

ITALIAN Cord Blood Network	LINEE GUIDA PER LA RACCOLTA E LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE AD USO AUTOLOGO – DEDICATO	Rev. 0 del 18/11/2016
---	--	--------------------------

Scopo

Definizione di modalità comuni per la gestione della raccolta, conservazione delle unità cordonali dedicate e del loro rilascio ai Centri Trapianto con l'adozione di una pertinente modulistica comune a tutta la rete nazionale ITCBN.

Riferimenti normativi

- Decreto Ministeriale 18 novembre 2009 “Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo – dedicato” Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale - n. 303 del 31.12.2009 e relativi aggiornamenti.
- Accordo Stato Regione n.75 del 20 Aprile 2011 “Linee guida per l’accreditamento delle Banche SCO”
- Decreto Legislativo 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” Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 40 del 18.02.2010
- Standards di funzionamento IBMDR versione corrente e successive versioni.
- FACT/Netcord-International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release” 5th edition, July 2013 e successive versioni.

Abbreviazioni e definizioni

ASL: Azienda Sanitaria Locale

CSE: Cellule Staminali Emopoietiche

CT: Centri Trapianti

DM: Decreto Ministeriale

HLA: Human Leukocyte Antigens

IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry

GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

GvHD: Graft-versus-Host Disease

SCO: Sangue di Cordone Ombelicale

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

Consanguineo: persona che è legata al paziente da vincolo di sangue; nell’ambito del trapianto di cellule staminali emopoietiche, la consanguineità è ristretta ai fratelli/sorelle, per i quali è più alta la probabilità di avere il grado minimo di compatibilità richiesto per effettuare un trapianto.

Premessa

Il DM del 18 novembre 2009 “Disposizioni in materia di conservazione di CSE da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato” consente, con oneri a carico del SSN, la raccolta e la conservazione di sangue cordonale:

- per uso dedicato al neonato con patologia in atto al momento della nascita o evidenziata in epoca prenatale (uso **autologo**);
- per uso dedicato a consanguineo con patologia in atto al momento della raccolta o pregressa (uso **allogenico**), per la quale risultati scientificamente fondato e clinicamente appropriato l’utilizzo di CSE da sangue cordonale, previa presentazione di documentazione clinico sanitaria;
- per uso dedicato nel caso di famiglie a rischio di avere successivi figli affetti da malattie geneticamente determinate (**uso autologo/allogenico**) per le quali risultati scientificamente fondato e clinicamente appropriato l’utilizzo di CSE da sangue cordonale, previa presentazione di documentazione clinico sanitaria rilasciata da parte di un medico specialista nel relativo ambito clinico;

ITALIAN Cord Blood Network	LINEE GUIDA PER LA RACCOLTA E LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE AD USO AUTOLOGO – DEDICATO	Rev. 0 del 18/11/2016
---	--	--------------------------

- per uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie non ancora ricomprese nell'elenco allegato (Allegato 1) al DM sopra indicato, ma per le quali sussistano comprovate evidenze scientifiche di un possibile impiego di CSE del sangue cordonale, anche nell'ambito di **sperimentazioni cliniche approvate** secondo la normativa vigente, previa presentazione di una documentazione rilasciata da un medico specialista nel relativo ambito clinico.

Indicazioni cliniche alla raccolta e conservazione dedicata

Indicazioni di patologia.

Le indicazioni cliniche per le quali è appropriata la raccolta e conservazione dedicata di sangue cordonale, con oneri a carico del SSN, sono quelle riportate nell'allegato (Allegato 1) di cui al DM 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di CSE da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato". Tale elenco, che recepisce le indicazioni formulate dalla Società Scientifica GITMO in relazione al progresso tecnico-scientifico, viene periodicamente aggiornato sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti di concerto con il Centro Nazionale Sangue, sentite le società scientifiche di settore e i gruppi tecnici nazionali ed internazionali.

Nel caso di patologie non ancora comprese nell'elenco, il **Responsabile della Banca** può autorizzare la raccolta e conservazione del sangue cordonale, dopo aver sentito il parere di un apposito gruppo tecnico multidisciplinare, coordinato dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Nazionale Sangue (Commissione di Esperti della Consulta Nazionale, Commissione DEDICO). In caso di terapia sperimentale dovrà essere data evidenza dell'approvazione della sperimentazione da parte delle autorità competenti (ISS e/o AIFA) e del parere positivo del Comitato Etico della struttura sanitaria dove la sperimentazione clinica è condotta.

