



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO VIII - Sangue e Trapianti

Schema di Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento “Linee guida per l’accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale”.

VISTA la legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati”;

VISTA la Legge 6 marzo 2001, n. 52, recante: “Riconoscimento del registro italiano dei donatori di midollo osseo”;

VISTO il decreto legislativo 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” e, in particolare,

- l’articolo 3, comma 1, lettera q), che nel definire gli Istituti dei tessuti, tra i quali sono ricomprese anche le Banche per la conservazione del sangue da cordone ombelicale, prevede l’accreditamento delle rispettive attività mediante Linee guida da emanarsi con Accordo Stato Regioni, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Nazionale Sangue secondo i rispettivi ambiti di competenza;
- l’articolo 6 che ribadisce che con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sono definite le linee guida per l’accreditamento degli istituti dei tessuti, sulla base delle indicazioni all’uopo fornite dal Centro Nazionale Trapianti e dal Centro Nazionale Sangue, per le rispettive competenze;

VISTO l’accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante “Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)”, sancito il 10 luglio 2003;

VISTO l’Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome recante: “Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l’esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale”, sancito il 29 ottobre 2009;

VISTO il D.M. 18 novembre 2009, recante “Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale”;

VISTO il D. M. 18 novembre 2009 recante “Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo – dedicato”,

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 recante: “Definizione dei livelli essenziali di assistenza” e successive modificazioni ed integrazioni;

VISTO l'Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: “Linee-guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto”, sancito il 23 settembre 2004;

VISTO l'Accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome, in materia di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere, sancito il 5 ottobre 2006;

VISTI i decreti del Ministro della salute 3 marzo 2005, recanti rispettivamente “Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti” e “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti”;

VISTO il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante “Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti”,

VISTO il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante “Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi”;

VISTO il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante “Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali”;

VISTO il decreto legislativo 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”;

VISTO l'Accordo tra il Governo e le regioni e province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica, sancito il 16 dicembre 2010;

RAVVISATA l'esigenza di definire, in conformità all'articolo 6 del soprarichiamato Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, le linee guida per l'accreditamento delle banche di sangue cordonale, afferenti alla Rete nazionale delle banche per la conservazione del sangue cordonale, al

fine anche di garantire livelli qualitativi omogenei delle attività svolte dalle medesime, su tutto il territorio nazionale;

ACQUISITE le indicazioni dal Centro nazionale sangue e dal Centro nazionale trapianti, secondo le rispettive competenze, riguardo gli aspetti organizzativi, tecnici ed operativi che caratterizzano le attività delle Banche di sangue da cordone ombelicale;

CONSIDERATO che tali indicazioni, che costituiscono il documento predisposto dal Centro Nazionale Trapianti e dal Centro Nazionale Sangue, sulla base degli standard di valenza internazionale (FACT – Netcord, quarta edizione) e degli standard operativi del Registro IBMDR, in coerenza con i principi e le finalità della normativa vigente, sono da ritenersi condivisibili;

SENTITA al riguardo la Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale nella seduta del 4 novembre 2010;

SANCISCE ACCORDO

sull'allegato documento recante: "Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale", definito sulla base della normativa vigente, ferme restando le competenze delle singole Regioni e Province Autonome nella disciplina delle autorizzazioni e accreditamento delle attività sanitarie e nella programmazione ed organizzazione delle attività stesse.

Per l'attuazione delle succitate Linee guida si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

