

Decreto Ministeriale 2 novembre 2015: via libera alle convenzioni in tutta Italia.

Sergio D'Antico, Roberto Guaschino - Specialisti in Medicina Trasfusionale

Il 28 dicembre 2015 la Gazzetta Ufficiale ha pubblicato il Decreto del Ministero della Salute del 2/11/15 il quale, nel definire ed aggiornare i requisiti di qualità e sicurezza del sangue in Italia, sancisce nuove regole che vanno a colmare le lacune normative in ambito di Emocomponenti per uso non trasfusionale (EuNT) al di fuori dei Servizi di Medicina Trasfusionale. Tale strumento legislativo consente di creare dei percorsi di convenzionamento tra le Aziende Ospedaliere in cui opera un Servizio Trasfusionale e le Strutture Sanitarie, pubbliche o private, che intendono implementare trattamenti basati su EuNT presso la propria sede, anche per quelle Regioni che non avevano ancora autorizzato e normato tali convenzioni.

Vediamo nel dettaglio il contenuto del D.M. 2/11/2015 relativamente agli EuNT e interpretiamo come si traduce nella pratica.

Art. 20.

Emocomponenti per uso non trasfusionale

1. Per emocomponenti per uso non trasfusionale si intendono gli emocomponenti allogenici o autologhi da utilizzarsi non a fini di trasfusione, le cui modalità di applicazione sono:

- l'impiego su superfici cutanee o mucose (uso topico);*
- l'infiltrazione intra-tissutale o intrarticolare;*
- quale materiale da applicare localmente in sedi chirurgiche, da solo o addizionato con materiale biologico non cellulare (ad esempio tessuto osseo di banca) o con dispositivi medici;*
- quale materiale da utilizzare "in vitro", nell'ambito di procedure di laboratorio, per studi clinici approvati secondo la normativa vigente.*

Nota:

L'articolo 20 è specificamente dedicato agli EuNT; nel comma 1 troviamo la definizione tecnica e l'uso per cui si autorizzano.

2. L'utilizzo degli emocomponenti ad uso non trasfusionale risponde a criteri di appropriatezza stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili. Al fine di stabilire e aggiornare periodicamente le indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, il CNS definisce e coordina un apposito gruppo tecnico multidisciplinare.

3. La produzione o l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale con modalità diverse da quanto indicato nel presente decreto e per indicazioni cliniche non ancora consolidate, sono definite in specifici progetti di ricerca secondo le disposizioni normative vigenti in tema di sperimentazioni cliniche, previo coinvolgimento dei servizi trasfusionali e strutture sanitarie utilizzatrici e consenso al trattamento dei dati personali nell'ambito di studi clinici. L'avvio di tali progetti è comunicato anche al Centro nazionale sangue.

Nota:

Il comma 2 e 3 stabiliscono la necessità che la pratica clinica sia riferita a criteri di appropriatezza basati sulle prove di efficacia ed affida al Centro Nazionale Sangue il compito di definire e mantenere aggiornate le indicazioni, avvalendosi di un gruppo multidisciplinare di esperti, nominati dallo stesso CNS. Si ribadisce il concetto che qualunque pratica clinica di non dimostrata efficacia debba essere considerata “sperimentale” e, pertanto, seguire l'iter delle sperimentazioni cliniche. Dal momento in cui sarà disponibile l'elenco delle indicazioni redatto dal CNS, bisognerà considerare “off-label” ogni utilizzo non contemplato in tale documento. E' ragionevole pensare che, nel frattempo, gli EuNT possano continuare ad essere utilizzati in tutti i campi di applicazione per cui esista una condivisione di appropriatezza con i Centri Trasfusionali. E' altrettanto ragionevole pensare che il gruppo multidisciplinare di esperti che saranno convocati dal CNS non escluda dalle indicazioni ciò che rappresenta ad oggi una pratica clinica consolidata.

