC: Peripheral Blood Stem Cell – Cellule staminali da sangue periferico
PR: Polo di Reclutamento
RI: Registri Internazionali
RR: Registro Regionale
SCO: Sangue Cordone Ombelicale
SEAR: Serious Events and Adverse Reactions – Eventi e reazioni avversi gravi
SEC: Single European Code – Codice Unico Europeo
SIE: Società Italiana di Ematologia
SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia

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

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

TE: Tissue Establishment – Istituto dei Tessuti

TNC: Total Nucleated Cells - Cellule Nucleate Totali

UD: Unrelated Donor – Donatore non consanguineo

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

1 CRONISTORIA del PROGRAMMA

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

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

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

2 GENERALITÀ

Nel 2001 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 familiare e tiene il registro nazionale dei donatori; allo scopo di procurare CSE a pazienti italiani ed esteri, prelevate da volontari e/o da SCO, e di favorirne gli scambi a livello internazionale. Inoltre l'ASR del 5.10.2006, provvedimento n. 2.637, ha previsto l'attribuzione all'IBMDR della funzione di “sportello unico” per:
 - a) il coordinamento e la gestione delle richieste di CSE per finalità di trapianto sia da donatore non familiare (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.

3 I REGISTRI NAZIONALI

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

3.1 I Registri devono documentare in maniera soddisfacente la rispondenza delle loro procedure agli standard WMDA. I principi ispiratori di detti standard sono riportati in pubblicazioni di riferimento quali ad esempio: Goldman J., Special report: bone marrow transplants using volunteer donors – recommendations and requirements for a standardized practice throughout the world – 1994 update. *Blood* (1994) 84: 2833-2839; Hurley, C. Raffoux: Special Report: 'World Marrow Donor Association: International Standards for unrelated hematopoietic stem cell registries' *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 103-110; C.K. Hurley e coll. 'Standards, regulations and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cell donors and products' *BMT* (2010) 45: 819-824.

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

4 IL REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

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, dal GITMO.

- 4.1.5 L'IBMDR deve conservare, anche in forma elettronica, documenti scritti sul processo della ricerca e sui protocolli relativi a tutte le procedure in atto, ivi compresi quelli sull'addestramento del personale e sulla gestione della qualità.
- 4.1.6 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. La conservazione dei dati richiesti ai fini della tracciabilità prevede un periodo minimo di trenta anni dopo l'uso clinico.
- 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.

- 4.2.1 Al fine di perseguire gli scopi istituzionali l'IBMDR:
 - collabora con il CNT e il CNS;
 - si avvale di Registri regionali o interregionali, di Poli funzionali quali Centri Donatori, Poli di Reclutamento e Banche di sangue cordonali e di Centri Prelievo;
 - si correla con i Registri/Banche internazionali e Centri Trapianti nazionali ed internazionali.
- 4.2.2 Il corretto funzionamento dell'IBMDR e l'uso di procedure eticamente e tecnicamente adeguate è altresì garantito dalla Commissione Nazionale per i trapianti di CSE istituita con Decreto CNT del 15/05/2013, secondo quanto disposto all'art. 14 del DPR n. 44 del 28/03/2013, da tre Commissioni Consultive che, oltre alle ovvie funzioni di consulenza, hanno compiti propositivi e dalle Consulte dei RR e delle BSC, ciascuna per le parti di competenza.
- 4.2.3 Commissioni Consultive: 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 coinvolgono più di una popolazione regionale.
 - Commissione GITMO è designata dalla pertinente Società Scientifica ed è composta da ematologi esperti che operano presso strutture

sanitarie pubbliche e/o convenzionati con il SSN ove si eseguono trapianti di CSE da non familiare. Suo compito è:

- ✓ 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 familiare;
 - ✓ delineare le procedure operative per la raccolta delle CSE da sangue midollare più idonee alla tutela del donatore;
 - ✓ 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 o comunque in possesso di documentata e riconosciuta esperienza nel settore. Suo compito è:
 - ✓ esprimere parere sull'applicazione dei criteri di selezione del donatore volontario in fase di reclutamento e sulla applicazione di eventuali deroghe agli stessi nelle fasi successive;
 - ✓ esprimere parere in merito alle procedure di donazione e di trattamento delle CSE che tutelino la salute del donatore e in merito all'applicazione di intervalli tra ulteriori donazioni in deroga alle regole esplicitate dagli standard;
 - ✓ curare la raccolta, gestione ed analisi dei dati clinici, relativi al follow-up dei donatori.

4.2.4 Consulte.

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;

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.

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

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

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

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

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 sostanziali devono essere circostanziate e per divenire operative necessitano di approvazione da parte della Consulta di competenza.
- 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 - Registro dei provvedimenti n. 590 dell'11 dicembre 2014 – GU n. 301 del 30 dicembre 2014) 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'uso 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 dell'art. 3 della Legge 6 marzo 2001 n. 52, presso le strutture, identificate con proprie disposizioni dalle competenti autorità sanitarie regionali, rappresentano l'IBMDR sul territorio italiano e sono disciplinati dall'ASR n. 57 del 29 aprile 2010. Oltre a contribuire all'ampliamento del pool dei potenziali donatori di CSE, perseguono le finalità dell'IBMDR e ne vicariano alcune funzioni sul territorio di competenza - **Form RR111**.

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

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

5.2.1.5 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.

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

5.2.1.7 Il RR deve essere, se necessario, di aiuto al CD per:

- le indagini atte a stabilire l'idoneità del donatore;

- la “*Sessione informativa finale*” e la “*Verifica della prescrizione di CSE*” (vedere # 13.4);
- 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 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 familiari (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 allogenici e riconosciuti dal CNT - **Form CT333-M** - all’utilizzo di volontari non familiari. L’istituzione iniziale prevede il possesso dei seguenti requisiti:
 - adozione di un singolo CIC, corrispondente a quello dell’unità ove ha sede il Direttore del programma (responsabile altresì del coordinamento della ricerca del donatore non familiare);

- effettuazione di almeno 5 nuovi trapianti allogenici all'anno per ciascuna Unità clinica afferente al Programma;
 - delibera del Direttore Generale in caso di programma congiunto;
 - delibera interaziendale in caso di programma metropolitano;
 - delibera Regionale di approvazione del programma;
 - parere favorevole del CRT.
- 6.2 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'uopo predisposti dall'IBMDR.
- 6.5 Nessuna ricerca può essere iniziata da un CT italiano direttamente su un Registro, CD o BSC nazionale o internazionale. Tale ricerca deve obbligatoriamente avvenire attraverso l'IBMDR.
- 6.6 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 familiari, sulle procedure della ricerca e sugli impegni economici che ne derivano.
- 6.7 È compito del CT ottenere dal paziente il consenso, informato per iscritto, per avviare la ricerca di donatore compatibile non familiare e/o unità di sangue cordonale - **Form CT302**.
- 6.8 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 familiare, deve aggiornare Promise sullo stato di salute del paziente alle scadenze e nelle modalità stabilite, con l'obiettivo di rispondere al debito informativo definito dalla normativa nazionale (D. Lgs. 191/07, articolo 10) pena il decadimento dell'accreditamento per la ricerca UD.
- 6.10 Tutte le comunicazioni tra il CT e il RR/RI/BSC sono mediate dall'IBMDR.
- 6.11 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 Centri di Prelievo sono Responsabili della procedura nonché raccolta di CSE/linfociti da donatore compatibili non familiari.

