

ALLEGATO A

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA PRODUZIONE E L'UTILIZZO DI EMOCOMPONENTI DI ORIGINE AUTOLOGA PER USO NON TRASFUSIONALE

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Lo scopo del protocollo è definire nel dettaglio le modalità di richiesta e gestione degli emocomponenti per uso non trasfusionale (EMCNT) di origine autologa.

La procedura operativa di seguito illustrata va utilizzata per le attività di produzione, applicazione, controllo di efficacia ed emovigilanza degli EMCNT svolte all'interno della struttura sanitaria convenzionata.

2. NORMATIVA DIRIFERIMENTO

- DM 2 novembre 2015 - Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti
- Legge 21 ottobre 2005 n. 219 - Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati
- DLgs 20 dicembre 2007 n. 261 - 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
- DM 1 settembre 1995 - Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche
- DLgs n. 37/2010 (di recepimento della Direttiva 2007/47/CE) - Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi
- Accordo Stato-Regioni del 20/10/2015 "Prezzo unitario cessione emocomponenti ed emoderivati"
- Accordo Stato Regione Rep. 85/CSR del 25 Maggio 2017
- Delibera Giunta Regione Puglia n.....

3. ELENCO DELLE INDICAZIONI CLINICHE per le quali si possono utilizzare gli emocomponenti

- A) Ulcera diabetica (racc. 1B)
- B) Ulcere croniche e ferite difficili (racc. 1C)
- C) Trattamento infiltrativo delle epicondiliti (racc. 1B)
- D) Trattamento delle lesioni della cuffia dei rotatori (racc. 2B)
- E) Trattamento delle lesioni del legamento crociato anteriore (racc. 2B)
- F) Trattamento delle lesioni del tendine di Achille (racc. 2C)

G) Altre patologie osteo-muscolari ligamentose (racc. 2C)

H) Trattamento del rialzo del seno mascellare (racc. 2B)

I) Ulcere corneali(racc. 2B)

J) Sindrome dell'occhio secco (racc. 2C)

4. ELENCO DEGLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE PRODOTTI DALLA STRUTTURA CONVENZIONATA

- Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da sangue intero autologo: **prelievo inferiore a 60 mL** (allegato X del DM 2 novembre 2015). Produzione e applicazione avvengono in unica seduta.

5. PERSONALE SANITARIO

- *Referente clinico*

È identificato dal Direttore sanitario della struttura sanitaria convenzionata e si interfaccia con il Direttore del STo suodelegato.

Viene indicato il Dr.

È responsabile dell'appropriato uso del prodotto, dei criteri di idoneità (o esclusione) dei pazienti, delle modalità di produzione e applicazione del prodotto, della tracciabilità dei trattamenti e del report delle attività, che deve inviare semestralmente al SIMT.

Per questa figura è previsto un percorso di formazione da parte del ST da svolgere e completare prima dell'inizio della attività.

Il referente clinico deve aver svolto specifica attività formativa a carico dell'azienda fornitrice del sistema utilizzato e che sia in possesso di idonea documentazione, attestante il conseguimento delle necessarie abilitazioni.

- *Personale medico*

È identificato dal Direttore sanitario della struttura.

È responsabile della valutazione dei criteri di idoneità (o esclusione) dei pazienti nonché del loro trattamento e della produzione e applicazione del prodotto in conformità a quanto stabilito nel protocollo operativo.

Per questa figura è previsto un percorso di formazione da parte del ST da svolgere e completare prima dell'inizio della attività.

Il personale medico indicato deve aver svolto specifica attività formativa a carico dell'azienda fornitrice del sistema utilizzato e che sia in possesso di idonea documentazione, attestante il conseguimento delle necessarie abilitazioni.