4. Per la produzione, identificazione e tracciabilità, appropriatezza, consenso informato e consenso al trattamento dei dati personali nell'ambito di studi clinici, assegnazione, consegna ed emovigilanza degli emocomponenti da utilizzare per uso non trasfusionale, si applicano le medesime disposizioni normative previste per gli emocomponenti per uso trasfusionale, fatto salvo quanto previsto al successivo comma 7.

...

7. La produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale al di fuori dei servizi trasfusionali può essere effettuata in strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, nell'ambito della convenzione con l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento, nel rispetto di quanto indicato nell'Allegato X, punto E. Le Regioni e le Province autonome definiscono specifiche indicazioni per la stipula delle convenzioni tra l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate.

Nota:

Le disposizioni di legge per gli Emocomponenti destinati alla trasfusione valgono anche per gli EuNT. Devono essere garantite: sicurezza, tracciabilità, appropriatezza, emovigilanza, consenso informato e privacy. Nel comma 7 il presente decreto consente, eccezionalmente, la produzione di EuNT “autologhi” anche in strutture diverse dai Servizi Trasfusionali, purchè all'interno di una convenzione tra la Struttura Sanitaria (o Studio Medico) e l'Azienda Ospedaliera in cui opera il Centro Trasfusionale territorialmente competente. A tal riguardo esiste l'Allegato X a cui fare riferimento. Alle singole Regioni si demanda il compito di fornire specifiche indicazioni per la stipula di tali convenzioni. Verosimilmente, poco o nulla dovrebbe cambiare in quelle Regioni che posseggono già una normativa specifica.

Allegato X

EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

PREMESSA

- 1. Gli emocomponenti per uso non trasfusionale possono essere prodotti di origine piastrinica e di origine plasmatica.*
- 2. L'utilizzo di tali emocomponenti è previsto:*
 - 2.1 per i prodotti di origine piastrinica:*
 - 2.1.2 nell'applicazione locale di fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici (in questo caso la presenza di crioprecipitato o di altri materiali ha la finalità sostanziale di supporto a tali fattori e alle attività biologiche da essi indotte);*
 - 2.2 per i prodotti di origine plasmatica:*
 - 2.2.1 nell'applicazione di fattori plasmatici quali supporto ai fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici o quale prodotto ad attività specifica.*
- 3. Per le attività che riguardano gli emocomponenti per uso non trasfusionale, si applicano le seguenti modalità:*
 - 3.1 la richiesta deve essere effettuata da un medico, o, solo per le attività cliniche di competenza, da un odontoiatra;*
 - 3.2 la produzione deve essere effettuata all'interno dei servizi trasfusionali o di loro articolazioni organizzative, fatto salvo quanto previsto dall'articolo 20, comma 7 del presente decreto;*
 - 3.3 la conservazione deve essere effettuata all'interno dei servizi trasfusionali o di loro articolazioni organizzative, e deve garantire il mantenimento dei requisiti di qualità del prodotto;*
 - 3.4 l'applicazione clinica è effettuata nell'ambito di protocolli terapeutici concordati con i servizi trasfusionali;*
 - 3.5 l'applicazione è effettuata da un medico, o da personale sanitario sotto il controllo e la responsabilità del medico;*
 - 3.6 l'applicazione di emocomponenti in ambito odontoiatrico può essere effettuata da un odontoiatra solo per le attività cliniche di competenza;*
 - 3.7 i servizi trasfusionali assicurano l'identificazione e la tracciabilità degli emocomponenti per uso non trasfusionale.*

Nots:

Nella premessa, l'Allegato X distingue i prodotti di origine piastrinica da quelli di origine plasmatica e ne definisce il rationale. Prevede che le responsabilità della richiesta, delle indicazioni e dell'applicazione siano di competenza medica o odontoiatrica, ma devono essere rispettati protocolli terapeutici condivisi con il Servizio Trasfusionale. La produzione è a carico dei Servizi Trasfusionali, tranne quando avviene in ambito di convenzione come previsto dal comma 7; i Servizi Trasfusionali devono assicurare, comunque, la presenza di procedure che garantiscano l'identificazione e la tracciabilità dei prodotti.