Devono operare in conformità alle procedure tecniche e standard operativi dell'IBMDR e WMDA. E' fortemente raccomandata l'ottemperanza ai requisiti di minima previsti dagli standard JACIE. In particolare:

- possedere aree adeguate, destinate alla valutazione del donatore e alla procedura di raccolta;
- operare nelle vicinanze del reparto di rianimazione per garantire al donatore immediato supporto in caso di emergenza;
- 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.

Inoltre, in collaborazione con RR/CD

- garantiscono la tutela del donatore compatibile, avviato a donazione;
- collaborano negli atti medici preposti alla valutazione e verifica dell'idoneità a donare (Form CD104, Form CD108);
- concorrono alla “*Verifica della prescrizione di CSE midollari*” Form CD107.

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 familiare iscritto all'IBMDR, sono allocati in ospedali pubblici autorizzati ad eseguire trapianti di CSE autologhi o allogenic.
- 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**.

7.2 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 familiare iscritto all'IBMDR sono strutture, allocate presso i Servizi Trasfusionali autorizzati ad eseguire procedure aferetiche su donatore. E' possibile che una struttura non allocata presso un Servizio Trasfusionale possa svolgere funzione di CP-P in qualità di articolazione organizzativa funzionale del Servizio Trasfusionale di riferimento, a cui attiene la Responsabilità della procedura di raccolta a fronte di accordi e procedure condivise.
- 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);
 - negli art. 2 e 3 della Legge n. 219, 21 ottobre 2005 “*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati*”;
 - nel D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 16. “*Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani*”;
 - nell'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e

tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica. Rep. Atti n. 242/CSR del 16 dicembre 2010;

- nel D.M. 2 novembre 2015. “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”.

7.2.3 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.

7.2.4 La certificazione iniziale prevede una attività pregressa pari a quella richiesta dal JACIE, ovvero, di almeno 10 raccolte di CSE da sangue periferico (autologo o allogenico) nell’ultimo anno. Per il mantenimento dell’accreditamento viene richiesta l’esecuzione di almeno 10 raccolte per anno negli ultimi quattro anni.

7.2.5 La rispondenza alle prescrizioni è rilevata tramite revisione periodica dei **Form CP201-p**.

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 donatori,
 - 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 per sovrintendere le attività connesse 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) autorizzato e accreditato 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, anche in forma elettronica, necessari ad assicurare la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa, in tutte le sue fasi per un periodo minimo di trenta anni dopo l'uso clinico, o per dieci anni a partire dal momento in cui il donatore perde le condizioni per il mantenimento dell'iscrizione al Registro.
- 8.5 Il CD:
- 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, che garantisce la validità dei dati genetici rilevati all'atto di iscrizione del donatore o nelle fasi successive di selezione del potenziale donatore;
 - è il solo titolare del trasferimento e dell'aggiornamento delle informazioni genetiche al file nazionale.
- 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 5.2.1.6 (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 identificare in sinergia con i CD strutture, che svolgono funzioni di PR - **Form PR111**. Il numero di PR identificati è stabilito dal RR sulla base di criteri e di fabbisogno territoriale al fine di favorire l'accesso dei cittadini ai programmi di reclutamento.
- 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. Deve possedere i seguenti requisiti:
- ✓ essere allocato presso un Servizio di Medicina Trasfusionale o presso una unità di raccolta di sangue ed emocomponenti istituiti, autorizzati e accreditati ai sensi della normativa vigente;
 - ✓ avere una provata esperienza nel reclutamento e gestione di donatori volontari, nelle attività di educazione al dono, nei processi di selezione medica, nelle norme di tutela della riservatezza;
 - ✓ avere un ambiente idoneo alla gestione del donatore, ivi compreso uno spazio riservato per la raccolta dell'anamnesi, la visita e il colloquio.
- 9.3 Il PR deve operare secondo le disposizioni tecniche del CD referente o del RR e dovrebbe essere sottoposto a periodica verifica della conformità operativa da parte degli stessi.
- 9.4 Il RR e il CD referente possono affidare al PR, una o tutte le seguenti funzioni:
- 1) reclutamento dei donatori;
 - valutazione dell'idoneità;
 - identificazione del donatore;
 - prelievo ematico.
 - 2) invio campione per test di compatibilità finale (solo se il PR è ubicato in un Servizio Trasfusionale).

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 CARATTERISTICHE DEI LABORATORI DI TIPIZZAZIONE TESSUTALE

Il laboratorio di tipizzazione tessutale deve operare in conformità alle procedure tecniche e standard operativi dell'IBMDR, della WMDA e secondo le disposizioni tecniche dei poli funzionali della rete IBMDR e/o Centri Trapianto UD.

Deve essere accreditato da Società Internazionali, quali l'EFI e/o l'ASHI, per Haematopoietic Stem Cell Transplantation (Donor Registry, Related/Unrelated donor Typing, Cord Blood) per la tipizzazione HLA di I e II classe in alta risoluzione ed eseguire e superare i pertinenti controlli di qualità nazionali o internazionali.

Il laboratorio di tipizzazione tessutale è di riferimento per i Registri Regionali, Banche di sangue cordonale e Centri Trapianti, per le funzioni di seguito descritte.

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

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

11.2 Tipizzazione HLA a supporto dei Centri Trapianto:

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

Può essere di riferimento anche per:

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

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

12 CARATTERISTICHE E NORME PER GLI ISTITUTI DEI TESSUTI

12.1 Definizione

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

12.2 L'unità di processazione opera:

- in conformità ai requisiti previsti, in tema di cellule staminali emopoietiche e linfociti, dal Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 (G.U. Serie generale - n.

- 40), dall'Accordo di Conferenza Stato-Regioni 10 luglio 2003 n. 1770 e sue successive modifiche e dagli Standard FACT-JACIE;
- in collaborazione con i poli funzionali della rete IBMDR e ha la responsabilità di garantire la tracciabilità delle CSE e dei linfociti in conformità a quanto stabilito dalla normativa vigente in tema di codifica di cellule e tessuti.