Indicazioni di Consanguineità

Si procede alla raccolta e alla conservazione dedicata solo se il consanguineo è un **fratello/sorella** del nascituro per la maggiore probabilità di riscontrare il grado minimo di compatibilità HLA richiesto 4 loci antigenici su 6 (protocollo Operativo Commissione Centro Nazionale Sangue e Centro Nazionale Trapianti).

In casi particolari, sostenuti da motivazioni documentate, il Responsabile della banca può autorizzare la raccolta e la conservazione del sangue cordonale in deroga, avvalendosi anche del parere della Commissione DEDICO.

Modalità operative

1. Responsabilità

Le figure direttamente coinvolte nelle fasi del processo di donazione dedicata sono:

- Medici curanti che hanno in cura i pazienti;
- Medici dei servizi di consulenza genetica e di diagnosi prenatale;
- Personale medico e ostetrico dei punti nascita dove avverrà la raccolta del sangue cordonale;
- Personale medico, biologo e tecnico della Banca;
- Direzione Sanitaria del presidio ospedaliero dove è previsto il parto.

2. Richiesta di raccolta dedicata

La richiesta di raccolta dedicata viene proposta dal Medico Specialista o Referente del Centro di Cura del ricevente affetto o del potenziale ricevente (Oncologia, Oncoematologia, Ematologia, Immunologia, Malattie Metaboliche, Genetica), utilizzando apposito modulo (Modulo Richiesta e Autorizzazione Raccolta e Conservazione Sangue Cordonale Autologo-Dedicato, **MOD.ITCBN.001**) per la domanda di autorizzazione alla raccolta e conservazione di sangue cordonale per uso dedicato debitamente compilato.

È necessario che tale richiesta pervenga alla Banca di riferimento a partire dal 6° mese di gravidanza, e comunque non oltre un mese prima del termine previsto per il parto, laddove la richiesta non abbia carattere d'urgenza.

ITALIAN Cord Blood Network	LINEE GUIDA PER LA RACCOLTA E LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE AD USO AUTOLOGO – DEDICATO	Rev. 0 del 18/11/2016
---	--	--------------------------

La richiesta viene valutata dal Responsabile della Banca o suo referente delegato, che verifica la congruità dell'indicazione clinica (patologie inserite in elenco, parentela del ricevente) ai fini di autorizzare la procedura; solo nei casi precedentemente indicati può essere attivata la Commissione DEDICO.

3. Informativa e Consenso Informato

La scheda informativa alla raccolta e conservazione di sangue cordonale ad uso autologo-dedicato riporta le indicazioni e lo scopo della raccolta; nel modulo di consenso informato è riportato il nominativo del ricevente (se disponibile) e i criteri di idoneità alla conservazione a lungo termine. Il consenso deve essere acquisito da entrambi i genitori, ove il padre sia disponibile, anche in un momento diverso rispetto a quello in cui si raccoglie il consenso della mamma. Nelle condizioni di decesso del padre, di non riconoscimento della paternità o di perdita della patria potestà il consenso si raccoglie solo dalla madre (Scheda Informativa alla conservazione dedicata **MOD.ITCBN.002** e Consenso Informato Raccolta e Conservazione Sangue Cordonale Dedicato, **MOD.ITCBN.003**).

Si rappresenta che, oltre allo specifico consenso, è necessario raccogliere quello relativo al trattamento dei dati personale e sensibili.

4. Questionario anamnestico

La banca raccoglie l'anamnesi materna, paterna e della fratria attraverso l'impiego del questionario anamnestico conforme alla normativa vigente. Qualora dalla raccolta dell'anamnesi emergano condizioni patologiche che controindichino la donazione, queste devono essere attentamente valutate sulla base della valutazione rischio/beneficio e, se applicabile, l'idoneità viene rilasciata in deroga.

Dopo l'arruolamento della donatrice da parte della Banca di riferimento, questa viene indirizzata alla divisione di Ostetricia sede del parto per la valutazione della gravidanza in corso, la programmazione del futuro ricovero per il parto, l'organizzazione della raccolta e del trasporto dell'unità SCO alla Banca in accordo con le modalità operative definite dalla Direzione sanitaria della struttura dove avviene il parto.