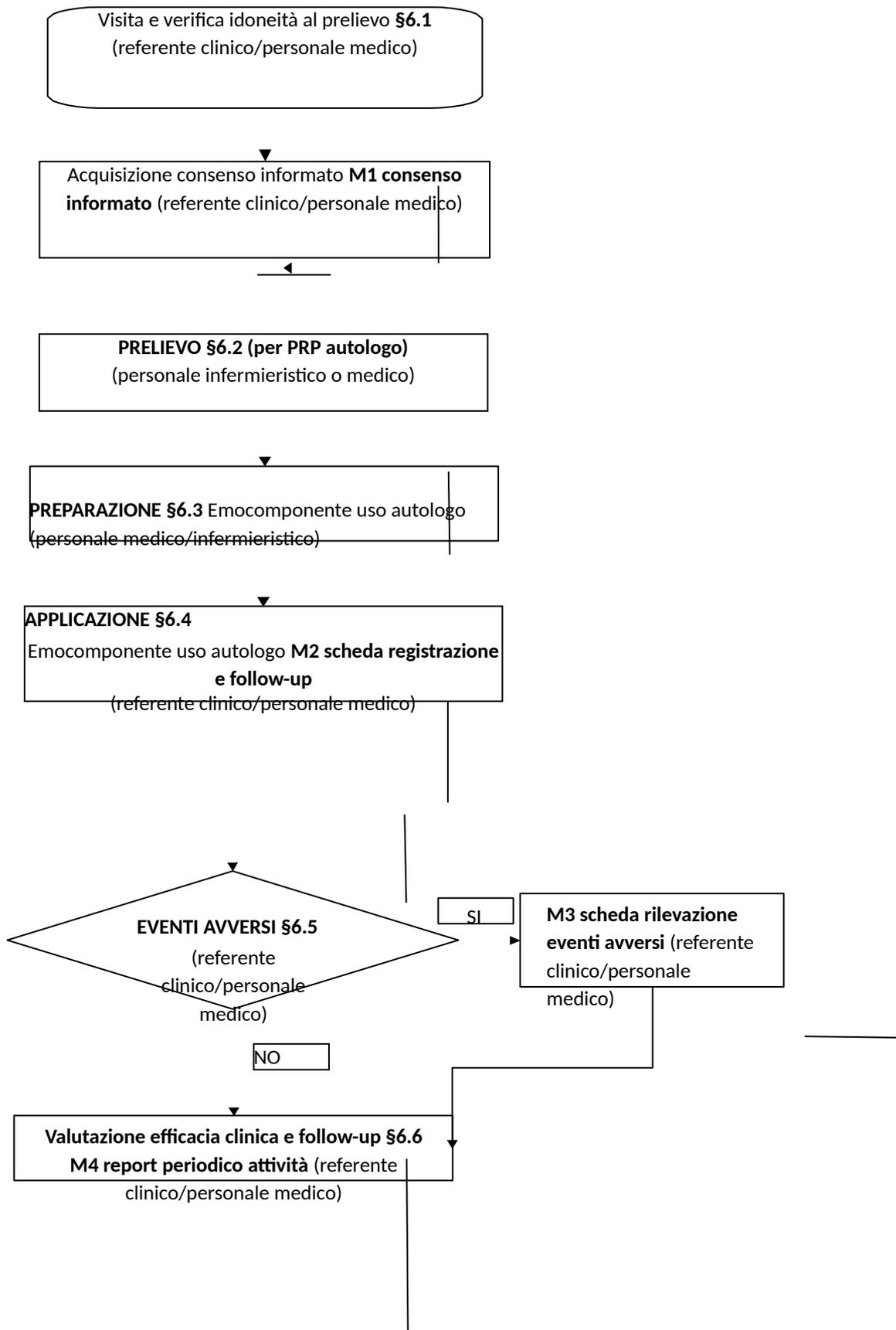
Vengono indicati i Dr.

- *Personale infermieristico*

Previa adeguata formazione da parte del STe addestramento da parte dell'azienda fornitrice del sistema utilizzato, il personale infermieristico può collaborare con il personale medico nella produzione degli emocomponenti per uso nontrasfusionale.

Vengono indicati i seguenti infermieri

6. FLOW-CHART PROCEDURAOPERATIVA



7. Visita e verifica idoneità dei pazienti da trattare con emocomponenti ad uso topico

Il medico responsabile del trattamento accerta l'idoneità dei pazienti secondo normativa vigente, con particolare riferimento alla conta piastrinica $>100 \times 10^9/L$ nei tre mesi precedenti.