13 DONATORI ADULTI DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

13.1 Definizione

13.1.1 Il donatore di CSE:

- è un cittadino maggiorenne che, dichiarata la disponibilità alla donazione volontaria e gratuita di CSE a favore di qualsivoglia paziente del mondo, giudicato idoneo e tipizzato per HLA, è stato iscritto nell'IBMDR. Permane nello stato di potenziale donatore sino alla donazione o al raggiungimento dell'età massima stabilita per la permanenza nell'IBMDR;
- può iscriversi presso un qualunque polo funzionale della rete IBMDR;
- può donare CSE per un massimo di tre volte sia per un paziente consanguineo e/o non consanguineo;
- se ha donato CSE per un familiare non può essere iscritto o se già iscritto, deve essere sospeso fintanto che il familiare è ancora in vita.

13.2 Reclutamento

Il reclutamento deve essere affidato a persone esperte in attività di informazione, educazione al dono, applicazione di norme di riservatezza, processi di selezione medica e consulenze cliniche. Per tale motivo deve poter documentare uno specifico percorso formativo ed operare in conformità con procedure condivise ed approvate del Centro Donatori di riferimento identificato, nonché in conformità con la vigente normativa italiana.

13.2.1 Consenso

Il proselitismo deve portare al reclutamento di soggetti che, pur consapevoli dei rischi connessi, perseguono l'intenzione di donare CSE e rilasciano, a tal fine e per iscritto, il consenso al trattamento dei loro dati personali (anagrafici e genetici).

13.2.1.1 Al candidato donatore, prima che rilasci il consenso, debbono essere fornite spiegazioni, tramite colloquio diretto, sulle indicazioni e sui risultati del trapianto di CSE, sulle ragioni di usare donatori non apparentati, sul procedimento della donazione di CSE **Allegato A** e sui rischi connessi **Allegato H**.

13.2.1.2 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.

13.2.1.3 Il questionario anamnestico pre-iscrizione può essere valutato e sottoscritto anche da personale sanitario non medico, purché specificamente formato. Il giudizio finale di idoneità è di pertinenza del personale medico e può essere anche successivo al prelievo per l'iscrizione.

13.2.1.4 Accertata l'identità del soggetto, il donatore sottoscrive il "*Consenso iniziale del donatore*" - **Form CD101** - attestando così che ha ricevuto tutte le necessarie informazioni riguardanti:

- la finalità della sua iscrizione all'IBMDR;
- l'alto contenuto morale del suo atto;

- l'importanza che la donazione sia mantenuta anonima, volontaria e non retribuita
- la durata della sua iscrizione fino al compimento del 55° anno di età.

13.2.1.5 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.

13.2.2 Idoneità

Una valutazione sullo stato di salute e sulla eleggibilità alla donazione deve essere condotta in ogni occasione di incontro con il donatore al fine di verificarne l'idoneità alla donazione.

13.2.2.1 I requisiti minimi di idoneità sono quelli vigenti per la donazione del sangue. In presenza di condizioni non ancora regolamentate da normativa vigente o nella latenza di normazione, possono essere di ausilio nella valutazione le raccomandazioni WMDA sui criteri di eleggibilità/idoneità.

13.2.2.2 Le caratteristiche richieste dalla relativa normativa vigente, in materia di attività trasfusionali e di tessuti e cellule, sono riassunte nell' **Allegato G**.

13.2.2.3 Qualora il donatore riferisca/presenti condizioni o comportamenti per i quali non risultino soddisfatti in via temporanea i requisiti di eleggibilità previsti dalla normativa vigente, a tutela del paziente, il CD può adottare la deroga al criterio di idoneità. Nessuna deroga è consentita al criterio di idoneità riguardante la tutela del donatore.

13.2.2.4A differenza di quanto esplicitato nella legge Trasfusionale Italiana il donatore, al momento del reclutamento, deve avere un'età inferiore a 36 anni, a meno di soggetti già tipizzati a favore di familiari.

13.2.2.5 Le donne gravide che fanno richiesta di divenire potenziali donatrici, non possono essere sottoposte ad alcun prelievo finalizzato all'iscrizione nel periodo di sospensione previsto dalla normativa vigente.

13.2.2.6 Il donatore deve essere esente da alterazioni croniche sia fisiche che psichiche. Il rischio anestesilogico associato alla donazione di CSE midollari deve essere attentamente valutato dall'anestesista sulla base delle classi di rischio stabiliti dalla *American Society for Anesthesiology* – ASA. Le classi di rischio ASA sono riportate nell' **Allegato F**.

13.2.2.7 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.

13.2.3 Caratterizzazione

La caratterizzazione HLA del soggetto reclutato deve essere effettuata dal laboratorio di tipizzazione tissutale in conformità alla normativa vigente, nonché ai presenti standard nazionali ed internazionali (WMDA e EFI/ASHI).

- 13.2.3.1 Solo dopo l'acquisizione del consenso e dell'anamnesi, al donatore può essere prelevato materiale biologico (sangue, saliva o tampone buccale) per la tipizzazione tessutale.
- 13.2.3.2 Il prelievo deve essere effettuato presso un PR o un CD. E' tuttavia possibile effettuare prelievi anche in strutture non sanitarie (es: manifestazioni in piazza) purchè siano presenti e documentati presidi sanitari necessari per intervenire in caso di reazioni avverse, a fronte di un accordo formale con il CD di riferimento.
- 13.2.3.3 Il prelievo venoso può essere effettuato da personale sanitario (infermiere o medico) o da biologo se provvisto di licenza specifica. Il prelievo salivare e/o tampone buccale sono generalmente effettuati dal donatore reclutato adeguatamente istruito dal personale preposto; non si richiede la presenza di presidi sanitari per il trattamento di reazioni indesiderate.
- 13.2.3.4 Il donatore reclutato è tipizzato per le caratteristiche HLA-A,B,C, DRB1 e DQB1 – quest'ultima facoltativa ma fortemente raccomandata (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.
- 13.2.3.5 Le indagini sui gruppi sanguigni debbono comprendere la determinazione del fenotipo ABO mediante test diretto e indiretto e del fenotipo Rh completo. Le indagini devono essere effettuate con tecnica idonea e nel rispetto delle buone pratiche di laboratorio e deve essere assicurato un accurato programma di controlli di qualità. Se ne raccomanda l'esecuzione all'atto dell'iscrizione.

13.3 Procedure di selezione

- 13.3.1 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.
- 13.3.2 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.
- 13.3.3 Il CD, in occasione delle convocazioni successive all'iscrizione, verifica sempre che il donatore soddisfi i requisiti richiesti al momento del reclutamento (n.b.: accertare, sempre, un eventuale stato di gravidanza). Eventuali deroghe alle condizioni di idoneità temporanee previste a tutela del paziente devono essere comunicate al centro trapianti.
- 13.3.4 L'eventuale condizione di irreperibilità o indisponibilità del donatore deve essere segnalata all'IBMDR entro 20 giorni dalla data di selezione.
- 13.3.5 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.
- 13.3.6 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.
- 13.3.7 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 (#18.13.4).
- e dovrà riportare le seguenti informazioni:
- ✓ il peso del donatore;
 - ✓ il numero di gravidanze/aborti della donatrice;
 - ✓ il numero di trasfusioni omologhe del donatore.