LINEE GUIDA PER L'ACCREDITAMENTO DELLE BANCHE DI SANGUE DA CORDONE OMBELICALE

Le Linee guida per l'accreditamento delle Banche di Sangue da cordone ombelicale (SCO) sono definite con Accordo Stato Regioni ai sensi delle disposizioni dell'articolo 6, comma 1 del Decreto legislativo 191/2007, sulla base delle indicazioni all'uso fornite dal Centro Nazionale Sangue (CNS) e dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), per le rispettive competenze. Tali linee guida definiscono gli aspetti organizzativi tecnici ed operativi che caratterizzano le attività proprie delle Banche di SCO, dalla raccolta al rilascio delle unità cordonali per finalità terapeutiche. Tali linee guida tengono in considerazione le indicazioni fornite dagli standard professionali di valenza internazionale (FACT – Netcord, quarta edizione) e dagli standard operativi del Registro IBMDR per gli aspetti relativi alle attività di selezione e rilascio delle unità cordonali in ambito nazionale e internazionale. Tali linee guida potranno essere soggette a revisione, con Accordo in sede di Conferenza Stato Regioni e Province Autonome, in rapporto all'evoluzione delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle normative di riferimento su indicazione di CNS e CNT, per i rispettivi ambiti di competenza, in coerenza con le finalità e i principi organizzativi definiti dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" (ITCBN).

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le presenti linee guida, si applicano alle Banche di SCO pubbliche riconosciute dalle Regioni e Province Autonome di appartenenza ed ai punti nascita collegati alle Banche per lo svolgimento delle attività di raccolta consentite dalla normativa vigente, e per le relative responsabilità, fatto salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di autorizzazione, accreditamento e relativo sistema ispettivo, in capo alle Regioni e Province Autonome,

Le presenti linee guida si applicano a tutte le fasi del processo di bancaggio di SCO raccolto per le finalità definite e consentite dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" e dal Decreto 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo – dedicato".

1. REQUISITI GENERALI

- 1.1. La Banca, in coerenza con la legge 21 ottobre 2005 n. 219 e fatte salve le situazioni esistenti, è una articolazione organizzativa del Servizio trasfusionale.
- 1.2. La Banca, come individuata ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, del Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale", deve disporre di risorse strutturali, organizzative e tecnologiche, qualitativamente e quantitativamente commisurate a svolgere le attività relative alle tipologie di raccolta consentite dalla normativa vigente.
- 1.3. L'attività di raccolta dei punti nascita collegati alla Banca deve essere garantita possibilmente senza interruzioni orarie e giornaliere e senza alcuna interferenza con l'assistenza al parto.

- 1.4. La Banca deve definire gli assetti organizzativi da adottare per garantire la processazione delle unità raccolte e il congelamento delle unità idonee al bancaggio.
- 1.5. Fatti salvi gli specifici atti di programmazione stabiliti dalle Regioni e Province Autonome, il numero delle Banche sul territorio regionale e nazionale deve essere commisurato ai bisogni del bacino di utenza, nell'ottica della razionalizzazione dell'impiego delle risorse del SSN e della conformità agli standard internazionali, al fine di garantire elevati livelli di qualità e sicurezza. Il soddisfacimento dei bisogni, commisurati al bacino di utenza e alle potenzialità di raccolta, si persegue anche attraverso il potenziamento della rete esistente e lo sviluppo di programmi di raccolta regionali e interregionali.
- 1.6. Nell'ambito della programmazione regionale e nazionale le Banche concorrono al conseguimento degli obiettivi qualitativi e quantitativi definiti, rappresentati da elevati standard di qualità e sicurezza dei prodotti biologici bancati, dall'incremento delle unità disponibili per trapianto e dall'aumento dell'attività di rilascio.
- 1.7. Le Banche devono notificare eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione, stoccaggio e trasporto delle CSE con modalità descritte dagli artt. 10 e 11 del Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 e dagli Standard IBMDR.