Altri criteri di elegibilità:

- Hb $>11,5$ g/dl
- No piastrinopatie
- Assenza di setticemia, febbre
- Assenza di flogosi nel sito di applicazione/infiltrazione
- No terapia corticosteroidica protratta da più di un mese, no FANS nella settimana precedente.

Poichè le fasi di prelievo, produzione e applicazione devono avvenire in un'unica seduta, quindi senza conservazione del prodotto, possono essere omessi gli esami di validazione biologica.

Il medico informa il paziente sul trattamento e ottiene il consenso informato al trattamento, formalizzato con la sottoscrizione di un modulo di consenso informato per l'utilizzo dell'emocomponente (Allegato A, Modulo 1 "Consenso informato").

Il medico compila la cartella clinica del paziente, indicando la quantità di sangue da prelevare, la tipologia di emocomponente da produrre per il trattamento acconsentito e le applicazioni da eseguire.

Per ogni trattamento il medico compila il registro/scheda individuale della produzione e applicazione degli emocomponenti, ove è indicato: il nominativo del paziente sottoposto al trattamento; tipo e quantità del prodotto; il volume del prelievo; patologia trattata; modalità di applicazione del prodotto; dati di follow-up; nome e cognome degli operatori coinvolti (Allegato A, Modulo 2 "Scheda di registrazione del follow-up").

7.1. Prelievo ed etichettatura

Il medico ovvero il personale infermieristico autorizzato procede alla venipuntura; vengono prelevati al paziente da 20 a massimo 60 mL di sangue, a seconda delle necessità. Questi volumi sono raccolti in provette sterili (dispositivi medici marcati CE per l'uso specifico secondo la Direttiva 93/42/CE), le quali contengono ACD (acido citrato destrosio) come anticoagulante.

Ai fini della corretta identificazione, ogni provetta prelevata viene etichettata con i dati anagrafici del paziente e firmata dal sanitario che ha effettuato il prelievo.

Il volume di prelievo per singola procedura non può essere superiore a 60 mL.

Gli emocomponenti per uso non trasfusionale sono univocamente identificati. L'etichetta deve contenere almeno i seguenti dati:

- dati anagrafici del paziente
- codice identificativo dell'emocomponente;
- denominazione dell'emocomponente.

Se per le dimensioni del contenitore non è possibile applicare una 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.

7.2. Preparazione dell'emocomponente ad uso nontrasfusionale

I locali e gli spazi destinati alla produzione degli emocomponenti sono stati preliminarmente verificati e

approvati dal ST e sono costituiti da

7.3. Descrizione della procedura di preparazione:

(esempio di descrizione della procedura: le provette che contengono i volumi raccolti vengono inserite nella centrifuga e processate immediatamente dopo il prelievo. Successivamente, mediante una siringa sterile identificata con i dati anagrafici del paziente, viene aspirata la frazione di plasma immediatamente al di sopra del buffy coat (PRP circa 2 mL) e trasferita in una provetta sterile identificata con i dati anagrafici del paziente. Poiché il quantitativo di prodotto da ottenere è predefinito, il procedimento non può essere reiterato sullo stesso campione. Il prodotto viene attivato, per l'eventuale produzione di gel, mediante aggiunta di una soluzione di calcio gluconato e in rapporto di 1 mL di attivatore per ogni 5 mL di concentrato piastrinico ottenuto. L'attivazione avviene in capsule di Petri sterili del tipo impiegato per le colture cellulari del diametro di 35/60/100 mm in rapporto alla superficie desiderata della membrana di gel che si intende ottenere).

7.4. Applicazione dell'emocomponente ad uso nontrasfusionale

Gli emocomponenti per uso non trasfusionale prodotti sono immediatamente utilizzati nel corso della procedura che ne ha reso necessaria la produzione.

