

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno lunedì 08 **del mese di** luglio
dell' anno 2013 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA
la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

| | |
|---------------------------|----------------|
| 1) Errani Vasco | Presidente |
| 2) Saliera Simonetta | Vicepresidente |
| 3) Bianchi Patrizio | Assessore |
| 4) Bortolazzi Donatella | Assessore |
| 5) Freda Sabrina | Assessore |
| 6) Gazzolo Paola | Assessore |
| 7) Lusenti Carlo | Assessore |
| 8) Marzocchi Teresa | Assessore |
| 9) Melucci Maurizio | Assessore |
| 10) Mezzetti Massimo | Assessore |
| 11) Muzzarelli Gian Carlo | Assessore |
| 12) Peri Alfredo | Assessore |
| 13) Rabboni Tiberio | Assessore |

Funge da Segretario l'Assessore Muzzarelli Gian Carlo

Oggetto: RECEPIMENTO ACCORDO SANCITO IN CONFERENZA STATO-REGIONI DEL 15 MARZO 2012. PRIME INDICAZIONI OPERATIVE PER LA GESTIONE DI REAZIONI ED EVENTI AVVERSI GRAVI NELLE STRUTTURE SANITARIE DI CUI ALLA L. 40/04".

Cod.documento GPG/2013/894

Num. Reg. Proposta: GPG/2013/894

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Visti:

- la legge 19 febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita", ed in particolare l'articolo 10, comma 2, con cui si prevede che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano stabiliscono i requisiti delle strutture sanitarie pubbliche e private autorizzate ad eseguire interventi di procreazione medicalmente assistita;
- il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, "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".
- 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" ed in particolare
 - l'articolo 8 che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti, riportate nell'Allegato V al medesimo decreto,
 - l'articolo 9 che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento allo svolgimento dei procedimenti di preparazione di tessuti e cellule, riportate nell'Allegato VI;
 - gli articoli 10, comma 3 e 11, comma 4 che disciplinano le modalità di notifica di eventi e reazioni avverse gravi.

Vista la legge regionale n.4 del 19 febbraio 2008 al Titolo IV "Autorizzazione ed accreditamento delle attività sanitarie";

Preso atto che:

- il comma 1 del sopracitato articolo 6, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, prevede che, con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti e le linee guida per l'accREDITamento;
- con D.G.R. n° 327 del 23 febbraio 2004, "Applicazione della l.r.n.34/98 in materia di autorizzazione e di accREDITamento istituzionale delle strutture sanitarie e dei professionisti alla luce dell'evoluzione del quadro normativo nazionale. revoca di precedenti provvedimenti" sono state date indicazioni in materia di accREDITamento anche per le strutture di procreazione medicalmente assistita;

Considerato che l'Accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni, rep. atti n. 59/CSR del 15 marzo 2012 concernente i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40, per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane, introduce ulteriori requisiti derivanti dalla normativa europea;

Acquisita agli atti d'ufficio la nota dell'Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale Trapianti prot. n. 2341 del 27 luglio 2012 avente ad oggetto: "Procedura per la notifica al Centro Nazionale Trapianti di reazioni ed eventi avversi gravi nelle procedure di procreazione medicalmente assistita e nell'utilizzo di cellule riproduttive";

Ritenuto, pertanto, necessario:

- adeguare la disciplina regionale ai contenuti del citato Accordo Stato-Regioni del 15 marzo 2012, inserendo alcune indicazioni operative utili ad agevolare l'applicazione anche in collegamento con il sistema per la gestione di reazioni ed eventi avversi gravi;
- precisare che l'accordo, riportato integralmente come allegato 1 alla presente deliberazione, si applica alle strutture pubbliche e private ubicate nella regione Emilia-Romagna che eseguono interventi di procreazione medicalmente assistita, iscritte al registro nazionale dalla procreazione medicalmente assistita di cui all'art.11 della legge 40 del 2004;

Preso atto del dettaglio delle precisazioni come riportato nell'allegato 2 "Indicazioni operative per la gestione di reazioni

ed eventi avversi gravi" parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Vista la propria delibera n. 2416 del 29 dicembre 2008 e smi, "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007";