2. REQUISITI ORGANIZZATIVI

- 2.1. Il Direttore del Servizio trasfusionale, presso cui insiste la Banca, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, sovrintende alle attività della Banca ed è responsabile della sua organizzazione complessiva.
- 2.2. Il responsabile della Banca ha in capo la responsabilità dell'organizzazione operativa della Banca stessa; esso è in possesso dei requisiti previsti dalle disposizioni normative vigenti in materia. Ove il responsabile sia un laureato non medico, il Direttore del Servizio trasfusionale, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, individua il medico responsabile degli aspetti clinici relativi alle attività della Banca stessa.
- 2.3. Deve essere presente un referente del sistema di gestione per la qualità, che deve essere persona diversa dal Responsabile della Banca; qualora la funzione di garanzia della qualità sia ricoperta da persona che opera nella Banca stessa, l'operatività del soggetto deve essere valutata da persona diversa.
- 2.4. La Banca deve avere una dotazione di personale adeguata al carico di lavoro e dedicata allo svolgimento delle attività gestionali-amministrative, di caratterizzazione, manipolazione, congelamento e conservazione del prodotto biologico, e di selezione e rilascio delle unità cordonali.
- 2.5. La Banca deve attivare e mantenere una rete integrata con i punti nascita territorialmente afferenti, che abbiano un numero di parti adeguato (di norma > 500/anno) a mantenere nel tempo le competenze del personale addetto alla raccolta, a garanzia della qualità e della sicurezza del prodotto raccolto. La Banca deve inoltre mettere in atto le misure necessarie a garantire la raccolta dedicata.
- 2.6. Il punto nascita deve avere una sola Banca di riferimento nell'ambito di quelle che compongono la Rete nazionale di banche per la conservazione di SCO.
- 2.7. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni reciprocamente assunti dalle Direzioni delle Aziende sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.
- 2.8. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita extra-regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni

reciprocamente assunti dalle Regioni oltre che dalle Direzioni delle Aziende Sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.

- 2.9. La Banca monitora l'attività di raccolta, per le finalità consentite, attraverso un set di indicatori definiti sulla base di riferimenti nazionali condivisi. La loro valutazione ad intervalli regolari, coinvolge i Responsabili dei Punti Nascita afferenti.
- 2.10. La Banca definisce, sulla base di riferimenti nazionali condivisi, lo standard minimo richiesto per ciascun indicatore e i valori critici per la valutazione delle competenze del personale addetto e il mantenimento della attività della raccolta presso il Punto nascita. I criteri e le modalità adottate per la eventuale revoca della raccolta presso i punti nascita devono essere esplicitati negli accordi interaziendali di collaborazione ed alla Struttura Regionale di Coordinamento per le Attività Trasfusionali (SRC).
- 2.11. Nell'ambito di accordi con enti terzi, fornitori di spazi e attrezzature per la conservazione delle unità cordonali, devono essere definiti anche gli aspetti relativi al trasporto, alla tracciabilità e alla gestione di incidenti che possano mettere a rischio la qualità del prodotto biologico.
- 2.12. La Banca di SCO deve possedere adeguati collegamenti telematici in grado di facilitare la ricerca di unità compatibili e il collegamento con il Registro Nazionale Donatori di Midollo Osseo (IBMDR). Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.
- 2.13. La Banca di SCO deve potersi avvalere di un laboratorio di tipizzazione HLA accreditato EFI o ASHI.

3. REQUISITI TECNICI DI PROCESSO

3.1. SELEZIONE E VALUTAZIONE DEL DONATORE

3.1.1. MATERIALE INFORMATIVO E CONSENSO INFORMATO

- 3.1.1.1. La raccolta di SCO può essere effettuata solo dopo aver ottenuto il consenso informato della madre e ove applicabile di entrambi i genitori, in conformità alle normative vigenti.
- 3.1.1.2. Il consenso informato non può essere raccolto durante il travaglio.
- 3.1.1.3. L'utilizzo dei dati anagrafici e sensibili della coppia e del bambino da parte della Banca, deve avvenire in conformità agli obblighi previsti dalla normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.
- 3.1.1.4. Entrambi i genitori possono esercitare la facoltà di ritirare il consenso alla donazione fino al momento della raccolta, fermo restando che in caso di disaccordo la decisione finale spetta alla madre.
- 3.1.1.5. Il consenso deve chiaramente esprimere la rinuncia della madre/genitori alla conservazione del SCO ad esclusivo beneficio del neonato in qualsiasi momento della sua vita. (Decreto 3 marzo 2005, Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti., articolo 9, comma 4).
- 3.1.1.6. La Banca deve dare informazione completa e corretta alla madre/coppia, almeno riguardo i seguenti aspetti:
 - possibilità di raccolta e conservazione previste in ottemperanza alla normativa vigente;
 - procedura di raccolta;
 - conservazione di campioni biologici della madre e dell'unità, finalizzata all'esecuzione di test successivi;