13.3.8 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 (#18.13.4);
 - ✓ 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;
- c) determinazione del fenotipo ABO ed Rh e/o anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di risultato negativo per le IgG).

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.

13.3.9 Il risultato delle indagini richieste ai #13.3.6, #13.3.7 e/o #13.3.8 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.

13.3.10 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.

13.3.11 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.

13.3.12 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 e la determinazione del fenotipo ABO e Rh (se non già effettuato);
- ✓ 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.

- 13.3.13 Trascorsi 30 giorni dalla richiesta di invio campione, in assenza di alcuna risposta, la stessa decade e pertanto non è più fatturabile.
- 13.3.14 Se il CD invia i campioni dopo che è stata notificata la cancellazione della richiesta da parte del CT, la prestazione non è fatturabile.
- 13.3.15 I referti dell'indagine sui marker infettivologici non debbono mai riportare le generalità del donatore, ma il solo codice identificativo.
- 13.3.16 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.
- 13.3.17 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.
- 13.3.18 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.
- 13.3.19 E' 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 13.3.6, 13.3.7 e 13.3.8 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*.
- 13.3.20 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.

13.4 Prima donazione (CSE da sangue midollare/periferico dopo stimolazione con fattore di crescita)

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

- 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".
- l'accordo fra Ministro della Salute, le Regione e le Province autonome di Trento e Bolzano in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle CSE" (Repertorio Atti della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 1770 del 10 luglio 2003),

- le “*Raccomandazioni SIMTI-GITMO per la gestione della donazione di cellule staminali emopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico*”, Edizione 2011;
- il D.M. 2 novembre 2015. “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”.

13.4.1 Programmazione del work-up e procedura di donazione

13.4.1.1 A seguito della “*Prescrizione per la raccolta di CSE*”, se il donatore ha riconfermato l’intenzione a donare, il CD compila, insieme con i CP (preferibilmente identificati in area vicinore al donatore), la “*Verifica della prescrizione di CSE*” - **Form CD107** per la tipologia di CSE concordata con donatore e CT. In caso contrario, il CD deve notificare tempestivamente al CT e all’IBMDR l’eventuale diniego del donatore a procedere - **Form CD108**.

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

13.4.2 Valutazione medica e di idoneità alla donazione

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

13.4.2.1 Valutazione medica

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

13.4.2.2 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 i CP, per particolari situazioni di necessità e per specifiche esigenze cliniche del paziente può adottare la deroga al criterio di idoneità, nel rispetto della massima tutela a protezione della salute del donatore e a fronte di una preventiva accettazione da parte del 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.

13.4.2.3 Valutazione di idoneità alle procedure di donazione

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

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

13.4.3 Esami clinici, strumentali e diagnostici pre-donazione

CSE da periferico e midollari	Esami al work-up validi fino a 90 giorni precedenti il trapianto	Esami al work-up validi entro 30 giorni precedenti la donazione
Emocromo completo	X	
VES	X	
Azotemia	X	
Glicemia	X	
Creatininemia	X	

AST, ALT	X	
Bilirubina totale e frazionata	X	
Fosfatasi alcalina	X	
Gamma-GT	X	
Uricemia	X	
Sideremia	X	
Transferrina	X	
Ferritina	X	
Ferro capacità legante transferrina	X	
Colesterolo totale e HDL, trigliceridi	X	
Ca, Cl, Na, K	X	
CPK	X	
LDH	X	
PT o INR, aPTT	X	
Fibrinogeno	X	
Proteinemia totale ed elettroforesi	X	
Complementemia: C3 - C4	X	
Esame urine	X	
Fenotipo ABO ed Rh	X	
Valutazione assetto linfocitario (CD3-CD4-CD8)	X (solo per CSE periferiche)	
Anti-HAV IgG e IgM		X
HBsAg		X
Anti-HBs, anti-HBcAg, anti-HBeAg		X
Anti-HCV		X
Ricerca combinata anticorpo anti HIV 1-2 e antigene HIV		X
Sierodiagnosi per la sifilide		X
HCV NAT, HIV NAT, HBV NAT		X
Anti-CMV IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di IgG neg)		X
Toxotest IgG e IgM (se non già effettuato o in presenza di IgG neg)		X
Altri marcatori (stagionali e/o popolazione a rischio) es: WNV, HTLV1/2		X
Screening trombofilico: ATIII, Proteina C, Proteina S, omocisteina (le indagini sulle mutanti Leiden del fattore V e della protrombina vanno eseguite solo in caso di anamnesi personale e/o familiare positiva)	X	
Screening per HbS	X	
ECG	X	
Attenta valutazione cardiologica ed eventuale visita cardiologica e/o ecocardiogramma	X	
Valutazione anestesiológica	X	
RX del torace	X	
Test di gravidanza		X*
Ecotomografia addome superiore	X	

* eseguito o ripetuto immediatamente prima l'inizio del condizionamento del paziente

13.4.4 Sessione informativa finale - Allegato WU-cl

- 13.4.4.1 La sessione informativa finale deve essere composta, come minimo, da un rappresentante del CD e/o RR, da un rappresentante dei CP coinvolti, di cui almeno un ematologo ed un trasfusioneista, esperti in donazione di CSE.
- 13.4.4.2 Al candidato donatore debbono essere fornite, nell'occasione, dettagliate informazioni circa gli ulteriori esami da eseguire, la tipologia di CSE richiesta dal Centro Trapianti, le modalità di esecuzione della raccolta di CSE, i rischi ad essa connessi e la presunta durata del ricovero o della procedura.
- 13.4.4.3 È fortemente raccomandabile che il medico personale del donatore o altro membro importante della sua famiglia, a discrezione del donatore, sia presente a questa seduta.

13.4.4.4 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.

13.4.4.5 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;
- sulla possibilità che, in caso di impedimento all'effettuazione della raccolta di CSE dalla sorgente programmata, gli venga richiesta una immediata donazione di CSE da sorgente alternativa;
- sul fatto che, in particolari protocolli trapiantologici, il paziente può necessitare di una ulteriore donazione. La richiesta più probabile è rappresentata da cellule mononucleate da sangue periferico (finalizzata a DLI);
- sul 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).