In caso di gel piastrinico, esso deve essere prelevato per mezzo di una pinzetta sterile direttamente dal contenitore in cui è stato prodotto e subito applicato. In caso di concentrato piastrinico, esso viene aspirato dalla provetta in cui è stato raccolto mediante una pipetta sterile e viene applicato.

Prelievo, produzione e applicazione devono avvenire in un'unica seduta, da svolgere esclusivamente presso la struttura convenzionata. In nessun caso è consentita la conservazione del prodotto.

Terminata l'applicazione, il medico compila la modulistica richiesta (Allegato A, Modulo 2 "Scheda di registrazione del follow-up").

7.5. Eventi avversi

Eventuali eventi avversi rilevati in fase di produzione/applicazione/ follow-up o comunque rilevati successivamente all'applicazione, devono essere tempestivamente comunicati al ST mediante relazione descrittiva dell'evento stesso e delle conseguenti misure di trattamento adottate (invio preliminare per fax al n.) (Allegato A, Modulo 3 "Scheda di rilevazione eventi avversi").

7.6. Follow-up

Per garantire un corretto sistema di emovigilanza, i pazienti devono essere sottoposti a un follow-up a sei mesi e a un anno di distanza dall'applicazione del prodotto, e gli esiti devono essere registrati nella cartella clinica del paziente e su apposita modulistica (Allegato A, Modulo 2 "Scheda di registrazione del follow-up").

8. Report periodico dell'attività

Con cadenza semestrale è trasmesso al Direttore del ST un report riassuntivo nominativo delle procedure effettuate (Allegato A, Modulo 4 "Scheda di report periodico di attività").

9. Controlli di qualità

Sono previsti controlli di qualità su campioni prelevati nell'ambito dell'attività di routine.

Su tutti i prodotti deve essere eseguito un conteggio piastrinico e - almeno una volta al mese - un controllo di sterilità sui prodotti impiegati, dopo la iniziale validazione della procedura. Gli esiti dei controlli eseguiti sono comunicati immediatamente via fax al SIMT e sono riportati nel report periodico delle attività (Allegato

A, Modulo 4 “Scheda di report periodico di attività”).

10. Apparecchiature e manutenzione

Descrizione apparecchiature in dotazione sono:

-matricola (S/N) data di produzione
-matricola (S/N) data di produzione

Per ciascuna di esse sono allegati i piani di manutenzione secondo le raccomandazioni dell'azienda fornitrice.

BIBLIOGRAFIA

- (1).Decreto Ministero della salute del 2/11/2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti". Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 28 dicembre2015.
- (2).Decreto Legislativo 25/1/2010, n. 37 "Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi". *Gazzetta Ufficiale* del 13 marzo 2010, n. 60.
- (3).www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normative-nazionali
- (4).Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I *et al.* Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006899.DOI:10.1002/14651858.CD006899.pub2.
- (5).Game FL, Apelqvist J, Attinger C *et al.* on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1):75-83.
- (6).Game FL, Apelqvist J, Attinger C *et al.* on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl. 1):154-168.
- (7).Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Rep Reg* 2015; 23: 638-643.
- (8).National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management (NG19). 26 August 2015; 1-48.www.nice.org.uk/guidance/ng19
- (9).National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interventional procedure overview of platelet -rich plasma injection for osteoarthritis of the knee (IP 1097- IPG491). January 2014:1-43.
- (10).Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 4. Art. No.: CD010071. DOI: 10.1002/14651858.CD010071.pub3.
- (11).Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, Tang L, AkpekEK.Autologousserumeyedropsfordryeye.*CochraneDatabaseSystRev.* 2014;8:CD009327.doi:10.1002/14651858.CD009327.pub2.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007318/
- (12).Versura P, Profazio V, Buzzi M, Stancari A, Arpinati M, Malavolta N, Campos EC. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. *Cornea.* 2012; 32(4): 412-418
- (13).Alio JL, Rodriguez AE, WrobelDudzinska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophtalmol* 2015; 26:325-32.
- (14).Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia(SIMTI). Raccomandazioni SIMTI sugli emocomponenti per uso non trasfusionale. 2012.
www.simti.it/pdf/raccomandazioni_emocomponenti_testo_online.pdf