- rilascio di informazioni anamnestiche personali e familiari al fine di accertare l'idoneità dell'unità;
- rischi e benefici per la madre e per il bambino correlati alla raccolta;
- impegni della madre/coppia in relazione alla tipologia di raccolta e conservazione;
- possibili impieghi dell'unità raccolta;
- test eseguiti sull'unità di SCO e sui campioni materni (genetici, infettivologici, ecc.) finalizzati alla qualificazione biologica;
- diritto di rifiutare il consenso alla raccolta senza alcun pregiudizio;
- diritto a ricevere informazioni nel caso di risultati delle analisi di laboratorio sui campioni di sangue materno o di SCO che risultino ambigui o positivi.

3.1.1.7. E' fortemente raccomandata l'approvazione del Consenso informato dal Comitato Etico Locale.

3.2. SELEZIONE, VALUTAZIONE E APPROVVIGIONAMENTO

- 3.2.1. La valutazione della donatrice deve essere effettuata applicando le disposizioni normative vigenti (Decreto 3 marzo 2005 - Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti - e successive modificazioni e integrazioni, Decreto legislativo 16/2010, allegato I) e deve prevedere la raccolta dell'anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima ed ostetrica della madre e l'anamnesi patologica della famiglia materna. La raccolta di informazioni sullo stato di salute del padre e della famiglia paterna, deve, ove possibile, essere eseguita direttamente attraverso un colloquio riservato con lo stesso padre. In qualunque caso non è possibile procedere alla raccolta dell'unità cordonale in assenza di informazioni relative ad entrambi i genitori e alle rispettive famiglie.
- 3.2.2. I protocolli e le procedure per la selezione della donatrice sono stabiliti dalla banca, in conformità alle normative vigenti, e condivisi con tutti i punti nascita ad essa afferenti. Per lo svolgimento di questa specifica attività il Punto nascita si avvale delle strutture trasfusionali di riferimento ove presenti. Tale attività è svolta sotto la responsabilità tecnica del responsabile medico della Banca di riferimento.
- 3.2.3. Devono essere definiti i criteri per agire in deroga alle cause di esclusione dalla raccolta in caso di donazione dedicata; per ogni singolo caso deve essere documentata un'analisi del rischio condivisa dai sanitari responsabili della sicurezza del donatore (madre/neonato), del ricevente e del responsabile della banca.
- 3.2.4. Per la valutazione dell'idoneità alla donazione della madre/coppia devono essere disponibili informazioni cliniche ed anamnestiche della madre e del padre relative a malattie infettive o comportamenti a rischio per le malattie trasmissibili con il sangue e relative a malattie ereditarie. Tali informazioni devono essere aggiornate e disponibili prima della raccolta.
- 3.2.5. Devono essere disponibili per la Banca informazioni sullo stato di salute del neonato successive alla nascita atte ad escludere la presenza di eventuali malattie genetiche, da fornire al Centro Trapianti prima del rilascio dell'unità cordonale.

3.3. RACCOLTA

- 3.3.1. Al fine di garantire la sicurezza della madre e del neonato, le procedure del parto non dovranno essere modificate in funzione del miglioramento dell'esito della raccolta. Il cordone non dovrebbe essere clampato prima dei 60 secondi dalla nascita.