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

13.4.5 Giudizio di eleggibilità/idoneità alla donazione

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

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

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

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

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

13.4.6 Consenso finale

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

Il consenso, oltre a richiedere l'intenzione a proseguire nella procedura di raccolta delle CSE, deve indicare:

- l'eventuale disponibilità del soggetto ad ulteriori richieste di donazioni per il medesimo paziente;

e, se richiesto dal Centro Trapianti, dovrà essere esteso per la sottoscrizione dell'eventuale disponibilità del donatore:

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

13.4.7 Comunicazioni tra CD, CP e CT

- 13.4.7.1 I CD/CP e CT sono a diretto contatto; copia di ogni comunicazione deve essere inviata per conoscenza all'IBMDR.
- 13.4.7.2 Prima di iniziare il regime di condizionamento del ricevente, il CD, il CP e il CT devono essere d'accordo:
- sulla quantità di CSE prelevabili dal donatore e sottoscrivere la "*Verifica della prescrizione di CSE*" - **Form CD107**;
 - sulla programmazione della procedura di donazione e sottoscrivere la "*Clearance del donatore di CSE*" - **Form CD104**.
- 13.4.7.3 Qualora la cancellazione di richiesta di CSE avvenisse dopo che il donatore si è già sottoposto agli esami clinici e di laboratorio, le prestazioni saranno, comunque, addebitate.
- 13.4.7.4 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.

13.4.8 Procedura di raccolta CSE (Allegato P-cl)

La procedura:

- può aver luogo solamente se le condizioni cliniche e la fase di malattia del ricevente, al momento della "*Prescrizione di CSE*", non controindicano il trattamento trapiantologico;
- deve avvenire presso il CP coinvolto, che ha partecipato alla sessione informativa finale;
- è auspicabile che avvenga in struttura diversa da quella in cui è ricoverato il ricevente;
- non può iniziare se il corriere incaricato del trasporto non ha fornito per tempo il piano di viaggio - **Form C2** - e non ha notificato il suo arrivo presso il CP.

13.4.8.1 Raccolta di CSE midollari (Allegato L)

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

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

13.4.8.2 Raccolta di CSE da sangue periferico dopo stimolazione

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

13.4.8.2.1 Responsabile della procedura di mobilitazione e raccolta è il CP-P.

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

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

13.4.8.2.4 Non è consentita l'autosomministrazione della prima dose del G-CSF. Il Responsabile della somministrazione dovrà identificare, all'uopo, idonea struttura sanitaria.

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

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

13.4.9 Qualificazione biologica del prodotto di raccolta

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 o comunque entro 7 giorni dalla donazione, secondo le indicazioni della normativa e degli standard vigenti.

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

- HCV-Ab,
- HBs-Ag,
- Test sierologico per la ricerca combinata di anticorpo anti HIV 1-2 e antigene HIV,
- Sierodiagnosi per la Lue,
- TRI-NAT,
- conferma del fenotipo ABO ed Rh completo.

13.4.9.2 L'unità di CSE 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**.

13.4.10 Distribuzione/tracciabilità del prodotto di raccolta

13.4.10.1 L'unità di CSE viene trasferita al TE competente sulla donazione che provvederà a dichiarare le caratteristiche della raccolta (codice UNI o identificativo dell'unità o SEC, parametri di cellularità, volume etc..) attraverso la compilazione del **Form CP201** che deve accompagnare la sacca di raccolta. L'esito degli esami colturali eseguiti deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

13.4.10.2 A trapianto avvenuto è compito del CT trasmettere i **Form CP200** e **Form CP201** opportunamente compilati per le parti di competenza, all'IBMDR, al CD al CP e al TE.

13.4.11 Monitoraggio della qualità dei prodotti di raccolta

La rispondenza della raccolta ai requisiti minimi di qualità è valutata dalle Commissioni GITMO MUD e SIMTI, ciascuna per le proprie competenze, sulla base dei dati riportati nei **Form CP201** e/o altra modulistica IBMDR.

13.5 Seconda o ulteriore donazione a favore dello stesso paziente

13.5.1 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** 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.

13.5.2 Tutte le richieste di ulteriore donazione, verranno sottoposte a parere della Commissione GITMO MUD.

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

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

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

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

13.5.7 Le valutazioni richieste alla Commissione SIMTI, dovranno essere corredate dei dati di follow-up del volontario relativi alle precedenti donazioni.

13.5.8 Nel caso la richiesta sia approvata, l'IBMDR informa il CD sulla pervenuta istanza e richiede la disponibilità del donatore.

13.5.9 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.

- 13.5.10 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.
- 13.5.11 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.
- 13.5.12 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.
- 13.5.13 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.
- 13.5.14 Donazione di linfociti da sangue periferico – **Allegato WU-cl e P-cl**
Per i riferimenti legislativi e gli indirizzi operativi della procedura di donazione vedasi il §13.4.
- 13.5.14.1 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.
- 13.5.14.2 A seguito della *“Prescrizione per una linfocitoafèresi 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 linfocitoafèresi” - 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, fenotipo ABO ed Rh completo) e marcatori di malattie infettive (anti-HAV IgG e IgM, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcAg, anti-HBeAg, anti-HCV, test sierologico per la ricerca combinata di anticorpo anti HIV 1-2 e antigene 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;

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.

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

13.5.14.4 Il prodotto di raccolta:

- deve essere oggetto di qualificazione biologica secondo quanto definito al #13.4.9;
- 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**.

13.5.14.5 L'unità raccolta viene trasferita al TE competente sulla donazione che provvederà a dichiarare le caratteristiche della raccolta (codice UNI dell'unità o SEC, parametri di cellularità, volume etc..) attraverso la compilazione del **Form CP201-I** che deve accompagnare la sacca di linfociti. L'esito degli esami colturali eseguiti al prelievo deve essere comunicato al CT e all'IBMDR appena possibile.

13.5.14.6 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.

13.6 Follow-up del donatore e contatti successivi alla donazione

13.6.1 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**).

13.6.2 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.

13.6.3 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.

13.6.4 I contatti dovranno essere continuati sino a che il donatore sarà esente da ogni disturbo.

13.6.5 Se il donatore risulta non più disponibile/idoneo ad una eventuale ulteriore donazione, il CT dovrà essere tempestivamente informato.

13.6.6 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la donazione di CSE/linfociti, che dovessero comparire anche a distanza di tempo, debbono essere notificati dal CD/CP/TE all'IBMDR al fine di darne adeguata informazione alle autorità competenti. Se l'evento avverso può essere di impatto sul paziente, il Centro Trapianti dovrà esserne tempestivamente informato.

- 13.6.7 Tali dati, in forma anonima verranno trasmessi al Registro mondiale delle SPEAR gestito dalla WMDA.
- 13.6.8 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**.
- 13.6.9 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**.