Le Direzioni Sanitarie e i Punti Nascita, d'intesa con la/le Banca/e Regionale/i promuovono la formazione del personale, l'informazione del pubblico, l'applicazione di procedure operative atte a garantire, quando possibile, la programmazione della raccolta dedicata secondo le indicazioni di cui alla presente procedura.

5. Raccolta e Trasporto

La procedura di raccolta dedicata non differisce da quella applicata alle donazioni a scopo allogeneico solidaristico; rispetto ai criteri ostetrici che determinano l'esclusione dalla raccolta, possono essere adottate deroghe opportunamente documentate e motivate. In caso di parto pretermine la raccolta con tecnica *in utero* non deve in alcun modo interferire con le procedure di presa in carico del neonato prematuro; deve essere valutata la possibilità di applicare la raccolta con tecnica *ex-utero* (in alternativa o aggiunta); in ogni caso è necessario basare le decisioni su una attenta e puntuale valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Le modalità di trasporto devono avvenire secondo le procedure operative definite e validate dalla Banca di riferimento.

L'etichettatura delle unità dedicate non differisce dalle modalità descritte per le donazioni allogeneiche solidaristiche; deve essere presente in etichetta quanto previsto dall'appendice I degli Standard NetCord – FACT edizione corrente, in relazione alla tipologia di raccolta (autologa o dedicata).

6. Caratterizzazione

L'accettazione dell'unità ed il campionamento per l'esecuzione dei controlli di qualità in ingresso sono effettuati in modo da ridurre al minimo la sottrazione di quantità di prelievo per i test. I test di caratterizzazione sono gli stessi delle unità destinate all'uso solidaristico. Si raccomanda l'esecuzione della tipizzazione HLA in fase di caratterizzazione al bancaggio, anche se il ricevente non ha necessità di immediato trapianto, al fine di confermare o meno l'idoneità alla crioconservazione a lungo termine, in base alla adeguata compatibilità tra ricevente e donatore (almeno 4 loci su 6).

7. Crioconservazione

ITALIAN Cord Blood Network	LINEE GUIDA PER LA RACCOLTA E LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE AD USO AUTOLOGO – DEDICATO	Rev. 0 del 18/11/2016
---	--	--------------------------

Per le unità dedicate il cut off di cellularità raccomandato per l'idoneità alla criopreservazione è di TNC \geq 500 milioni di cellule. L'accettazione di unità con differente cellularità deve essere motivata dalla richiesta del curante clinico/trapiantologo, anche sulla base della valutazione di altri parametri di qualità stabiliti dalla banca. Le unità dedicate sono sottoposte a controllo di sterilità e ai test per la qualificazione biologica, come previsti dalla normativa vigente. In caso di positività ai test virali e ai test di sterilità, l'accettazione in deroga deve essere concordata con il curante clinico/trapiantologo e in caso di conferma della conservazione deve essere previsto uno stoccaggio separato. In caso di test di sterilità positivi, i risultati dell'identificazione dell'agente microbico ed il relativo antibiogramma vengono comunicati al Medico proponente ed al Centro Trapianto. Le unità dedicate vengono processate e criopreservate secondo le procedure di manipolazione validate dalla Banca.

La Banca informa il medico Specialista, che ha richiesto la raccolta, sull'esito della stessa attraverso l'invio di un report di avvenuta conservazione. In caso di non idoneità alla conservazione l'unità viene eliminata, o inviata all'uso per ricerca se la mamma/coppia ha rilasciato lo specifico consenso informato. La famiglia viene informata nel caso l'unità non sia conservata verbalmente e tramite apposita comunicazione scritta.

L'archiviazione dei relativi materiali biologici è attuata secondo le procedure in uso presso la banca. In particolare tutta la documentazione deve essere conservata per il tempo previsto dalla normativa vigente. L'archiviazione elettronica è ammessa secondo modalità che consentano la gestione separata delle informazioni rispetto all'inventario di unità a scopo solidaristico.

In particolare, le unità dedicate non possono in alcun modo essere cedute per individui non consanguinei.