- 3.3.2. La raccolta viene effettuata solo in condizioni di sicurezza da personale adeguatamente formato per tale attività.
- 3.3.3. La raccolta del SCO deve essere eseguita secondo procedure e istruzioni operative convalidate e con dispositivi autorizzati allo scopo, in modo da salvaguardare le caratteristiche funzionali e biologiche delle cellule staminali.
- 3.3.4. Ai fini della raccolta allogenica il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 37 settimane. In caso di donazione dedicata, il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 34 settimane. In caso di deroga a questo requisito, la raccolta deve essere effettuata in conformità a specifici protocolli operativi definiti dalla Banca in accordo con i Responsabili dei Punti nascita, e deve essere supportata da una adeguata analisi del rischio
- 3.3.5. Deve essere raccolto un prelievo di sangue materno al momento del parto sul quale devono essere effettuati i test di qualificazione biologica previsti dalla legislazione nazionale attualmente vigente in materia trasfusionale e dal Decreto legislativo 16/2010, allegato II.
- 3.3.6. All'unità raccolta e ai campioni di sangue materno che la accompagnano deve essere associato un codice univoco per garantire l'identificazione e la rintracciabilità del donatore secondo le modalità stabilite dalla normativa vigente.
- 3.3.7. Deve essere applicata una procedura convalidata per la verifica della corrispondenza tra la madre/neonato e i relativi campioni biologici e la documentazione allegata.
- 3.3.8. Devono essere applicate procedure operative, dispositivi e tecniche atte a garantire la sterilità del prodotto.
- 3.3.9. Deve essere garantita la adeguata conservazione delle unità cordonali e dei campioni biologici ad essa associati, mediante apparecchiature refrigeranti a temperatura controllata, sottoposte a periodica taratura e manutenzione preventiva. La temperatura di esercizio delle suddette apparecchiature deve essere registrata in continuo e documentata. Qualora il punto nascita non disponga di un'attrezzatura rispondente ai suddetti requisiti deve immediatamente provvedere al trasferimento delle unità cordonali presso la Banca di riferimento o, in alternativa, attivare sinergie collaborative all'interno dell'Azienda sanitaria in cui opera, finalizzate alla soddisfazione dei requisiti stessi.
- 3.3.10. Deve essere registrata e conservata un'accurata descrizione di qualunque evento avverso si sia verificato durante o immediatamente dopo la raccolta e ad essa riconducibile.

3.4. TRASPORTO DELL'UNITÀ NON CRIOPRESERVATA

- 3.4.1. Le unità di SCO devono essere confezionate e trasportate in modo da ridurre il rischio di contaminazione e mantenere le caratteristiche e le funzioni biologiche delle cellule stesse, in accordo con le norme applicabili.
- 3.4.2. Le cellule e i campioni di sangue materno che accompagnano l'unità devono essere trasportati in contenitori idonei al trasporto di materiali biologici come da disposizioni normative vigenti.
- 3.4.3. Durante il trasporto è necessario che la temperatura sia monitorata per tutto il tragitto o che vengano adottate misure convalidate per mantenere la temperatura entro i range previsti dalla normativa vigente.
- 3.4.4. I mezzi di trasporto devono essere scelti in modo tale da salvaguardare l'integrità dell'unità stessa nonché la salute e la sicurezza degli addetti al trasporto.

3.4.5. L'unità ad uso allogenico deve essere trasferita alla Banca in tempi che consentano l'inizio del congelamento entro 48 ore dalla raccolta. Per le unità ad uso dedicato l'intervallo di tempo può essere esteso fino ad un massimo di 72 ore. Nei casi in cui l'unità (unrelated/dedicata) giunga alla Banca in un tempo per il quale non è possibile iniziare la procedura di congelamento entro le 48 ore, la Banca può accettare l'unità in deroga allo standard, e comunque non oltre le 72 ore, previa valutazione dei parametri di vitalità mediante metodiche non routinarie, in grado di valutare alterazioni cellulari, il cui esito deve essere compreso in un range di accettabilità definito e dichiarato dalla banca e opportunamente convalidato. In tali casi viene comunque rilevata e documentata la non conformità che ha portato al ritardo del congelamento.

3.5. ACCETTAZIONE

- 3.5.1. Al ricevimento dell'unità cordonale devono essere verificate e registrate le condizioni di trasporto e di imballaggio, l'etichettatura, i campioni e la documentazione di accompagnamento.
- 3.5.2. La sacca contenente l'unità cordonale deve essere ispezionata per valutarne l'integrità.
- 3.5.3. Devono essere effettuate tutte le registrazioni relative allo scopo per cui le cellule sono state raccolte, all'identità, alla documentazione anamnestica e al consenso del donatore.
- 3.5.4. Tutte le attività devono essere svolte in conformità a specifiche procedure operative.