13.7 Tutela e diritti

- 13.7.1 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.
- 13.7.2 In nessun momento del procedimento di ricerca deve essere fatta pressione sul donatore.
- 13.7.3 Il donatore può essere sottoposto a raccolta di CSE a favore di un unico ricevente non consanguineo.
- 13.7.4 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.
- 13.7.5 A donazione avvenuta, il donatore non può avvalere alcun diritto sul prodotto raccolto.
- 13.7.6 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**.
- 13.7.7 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.
- 13.7.8 L'identità del donatore deve essere nota soltanto al personale del CD, RR, del CP che ha necessità di conoscerla.
- 13.7.9 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.
- 13.7.10 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.
- 13.7.11 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.
- 13.7.12 Il donatore ha il diritto di ricevere i risultati degli esami effettuati durante le diverse fasi di selezione e richiamo, così come un rimborso delle spese sostenute e documentate.

- 13.7.13 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**.
- 13.7.14 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.
- 13.7.15 La certificazione al datore di lavoro relativa ai prelievi ematici e agli accertamenti di cui al comma 1 art. 5 della Legge 52/2001, alla stregua di quanto stabilito per la donazione, è resa dalle strutture sanitarie che le hanno espletate.
- 13.7.16 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.
- 13.7.17 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.
- 13.7.18 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).
- 13.7.19 Il volontario, che ha donato CSE, dovrebbe astenersi dalla donazione di sangue per un anno.
- 13.7.20 Nessun onere economico per le prestazioni sanitarie di cui all'art. 5 della Legge n. 52 deve essere imputato al volontario.
- 13.7.21 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.
- 13.7.22 L'adeguatezza della copertura assicurativa deve essere conforme agli standard internazionali e garantita dai finanziamenti di cui all'art.10, Legge n. 52.

14 UNITA' DI SANGUE CORDONALE

14.1 Definizione

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

14.2 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 eventuale ripetizione di esami sierologici tra sei mesi e un anno dalla raccolta;
- all'utilizzo dell'unità per trapianto allogenico in un ricevente non consanguineo, nazionale o internazionale.

14.3 Idoneità

La valutazione delle donatrici/coppie deve essere svolta applicando le disposizioni vigenti (D.M. 2 novembre 2015, 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 o neoplastiche;
 - 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;
 - Test sierologico per la ricerca combinata di anticorpo anti HIV 1-2 e antigene HIV;
 - Sierodiagnosi per la sifilide;
 - HIV, HBV, HCV NAT;
 - 2) 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);
 - 3) CMV (IgG e IgM).
- verificare che le TNC dell'unità al bancaggio siano almeno pari a 160×10^7 o oppure comprese tra 120 e 160×10^7 se le CD34+ sono almeno pari a 2×10^6 .

14.4 Caratterizzazione

Se l'unità di sangue cordonale soddisfa i requisiti di idoneità alla conservazione (#14.3) 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 a risoluzione intermedio/alta – 2 campi – ai loci A,B,C ed ad alta risoluzione – 2 campi – per il locus DRB1;
- fenotipo ABO e Rh completo;
- il conteggio degli eritroblasti;
- numero totale di cellule CD34+;
- vitalità e/o determinazione CD34+ vitali e/o CFU;
- emocoltura (batteri aerobi, anaerobi e funghi).

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

- 14.5 L'inserimento nel database nazionale IBMDR delle unità SCO è possibile solo se queste sono idonee (# 14.3), caratterizzate almeno per il set minimo di indagini da eseguirsi al bancaggio (# 14.4) e rispondenti ai requisiti previsti dalla normativa vigente.
- 14.6 L'inserimento/trasmissione dei dati nell'archivio nazionale (la conformità al protocollo EMDIS-CORD è fortemente raccomandata), porta a compimento la registrazione dell'unità che in tale modo sarà a disposizione dei pazienti nazionali ed internazionali in ricerca.

15 SPESE E TARIFFE

15.1 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.

15.2 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.

15.2.1 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

15.2.2 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.

15.2.3 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 (#18.5.5), 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.

16 IMPORTAZIONE, ESPORTAZIONE E TRASPORTO DI CAMPIONI EMATICI E CSE

16.1 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. Lgs. 6 novembre 2007, n. 191 “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”;
- D. Lgs. 25 gennaio 2010 n. 16. “Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le

prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”;

- 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, “*Modalità per l’esportazione o l’importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull’uomo.* (GU Serie Generale n.15 del 18-1-2013) e successive modifiche;
- D.M. 2 novembre 2015. “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”.

16.2 Campioni ematici e derivati

16.2.1 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 20/7/94; 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.

16.2.2 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.

16.2.3 Il corriere incaricato della spedizione è identificato dall’E.O. Ospedali Galliera.

16.2.4 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.

16.2.2

D

documentazione e segnalazione:

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

16.3 CSE/LINFOCITI

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

16.3.1 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**.

16.3.2 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/TE o dalla BSC al CT;
- della scelta dei mezzi più idonei,
- della scelta dei percorsi migliori per effettuare la consegna di quanto ritirato dal TE o dalla BSC per rispettare i tempi che sono di seguito indicati (#16.3.6.7 e #16.3.7.2).

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.

16.3.3 Eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione e trasporto delle CSE/linfociti, debbono essere notificati dal CD/CP/TE/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.

16.3.4 Importazione

16.3.4.1 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.

16.3.4.2 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.

16.3.4.3 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.

16.3.5 Esportazione

16.3.5.1 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.

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

16.3.5.3 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.

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

16.3.6.1 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.

16.3.6.2 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 o SEC;
- ✓ 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”.

16.3.6.3 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.
- 16.3.6.4 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.
- 16.3.6.5 All'esterno dell'imballaggio rigido devono essere collocati la "Scheda di accompagnamento delle sacche" **Form CP200** e il **Form CP201** appropriati al prodotto.
- 16.3.6.6 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.
- 16.3.6.7 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.
- 16.3.6.8 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.
- 16.3.6.9 Il corriere deve tenere sempre con sé il contenitore delle CSE o emocomponente che non può essere mai riposto nel cargo.
- 16.3.7 Etichettatura, Confezionamento, Documentazione e Trasporto (dalla BSC al CT) di CSE da SCO
- 16.3.7.1 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.
- 16.3.7.2 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.
- 16.3.7.3 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.
- 16.3.7.4 Il dry shipper deve essere munito di un dispositivo per monitorare la temperatura per l'intera durata della spedizione.
- 16.3.7.5 Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che debbono essere mantenute sulla documentazione di accompagnamento sono definiti dal Decreto 16/2010, Direttiva 2006/86/CE e dallo standard NETCORD-FACT. La sacca contenente le CSE da SCO deve riportare:
- ✓ il tipo di prodotto di origine umana contenuto, ossia "CSE umane da sangue cordonale" o "HPC-Cord Blood"
 - ✓ il codice identificativo dell'unità di sangue cordonale (codice prodotto o SEC) 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 ABO e Rh della SCO;
 - ✓ fenotipo HLA della SCO;
 - ✓ numero cellule nucleate;
 - ✓ sesso del donatore;
 - ✓ range di temperatura raccomandato per la conservazione della SCO in gradi Celsius;
 - ✓ il codice identificativo del ricevente;
- 16.3.7.6 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**.
- 16.3.7.7 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**.