Le informazioni relative alle unità bancate a scopo dedicato sono inseribili nel software gestionale ITCBN presso IBMDR. L'IBMDR assicura la gestione dell'inventario delle unità dedicate in modo separato rispetto all'inventario solidaristico.

8. Rilascio

In base ai risultati della tipizzazione HLA e del grado di compatibilità donatore-ricevente, il Centro Trapianti presso il quale è in cura il ricevente richiede l'unità per trapianto secondo le modalità definite dalla banca. La Banca esegue gli stessi controlli di qualità pre-rilascio previsti per le unità destinate all'uso solidaristico ed organizza la consegna dell'unità dedicata mediante "dry shipper", secondo le modalità operative definite.

In caso di HLA identico tra donatore e ricevente, la banca deve verificarne l'identità confrontando nome e cognome e data di nascita; le informazioni relative al ricevente devono essere sempre disponibili presso la banca.

Nel caso in cui l'unità con finalità dedicata non sia stata utilizzata e/o non sia più necessaria per il destinatario per cui è stata raccolta e conservata, questa può essere destinata ad un altro ricevente nell'ambito della fratria, qualora vi sia un'appropriata indicazione clinica. In questo caso il Centro richiedente e la famiglia devono riavviare la procedura di richiesta di conservazione dedicata presentando nuova motivazione corredata da adeguata documentazione.

Tutta la documentazione relativa al rilascio, corredata dei dati relativi al *follow-up* del trapianto, (attecchimento, cause di morte, chimerismo, GvHD) viene raccolta dalla banca e conservata in conformità alle prescrizioni di legge. Ogni evento avverso legato alla procedura di trapianto deve essere portato anche a conoscenza della Banca e da questa registrato nella documentazione.

9. Conservazione a lungo termine, revisione e smaltimento

9.1. Conservazione secondo le presenti Linee Guida (Informativa e Consenso informato)

La conservazione delle unità dedicate per paziente con patologia in atto è subordinata all'esistenza di compatibilità HLA tra donatore e ricevente maggiore o uguale a 4 loci antigenici su 6; questa informazione deve essere chiaramente fornita alla coppia attraverso il materiale informativo sottomesso all'inizio della procedura. Nel caso in cui non sussista il criterio di compatibilità sopra riportato, le unità non sono conservate dalla Banca.

In caso di conservazione dell'unità dedicata, questa viene mantenuta nell'inventario della banca per 10 anni. Trascorso questo periodo, la Banca dovrà valutare l'opportunità di proseguire la conservazione sulla base dei seguenti criteri:

- condizioni cliniche del ricevente,

ITALIAN Cord Blood Network	LINEE GUIDA PER LA RACCOLTA E LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE AD USO AUTOLOGO – DEDICATO	Rev. 0 del 18/11/2016
---	--	--------------------------

- adeguatezza del prodotto,
- mantenimento delle indicazioni cliniche al trapianto.

Qualora vengano meno i criteri indicati, l'unità potrà essere eliminata o destinata a fini di ricerca, se esplicitamente sottoscritto dalla madre/coppia nel consenso informato.

In ogni caso la Banca, in accordo con il Centro che ha in carico il paziente, informa la famiglia o il donatore stesso, se maggiorenne, dell'avvenuta eliminazione o destinazione ad altro uso.

In caso di conservazione autologa – dedicata per il rischio che nascano dalla coppia futuri figli affetti da malattie ereditarie, l'unità viene comunque conservata dalla banca fino alla fine del periodo di fertilità materna.

9.2 Conservazione unità dedicate già in inventario

Per l'eliminazione delle unità conservate da oltre 10 anni prima dell'entrata in vigore delle presenti linee guida, deve essere raccolto, prima dello smaltimento, dalle madri/coppie lo specifico consenso ("Consenso Informato Smaltimento Dedicato" **MOD.ITCBN.004**).

In caso di non rintracciabilità del donatore/famiglia è possibile procedere all'eliminazione della unità dopo parere favorevole del Comitato Etico.

Moduli

MOD.ITCBN.001 Richiesta Raccolta e Conservazione Sangue Autologo-Dedicato o Allogenico Dedicato

MOD.ITCBN.002 Scheda Informativa alla conservazione dedicata

MOD.ITCBN.003 Consenso Informato Conservazione Dedicata

MOD.ITCBN.004 Consenso Informato smaltimento Dedicato