3.6. CARATTERIZZAZIONE DELL'UNITA' DI SCO AI FINI DELL'IDONEITA' AL TRAPIANTO

- 3.6.1. La caratterizzazione dell'unità deve essere descritta in una specifica procedura operativa, che distingua gli esami minimi che devono essere effettuati al momento del bancaggio e quelli da effettuare anche in un momento successivo a completamento della caratterizzazione (Tab.1).

Tabella 1. Parametri e test per l'idoneità e la caratterizzazione

CB	Allogenica (unrelated)		Dedicata (related)	
	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione
Volume	X		X	
Conteggio TNC	X		X	
*CBC (formula + PLT)	X		X	
Conteggio Eritroblasti	X		X	
Conteggio CD34	X		X	
Vitalità e/o CD34 vitali e/o CFU	X		X	
Emocoltura (batteri aerobi, anaerobi e funghi)	X		X	

Gruppo AB0 Rh	X		X	
HLA-A,B, e DRB1	X		X	
Emoglobinopatie	X**	X**	X**	X**
Mamma				
HBsAg	X		X	
Anti-HCV	X		X	
Anti-HIV 1 e 2	X		X	
Anti HBc	X [#]	X [#]	X [#]	X [#]
Sifilide	X		X	
HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA	X		X	
HTLV 1 e 2		X		X
CMV		X		X
ALTRO***		X		X

* Test facoltativo ma fortemente raccomandato.

**Lo screening per le emoglobinopatie può essere eseguito al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.

[#] La determinazione dell' anti-HBc può essere effettuata al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.

***EBV o altri test richiesti dal Centro Trapianti.

3.6.2. Gli esami per la qualificazione biologica (marcatori di infettività) delle unità di SCO devono essere effettuati presso laboratori accreditati ai sensi della normativa vigente.

3.6.3. La tipizzazione HLA deve essere eseguita presso laboratori accreditati in conformità agli standard EFI o ASHI.

3.6.4. La tipizzazione HLA deve prevedere la determinazione con tecniche di biologia molecolare dei loci HLA A,B a bassa risoluzione e DRB1 auspicabilmente ad alta risoluzione.

3.6.5. Per tutti i parametri e i test misurabili devono essere definiti i range di accettabilità in rapporto alle metodiche utilizzate.

3.6.6. In nessun caso è possibile richiedere l'esecuzione di test aggiuntivi sul bambino dopo la raccolta.

3.7. MANIPOLAZIONE

3.7.1. L'ambiente dove si effettua la manipolazione delle cellule staminali deve essere conforme a quanto previsto dal Decreto legislativo 16/2010, articolo 8, paragrafo D 3.

3.7.2. Le unità di SCO devono essere manipolate in conformità a procedure operative convalidate. La convalida delle procedure può basarsi su dati di studi eseguiti dalla Banca stessa, su dati di studi pubblicati, sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi alle unità cordonali rilasciate dalla Banca stessa.

3.7.3. Le procedure e la loro convalida devono essere documentate e deve esserci evidenza della loro applicazione.

3.7.4. Prima di ogni modifica significativa della procedura di lavorazione, questa deve essere convalidata e le relative modifiche devono essere documentate.