17 REQUISITI MINIMI DI COMPATIBILITÀ

17.1 Donatore adulto

- 17.1.1 Secondo gli standard IBMDR, un donatore viene considerato compatibile (“full matched” o 8/8) per un dato paziente quando possiede gli stessi alleli (tipizzazione HLA con tecniche di biologia molecolare – 2 campi ai loci HLA-ABC e DRB1*).
- 17.1.2 Per tutti i pazienti in categoria A della Tabella III per patologia e per età è consentito selezionare un donatore parzialmente compatibile secondo i seguenti criteri (in ordine di priorità):
- donatore 7/8: la caratteristica genetica diversa può essere a livello allelico/antigenico in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C) oppure in classe II (considerato il locus DRB1*);
 - donatore 6/8: le caratteristiche genetiche diverse possono essere:
 - a) due differenze alleliche/antigeniche in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C);
 - b) una differenza allelica/antigenica in I classe (considerati i loci HLA-A,B e C) ed una allelica in II classe (considerato il locus DRB1).In questi casi, è fortemente raccomandata la compatibilità allelica (2 campi) al locus DQB1 e la ricerca degli anticorpi anti-HLA nel paziente.
- 17.1.3 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.**).
- 17.1.4 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.

17.1.5 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.

17.1.6 In ogni caso va comunque ottemperato quanto indicato nel # 17.1.3.

17.1.7 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, almeno per i loci HLA-AB LR se questo discrimina l'equivalente split sierologico e DRB1* HR. I risultati debbono essere riportati nell'apposito **Form CT307-paz.**

Per i pazienti in ricerca con una tipizzazione HLA di I classe molecolare LR – 1 campo, al “*Test di compatibilità finale*” è necessario eseguire la tipizzazione HLA dei loci A,B e C in HR – 2 campi.

17.1.8 In caso di selezione per il prelievo di CSE, l'IBMDR deve essere obbligatoriamente informato affinché possa iniziare il work-up sul donatore.

17.2 Unità di sangue cordonale

17.2.1 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.

17.2.2 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).

17.2.3 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).

17.2.4 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.

18 PROCEDURE DI RICERCA

18.1 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.

18.2 Il trapianto da donatore non consanguineo adulto è controindicato, in assoluto, per i pazienti affetti dalle patologie appartenenti alla “*Categoria C*”.

18.3 Il trapianto da unità di SCO non consanguinea è regolamentato dalle indicazioni riportate in **Tabella III**, senza restrizioni sulla fase della malattia.

- 18.4 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).
- 18.5 Nel caso l'interrogazione preliminare **Form CT300 /BMDW** fornisca sufficienti probabilità di reperire un donatore, la ricerca può essere attivata - **Form CT301** - quando:
 - 18.5.1 la malattia del paziente rientra tra quelle elencate in categoria A o B della **Tabella III** e ne soddisfa i criteri;
 - 18.5.2 il paziente ha un'età inferiore ai 66 anni, solo per i pazienti affetti da AL, CML, MDS, LNH il limite di età è 70 anni compiuti, purchè sia documentato $HCT-I < 3$;
 - 18.5.3 il paziente, eleggibile al trattamento e ragguagliato sui rischi connessi, ha rilasciato un consenso informato - **Form CT302**;
 - 18.5.4 il paziente è incluso in una "lista d'attesa" di un CT in possesso dell'accREDITAMENTO GITMO per trapianti MUD;
 - 18.5.5 per i pazienti non iscritti al SSN è stato chiaramente stabilito a chi compete la copertura economica della ricerca e del trapianto **Allegato E-1**.
- 18.6 Se la patologia, o i suoi parametri descrittivi, non trova corrispondenza nelle categorie A o B della **Tabella III**, per attivare la ricerca, è necessaria una preventiva approvazione della Commissione GITMO MUD.
- 18.7 Le comunicazioni tra le parti interessate durante tutte le fasi della ricerca, dall'attivazione alla conclusione, debbono avvenire per iscritto e sono regolate dalla modulistica e dal software gestionale IBMDR.
- 18.8 In tutte le fasi della ricerca le comunicazioni tra CT e RR/CD o BSC sono mediate dall'IBMDR. Solo nel momento della selezione del candidato donatore o SCO per trapianto (*Prescrizione per la raccolta di CSE – Prescrizione di CSE da SCO*) il CT è posto in diretto contatto con la struttura responsabile della gestione del work up e del prelievo/rilascio delle CSE (CD/CP/TE//BSC). In questa fase copia di ogni comunicazione deve essere inviata, per conoscenza, all'IBMDR e a tutte le strutture coinvolte.
- 18.9 La tipizzazione HLA del paziente, eseguita da un laboratorio accreditato EFI/ASHI, deve scaturire, ove possibile, da uno studio familiare ed essere completa ed esaustiva per le caratteristiche HLA di I e di II classe **Tabella II**.
- 18.10 All'attivazione della ricerca - **Form CT301** - la tipizzazione HLA – A, B, C, DRB1 e DQB1 del paziente deve essere eseguita con tecniche di biologia molecolare ad alta risoluzione (**Tabella II**).
- 18.11 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 #17.1.7).
- 18.12 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.
- 18.13 Ricerca di donatore adulto
 - 18.13.1 L'IBMDR permette la selezione di donatori rispondenti ai requisiti minimi di compatibilità definiti nel capitolo 17.
 - 18.13.2 Il primo riscontro di ricerca attiva che perviene al CT è un prospetto riassuntivo dei potenziali donatori esistenti e, ove necessario, una proposta di pagamento per la prosecuzione della procedura.
 - 18.13.3 Il Centro Trapianti può richiedere per donazione un donatore risultato compatibile sulla base di un test di conferma eseguito da altro laboratorio

HLA, purchè EFI/ASHI accreditato e conforme a quanto previsto dagli standard 15.1.3. In tal caso il CT può decidere di ripetere i “*Test di compatibilità finale*” sui campioni pre-trapianto prima che il condizionamento del paziente abbia inizio

- 18.13.4 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.
- 18.13.5 A specifica richiesta, può essere eseguita una “*Tipizzazione genomica*” sui donatori HLA-ABDR/DRB1 compatibili. È anche possibile richiedere le tipizzazioni HLA-A/B/C, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1 e DPB1, e/o accertare la situazione immunologica per i marcatori infettivologici.
- 18.13.6 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 (#17.1.3);
- 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.