A. MODALITÀ DI PRELIEVO.

1. Gli emocomponenti per uso non trasfusionale possono essere ottenuti da prelievo ematico in provetta, da prelievo e scomposizione di una unità di sangue intero, da prelievo in aferesi, da sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche.

2. Gli emocomponenti per uso non trasfusionale ed i rispettivi requisiti essenziali sono indicati di seguito.

2.1 Concentrato piastrinico: deve avere concentrazione piastrinica pari a $1 \times 10^6/\mu\text{l} \pm 20\%$ e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo. Può essere usato fresco o dopo congelamento (conservazione come plasma fresco congelato). In concomitanza alla produzione di concentrato piastrinico, può essere prodotta trombina quale componente accessorio del concentrato piastrinico.

2.2 Gel piastrinico: si ottiene a partire dal concentrato piastrinico, lisato o non, previa attivazione del processo coagulativo. Di norma viene prodotto in sede di applicazione; può essere generato in fase di produzione e consegnato tal quale per l'uso.

2.3 Colla di fibrina: è prodotta a partire dal plasma, quale attivatore locale dei fenomeni coagulativi in sede chirurgica o quale supporto plastico in procedure chirurgiche.

2.4 Collirio da siero autologo: viene prodotto a partire da un prelievo ematico in cui viene attivata la coagulazione e quindi separata la componente sierica. Il siero viene diluito con un volume di soluzione fisiologica o soluzione salina bilanciata (SSB) pari ad almeno il 30% del volume. La preparazione delle dosi viene effettuata secondo procedure che ne garantiscano la sterilità. Per ciascun prelievo sono prodotte aliquote di volume massimo di 1,5 mL, ciascuna corrispondente ad una somministrazione terapeutica giornaliera.

2.5 Concentrato piastrinico collirio: viene prodotto da concentrato piastrinico autologo e sottoposto a trattamento lisante.

Nota:

Il punto A riporta le definizioni tecniche dei prodotti e stabilisce precise caratteristiche per la produzione. Il limite più stringente riguarda il *Concentrato piastrinico* che deve avere una concentrazione di piastrine di $1.000.000/\mu\text{l} \pm 20\%$, cioè può variare da 800.000 a 1.200.000/ μl . Questo significa che un sistema di produzione deve essere in grado di aumentare di 4-5 volte la concentrazione basale delle piastrine di un paziente. Per concentrazioni più basse, si considera che il prodotto sia non conforme e che non ci si possa aspettare una completa efficacia clinica.

B. RACCOLTA E PRODUZIONE

1. Gli emocomponenti allogenici da utilizzare per uso non trasfusionale sono ottenuti da donazioni di sangue intero e/o emocomponenti mediante aferesi, prelevati da donatori che devono rispondere a tutti i criteri di eleggibilità alla donazione previsti dalla normativa vigente e devono essere sottoposti a qualificazione biologica, identificazione e tracciabilità con le stesse modalità previste per gli emocomponenti ad uso trasfusionale. L'intero processo (dalla donazione al prodotto finale validato) avviene all'interno dei servizi trasfusionali o di loro articolazioni organizzative.