- 3.7.5. La riduzione di volume mediante deplezione degli eritrociti e/o del plasma è fortemente raccomandata. In caso di altre manipolazioni, queste devono essere introdotte mediante specifiche procedure operative, opportunamente convalidate in relazione alla valutazione del rischio di perdita cellulare che potrebbero comportare.
- 3.7.6. Deve essere prevista una specifica procedura per la quarantena delle unità che non hanno completato la qualificazione biologica o positive ai marcatori infettivologici.
- 3.7.7. Deve essere disponibile una procedura operativa per impedire la contaminazione di altre unità, dell'ambiente in cui avviene la lavorazione e del personale.
- 3.7.8. Deve essere descritta la modalità operativa per la manipolazione delle cellule da scartare.
- 3.7.9. Per le apparecchiature utilizzate per manipolare, analizzare, criopreservare e conservare le cellule devono essere predisposti ed applicati specifici piani di manutenzione preventiva e correttiva comprendenti, ove applicabile, tarature e calibrazioni.
- 3.7.10. I reagenti e i dispositivi utilizzati devono essere conservati rispettando le specifiche indicazioni fornite per la conservazione. Tutti i reagenti che entrano in contatto con le cellule devono essere sterili.
- 3.7.11. Per ciascuna unità bancata devono essere conservati campioni di sangue/siero e di acidi nucleici dell'unità e della madre per eventuali test aggiuntivi.
- 3.7.12. Devono essere definiti in apposita procedura i valori di riferimento di volume e cellularità, in base alla tipologia di donazione, per l'accettazione e il bancaggio dell'unità. Le unità di SCO criopreservate devono contenere un numero di TNC $\geq 1000 \times 10^6$ nel caso di unità unrelated, $\geq 800 \times 10^6$ nel caso di unità unrelated provenienti da minoranze etniche, nessun limite di cellularità viene indicato per le unità ad uso dedicato. L'unità di SCO per finalità unrelated deve risultare negativa al controllo microbiologico per aerobi, anaerobi e miceti patogeni. Nel caso di unità related con coltura positiva, deve essere disponibile l'identificazione del patogeno e il relativo antibiogramma.
- 3.7.13. Le condizioni di accettabilità del prodotto durante le fasi di manipolazione, stabilite in deroga ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dagli standard definiti, devono essere sostenute da una documentata analisi del rischio, e sono sotto la responsabilità del responsabile della Banca.

3.8. CRIOPRESERVAZIONE E STOCCAGGIO

- 3.8.1. Le unità di SCO devono iniziare la procedura di congelamento entro 48 ore dalla raccolta in caso di unità unrelated, oltre questo intervallo di tempo è necessario effettuare una valutazione dei parametri di vitalità. Tale termine è fissato a 72 ore in caso di unità dedicate.
- 3.8.2. Le unità di SCO devono essere criopreservate mediante congelatore a discesa controllata della temperatura, secondo una specifica procedura operativa.
- 3.8.3. La documentazione relativa alla curva di congelamento di ogni unità deve essere conservata, in conformità alle disposizioni normative vigenti.
- 3.8.4. I protocolli di criopreservazione devono specificare la sostanza crioprotettiva utilizzata e la sua concentrazione finale.
- 3.8.5. Le unità di SCO congelate devono essere conservate ad una temperatura non superiore a -150 C° .
- 3.8.6. Devono essere predisposte procedure operative per minimizzare il rischio di cross-contaminazione.

- 3.8.7. Deve essere disponibile uno strumento per il controllo dell'inventario in grado di indicare l'ubicazione di ogni unità di SCO, nonché dei relativi campioni di riferimento.
- 3.8.8. Deve essere minimizzato il rischio che le unità congelate subiscano variazioni di temperatura durante la loro conservazione.
- 3.8.9. I contenitori di stoccaggio in azoto liquido devono avere un dispositivo che garantisca il controllo del livello di azoto e devono essere dotati di un sistema per il monitoraggio della temperatura; in caso di conservazione in vapori di azoto deve essere previsto un monitoraggio continuo della temperatura.
- 3.8.10. I dispositivi di allarme devono essere dotati di sistemi di segnalazione visivi e sonori e garantire il funzionamento 24 ore al giorno, nonché la possibilità di rilevazione a distanza dei segnali di allarme.

3.9. ESPOSIZIONE DELLE UNITA' AL REGISTRO

- 3.9.1. Le caratteristiche delle unità che risultano idonee al bancaggio vengono rese disponibili per il Registro IBMDR attraverso modalità di trasmissione informatica stabilite da ogni singola Banca secondo le procedure definite dal Registro stesso.
- 3.9.2. E' definito il set minimo di dati, che ogni banca deve obbligatoriamente trasmettere per inserire l'unità nell'inventario nazionale e per rendere disponibile l'unità per la selezione da parte dei Centri Trapianto.
- 3.9.3. Per quanto riguarda le procedure di selezione delle unità cordonali si rimanda agli Standard di funzionamento IBMDR.