- 18.13.7 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 # 13.3.7. e 13.3.12.
- 18.13.8 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.**
- 18.13.9 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.
- 18.13.10 Il CT può richiedere la raccolta di CSE solo per uso immediato e non per criopreservazione **Form CT308.**
- 18.13.11 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.
- 18.13.12A seguito della “*Prescrizione per la raccolta di CSE*”, se il donatore è stato riscontrato idoneo e ha riconfermato l’intenzione a donare, il CD invia la “*Verifica della prescrizione di CSE*” - **Form CD107** e la “*Clearance del donatore di CSE*” - **Form CD104** al CT. In caso contrario invia la “*Impossibilità a procedere*” - **Form CD108**.
- 18.13.13La modulistica, siglata dalle parti competenti, e copia di ogni comunicazione dovranno pervenire contestualmente all’IBMDR per conoscenza.
- 18.13.14Il regime di condizionamento del paziente non può iniziare prima di aver ricevuto e accettato la “*Clearance del donatore di CSE*” - **Form CD104**.
- 18.13.15 Il CT, prima del condizionamento, deve considerare, in patologie che lo consentano, la possibilità di raccogliere CSE del paziente per un “recupero” autologo da utilizzarsi in caso di non attecchimento dell’allograft o mancato ottenimento delle CSE richieste.
- 18.13.16L’infusione del prodotto di raccolta al paziente, può avvenire senza attendere l’esito degli esami di qualificazione biologica del prodotto.
- 18.13.17A prodotto ottenuto, il CT che intenda cambiare programma di trapianto è tenuto a comunicarlo alla Commissione GITMO MUD fornendo documentazione scientifica di supporto.
- 18.13.18Il 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**.
- 18.14 Ricerca di unità di sangue cordonale
- 18.14.1 Al momento della selezione di una unità di SCO, al CT viene inviato un report riassuntivo delle caratteristiche proprie dell’unità identificata - “*Unit report*”.
- 18.14.2 Il report della SCO dovrà contenere i risultati delle indagini eseguite al bancaggio (# 14.3 e 14.4) e deve pervenire all’IBMDR entro 3 giorni lavorativi dalla richiesta.
- 18.14.3 Il CT può richiedere alla Banca la “*Tipizzazione genomica*” della SCO ritenuta compatibile, specificando quali loci indagare e a quale livello di risoluzione.
- 18.14.4 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**.
- 18.14.5 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**.
- 18.14.6 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.
- 18.14.7 Le unità SCO acquisiscono lo stato “*Required*” nel momento in cui il CT richiede informazioni/prestazioni sull’unità.

- 18.14.8 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.
- 18.14.9 Le unità SCO “*Required*” sono visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 18.14.10 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.
- 18.14.11 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.
- 18.14.12 Le unità SCO “*Reserved*” non saranno visibili nei circuiti di ricerca nazionali ed internazionali.
- 18.14.13 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**.
- 18.14.14 Una volta ricevuti i campioni richiesti il CT deve inviare i risultati dei test eseguiti.
- 18.14.15 La selezione per trapianto dell’unità SCO, può avvenire inviando all’IBMDR la “*Prescrizione di CSE da SCO*” - **Form CT308-sco** - e solo dopo la conferma della tipizzazione HLA del paziente – **Form CT307-paz**, da parte del laboratorio di riferimento del CT stesso come specificato nel #18.11
- 18.14.16 A seguito della “*Prescrizione di CSE da SCO*”, la banca, a conferma dell’accettazione della stessa, invia la “*Pianificazione rilascio unità SCO*” **Form SCO107**.
- 18.14.17 Prima del rilascio, quanto esplicitato nei paragrafi 14.3 *Idoneità* e 14.4 *Caratterizzazione*, deve essere già stato effettuato. Inoltre la BSC, deve eseguire:
- i seguenti CQ, su un campione ‘attached’, se disponibile, 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.
- 18.14.18 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.
- 18.14.19 La BSC deve inviare i risultati dei “*Controlli di qualità*” - **Form SCO104** non appena disponibili ed in ogni caso prima del rilascio.
- 18.14.20 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.**
- 18.14.21 Al Centro Trapianti che accetta di ricevere un'unità rilasciata in deroga, verranno posti in carico gli interi costi di procurement dell'unità rilasciata anche se il trapianto non avrà seguito per qualsiasi motivo.
- 18.14.22 In caso di “*Impossibilità a procedere con l'invio dell'unità SCO*” la BSC invia il **Form SCO108.**
- 18.14.23 Copia di ogni comunicazione, opportunamente firmata dalle parti interessate, dovrà pervenire contestualmente all'IBMDR per conoscenza.
- 18.14.24 Il regime di condizionamento del paziente non deve iniziare prima di aver ricevuto presso il CT richiedente l'unità SCO selezionata.
- 18.14.25 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.**
- 18.14.26 A trapianto avvenuto, il CT dovrà inoltrare “*Follow-up unità di sangue cordonale rilasciata*” – **Form SCO201.**
- 18.14.27 L'unità SCO, una volta inviata al CT, anche se non utilizzata per il trapianto per inidoneità del ricevente, non può più essere restituita alla BSC. Va comunque comunicato che il trapianto non è stato eseguito e, in

caso di mancato utilizzo in via definitiva, l'unità SCO dovrà essere eliminata. Tale comunicazione dovrà essere data all'IBMDR che provvederà ad inoltrarla alla BSC (**Form SCO201**).

- 18.15 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.
- 18.16 Per riattivare una ricerca, è necessario inviare all'IBMDR: **Form CT301-r**, **Form CT302-r** e **Allegato E1** (quest'ultimo, solo nel caso in cui il paziente non risulti iscritto al SSN). In caso di attivazione/riattivazione per fallimento di precedente allotrapianto è necessario sottoporre la richiesta alla Commissione GITMO MUD **Form CT309-c**, fatta eccezione per la attivazione/riattivazione finalizzata al solo trapianto da SCO che è sempre consentita.

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			

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

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 2016)

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/ Sindrome di Sezary	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 all'attivazione ricerca</i>	<i>Livello di matching</i>	<i>Protocollo IRB approvato</i>
Categoria A COMPROVATA	Fino a 66 anni, estesa a 70 anni per pazienti affetti da AL, CML, MDS, LNH se HCT-I < 3 CT adulti: > 18aa CT pediatrici: < 15aa* CT adulti/pediatrici: 15-18aa * pazienti adulti in presenza di autorizzazione della Direzione Sanitaria per continuità di cura	secondo i criteri di minima dell'IBMDR	non necessario
Categoria B SPERIMENTALE	per età > 71 e <76 anni è necessario uno studio clinico sperimentale GCP approvato dalla Commissione GITMO MUD (se HCT-I < 3)	secondo quanto indicato nello studio clinico sperimentale GCP	si

10 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*