2. Gli emocomponenti autologhi da utilizzare per uso non trasfusionale sono

prodotti da prelievo venoso periferico, con l'ausilio di dispositivi medici autorizzati per lo specifico impiego e in volumi variabili da pochi millilitri ai volumi stabiliti per la donazione autologa di sangue intero o da aferesi. Sono ottenuti da pazienti che non presentano rischio di batteriemia; per volumi di prelievo superiori a 200 mL i pazienti devono rispondere ai criteri di eleggibilità validi per le donazioni autologhe mediante predeposito. Agli emocomponenti autologhi si applicano gli esami di validazione biologica previsti per l'autotrasfusione mediante predeposito. In particolare: gli esami di validazione biologica vanno effettuati all'inizio di un ciclo terapeutico, con una durata di validità di 30 giorni; possono essere omessi se prelievo, produzione e applicazione sono previsti in unica seduta senza alcuna conservazione del prodotto. La positività degli esami di qualificazione biologica non consente la conservazione delle aliquote di emocomponenti per uso non trasfusionale.

3. Per la produzione e l'applicazione degli emocomponenti da utilizzare per via non trasfusionale sono utilizzati dispositivi medici autorizzati per l'uso specifico secondo il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 (classe IIa o superiore).

4. Devono essere evitate o ridotte al minimo fasi di preparazione a circuito aperto; in questo caso sono adottate misure atte a garantire la sterilità del prodotto (connessioni sterili, lavorazioni in ambiente classificato di classe A - cappe a flusso laminare).

Nota:

Il punto B riguarda la produzione di EuNT sia omologhi che autologhi in un Servizio Trasfusionale. E' fatto obbligo di effettuare i test per la validazione biologica (virologici); l'assenza o la positività di questi non consente la conservazione di aliquote, ma l'uso esclusivo nella stessa seduta terapeutica. Per i trattamenti in cui prelievo, produzione ed applicazione avvengono contestualmente, pertanto, non è obbligatorio eseguire test di validazione biologica. E' importante che i dispositivi utilizzati siano autorizzati come dispositivi medici di classe IIa o superiore, così come era già richiesto nel D.L. 24/2/1997.

C. ETICHETTATURA

1. Gli emocomponenti per uso non trasfusionale sono univocamente identificati.

I dati minimi in etichetta sono:

1.1 codice identificativo dell'emocomponente

1.2 denominazione dell'emocomponente

2. Se per le dimensioni del contenitore non è possibile l'applicazione di etichetta conforme alla normativa vigente, il prodotto deve essere accompagnato da specifica documentazione che riporti comunque i dati previsti per l'etichettatura secondo la normativa vigente.

Nota:

L'etichettatura deve garantire l'identificazione univoca di ogni singola unità. Ovviamente ciò deve avvenire in un Servizio Trasfusionale dove i prodotti sono conservati e consegnati ai clinici o ai pazienti. In uno studio medico o poliambulatorio, è buona norma identificare i contenitori con il nominativo del paziente che si sta trattando, il quale riporta già in etichetta un numero di lotto, e sottoporre al prelievo un solo paziente per volta al fine di non rischiare l'eventuale scambio dei prodotti da applicare.

D. CONFEZIONAMENTO, CONSEGNA E TRASPORTO

- 1. Gli emocomponenti da utilizzare per uso non trasfusionale devono essere confezionati per il trasporto in un contenitore qualificato per l'uso, che garantisca condizioni di integrità ed isolamento.*
- 2. La consegna deve essere corredata da adeguata modulistica, che riporti l'identificativo del prodotto, i dati anagrafici del ricevente, le modalità di conservazione. Si applicano i tempi di scadenza come per i preparati freschi.*
- 3. Conformemente agli emocomponenti da utilizzare per via trasfusionale, il servizio trasfusionale riceve, attraverso apposita modulistica compilata e sottoscritta dal Medico o dall'Odontoiatra responsabile dell'impiego clinico, le informazioni relative all'avvenuta applicazione e ad eventuali reazioni ed eventi avversi.*
- 4. Per quanto riguarda i prodotti per uso oftalmico, in relazione alla necessità di applicazioni frequenti e alla semplicità di somministrazione, è consentita, previa richiesta documentata dello specialista che ha in cura il paziente, la consegna degli emocomponenti, adeguatamente identificati e in forma monodose, al medesimo per la loro conservazione presso il domicilio. In questo caso, lo specialista fornisce al paziente adeguate informazioni relative alle modalità di conservazione ed autosomministrazione. Le modalità per la conservazione a domicilio e per lo scongelamento, nonché la durata della conservazione, sono stabilite dal servizio trasfusionale sulla base delle caratteristiche del prodotto; la conservazione a domicilio in ogni caso non deve superare i 30 giorni.*