3.10. RILASCIO

- 3.10.1. Le attività di rilascio delle unità di SCO devono essere regolamentate mediante una specifica procedura operativa, in conformità agli standard IBMDR e WMDA.
- 3.10.2. Deve essere operativo un sistema per garantire che non siano rilasciate unità che non hanno completato tutto l'iter di qualificazione prescritto dalle normative vigenti.
- 3.10.3. Prima del rilascio di una unità devono essere obbligatoriamente effettuati, su un campione direttamente collegato alla sacca criopreservata ("attached") i seguenti controlli di qualità: vitalità, tipizzazione HLA dell'unità per confermare la precedente tipizzazione (almeno A, B e DRB1* LR), CFU, conteggio delle TNC e CD34 (facoltativo ma fortemente raccomandato), controllo dell'identità dell'unità e conferma abbinamento madre/unità attraverso lo studio della segregazione dell'aplotipo materno o altra metodologia opportunamente definita nelle procedure operative della banca.
- 3.10.4. In ogni caso l'unità non potrà essere rilasciata in assenza della ripetizione della tipizzazione HLA e della conferma dell'identità.
- 3.10.5. Ciascuna banca deve definire e documentare le metodiche utilizzate, i range di accettabilità applicati e la data di effettuazione dei controlli di qualità.
- 3.10.6. In assenza di campioni direttamente collegati alla sacca criopreservata la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti specificando la tipologia di campione disponibile.
- 3.10.7. In assenza di campioni paralleli per l'esecuzione dei controlli di qualità la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti, che ha la facoltà di decidere se accettare ugualmente l'unità.
- 3.10.8. I controlli di qualità hanno validità per 12 mesi; entro tale data possono non essere ripetuti a meno di esplicita richiesta da parte del Centro Trapianti.
- 3.10.9. Devono essere definiti specifici protocolli operativi in caso di rilascio di unità per uso dedicato e autologo in funzione delle finalità terapeutiche per cui tali unità sono state conservate.

- 3.10.10. Prima del rilascio devono essere disponibili gli esiti di tutti i test per la caratterizzazione e il CQ dell'unità e le informazioni sullo stato di salute del neonato. L'assenza di queste informazioni deve essere comunicata al Centro Trapianto, che ha la facoltà di decidere se accettare l'unità.
- 3.10.11. Dopo il trapianto allogenico di cellule emopoietiche cordonali, la Banca deve documentare il follow-up del paziente con particolare riguardo al tempo di attecchimento, alla valutazione della sopravvivenza ogni 12 mesi, alla analisi del chimerismo ed alla incidenza della GVHD acuta e cronica.

3.11. **TRASPORTO**

- 3.11.1. Le procedure per il trasporto delle unità di SCO criopreservate devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità delle unità e preservare le proprietà biologiche del prodotto, nonché proteggere la salute e la sicurezza del personale che effettua il trasporto.
- 3.11.2. Il tempo necessario per il trasporto tra la Banca e il Centro Trapianti deve essere ridotto al minimo e deve essere predisposto un piano di trasporto alternativo in caso di emergenza.
- 3.11.3. Le unità criopreservate ad una temperatura non superiore 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.
- 3.11.4. Il "dry shipper" deve essere dotato di un dispositivo per il monitoraggio della temperatura durante il trasporto.

3.12. **ETICHETTATURA**

- 3.12.1. Le operazioni di etichettatura delle cellule cordonali devono essere effettuate in modo da prevenire errori di identificazione.
- 3.12.2. Etichette d'identificazione devono essere previste per il contenitore primario e secondario e per il contenitore di trasporto delle cellule allo stato fresco e congelato.
- 3.12.3. Ad ogni unità deve essere assegnato un codice identificativo univoco, lo stesso codice deve contrassegnare i campioni di riferimento dell'unità.
- 3.12.4. Deve essere previsto un sistema di etichettatura per il prodotto nelle fasi del processo di raccolta, di manipolazione, di congelamento e di rilascio (etichetta parziale e finale).
- 3.12.5. Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che devono essere riportate nella documentazione di accompagnamento sono definiti dal decreto legislativo 16/2010 e dagli standard FACT-NETCORD.