Nota:

Il punto D stabilisce le regole a cui il Servizio Trasfusionale deve attenersi per il confezionamento, la consegna il trasporto. Non è applicabile al singolo studio medico o poliambulatorio.

E. PRELIEVO E PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI PER USO NON TRASFUSIONALE AL DI FUORI DEI SERVIZI TRASFUSIONALI

- 1 La produzione di emocomponenti autologhi da utilizzare per uso non trasfusionale può essere effettuata in strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, con le seguenti modalità:*
 - 1.1. esistenza di specifica convenzione stipulata tra l'azienda sanitaria dove opera il servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate e non accreditate prive di servizio trasfusionale;*
 - 1.2 definizione, sulla base di riferimenti scientifici consolidati, di protocolli operativi relativi alle modalità di produzione e applicazione;*
 - 1.3 il volume di sangue periferico prelevato sia di piccola entità (non superiore a 60 mL per singola procedura);*
 - 1.4 il prodotto preparato venga applicato immediatamente dopo la sua preparazione.*
- 2 Il servizio trasfusionale svolge la funzione di controllo delle attività relative alla preparazione ed applicazione degli emocomponenti autologhi per uso non*

trasfusionale attraverso la definizione delle modalità per:

2.1 l'addestramento e la formazione del referente responsabile e dei sanitari coinvolti

2.2 l'identificazione degli operatori responsabili della preparazione e dell'applicazione terapeutica

2.3 la registrazione dei prodotti e dei pazienti per i quali sono impiegati

2.4 la notifica degli eventi/reazioni avverse

2.5 lo svolgimento di periodiche attività di verifica.

3. Il servizio trasfusionale definisce, nell'ambito della convenzione stipulata con le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate prive di servizio trasfusionale, gli ambiti di applicazione clinica degli emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale sulla base di criteri di appropriatezza indicati dalle evidenze scientifiche disponibili.

Nota:

Il punto E disciplina la produzione e l'uso di EuNT al di fuori dei Servizi Trasfusionali.

Riassumiamone le modalità:

- convenzione con Azienda Ospedaliera sede di Servizio Trasfusionale, in cui si stabiliscono i campi di applicazione clinica secondo i criteri di appropriatezza
- protocolli operativi che definiscono produzione e applicazione
- volume di sangue prelevato non superiore a 60 ml per ogni seduta
- applicazione immediata
- il Servizio Trasfusionale definisce le modalità e controlla
 - addestramento e formazione del responsabile e dei sanitari coinvolti
 - identificazione degli operatori responsabili di produzione e applicazione
 - registrazione dei prodotti e dei pazienti (tracciabilità)
 - notifica di eventi avversi
 - attività di verifica periodica
 - appropriatezza dell'uso clinico

Il D.M. fornisce lo strumento legale per produrre EuNT autologhi ed effettuare trattamenti *point of care* in tutte le Strutture Sanitarie, pubbliche o private, che hanno necessità di applicare questi nuovi prodotti. Il recepimento del D.M. da parte delle singole Regioni darà la possibilità di accedere a delle convenzioni con le Aziende Sanitarie pubbliche in cui opera un Servizio Trasfusionale. Questo sarà l'unico percorso che consentirà di operare in ambiti di legittimità, in un rapporto collaborativo con il Servizio Trasfusionale di riferimento il quale, a norma di legge, sarà responsabile del rispetto di tutte le direttive, regionali, nazionali ed europee, volte a garantire qualità e sicurezza degli emocomponenti.