- Dato atto del parere allegato;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi

Delibera

1. di recepire, per le motivazioni espresse in premessa, l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni in data 15 marzo 2012, rep. atti n. 59/CSR, concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane", il cui testo, allegato n.1, costituisce parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
2. di adottare l'allegato n.2 "Indicazioni operative per la gestione di reazioni ed eventi avversi gravi" quale parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
3. di dare mandato all'Agenzia sanitaria e sociale regionale - funzione accreditamento - di procedere entro un anno dall'adozione del presente atto alla definizione delle modalità e degli strumenti operativi di verifica dei requisiti previsti nel sopra citato Accordo, curando il collegamento con il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ed il Gruppo tecnico interregionale sulla procreazione medicalmente assistita (PMA);
4. di stabilire che per l'esercizio delle attività di procreazione medicalmente assistita (PMA) le strutture pubbliche e private ubicate nella regione Emilia Romagna dovranno acquisire una specifica autorizzazione regionale ai sensi dell'Accordo sopracitato, le cui modalità di rilascio saranno definite con apposito provvedimento non appena conclusa la procedura di cui al punto precedente;

5. di stabilire che le indicazioni del presente atto decorrono dalla data di pubblicazione nel Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna;
6. di pubblicare il presente atto, comprensivo degli allegati n. 1 e n. 2, sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna.



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane".

Rep. Atti n. *59/cse del 15 marzo 2012*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 15 marzo 2012:

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", che, all'articolo 6, disciplina l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti e dei procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule;

VISTO, in particolare il comma 1 del richiamato articolo 6, il quale prevede che, con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti e le linee guida per l'accreditamento;

VISTA la legge 19 febbraio 2004, n. 40, recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita ed in particolare l'articolo 10, che disciplina la regolamentazione delle strutture pubbliche e private autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, sulla base dei requisiti definiti dalle Regioni e dalle Province autonome con proprio atto, ai sensi del comma 2 del medesimo articolo;

VISTO l'articolo 3, comma 1, del richiamato decreto legislativo n.191 del 2007 che, alla lettera q), definisce gli istituti dei tessuti, tra i quali sono comprese le strutture sanitarie autorizzate ai sensi della legge 19 febbraio 2004, n. 40 (di seguito denominati Centri di Procreazione Medicalmente Assistita -PMA);

VISTO, inoltre, l'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n.191 del 2007 che prevede che, con decreto del Ministro della salute, siano recepite le disposizioni emanate a livello europeo





*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

di adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei requisiti tecnici ed in particolare quelle riferite ai requisiti per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti;

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";

VISTI, in particolare, l'articolo 8 del richiamato decreto legislativo n. 16 del 2010, che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti, riportate nell'Allegato V al medesimo decreto, nonché l'articolo 9 che individua le prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento allo svolgimento dei procedimenti di preparazione di tessuti e cellule, riportate nell'Allegato VI;

VISTI, altresì, gli articoli 10, comma 3 e 11, comma 4 del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, che, in conformità all'articolo 11 del decreto legislativo n.191 del 2007, disciplinano le modalità di notifica di eventi e reazioni avverse gravi, disponendo che la persona responsabile del Centro comunica alla rispettiva autorità regionale e al Centro Nazionale Trapianti le informazioni incluse nei modelli di notifica, riportati negli Allegati VII e VIII ;

VISTA la nota pervenuta in data 12 marzo 2012, con la quale il Ministro della salute ha trasmesso, ai fini del perfezionamento dell'accordo previsto dal suddetto articolo 6, comma 1, del D.Lgs. n. 191/2007, lo schema di accordo indicato in oggetto;

VISTA la lettera in pari data, con la quale la predetta documentazione è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

VISTA la nota in data 12 marzo 2012, con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha espresso assenso tecnico al perfezionamento dell'accordo in parola;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

Considerati:





*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

- la nota del 10 novembre 2011, con la quale il Ministero della Salute ha inviato, ai fini del perfezionamento in questa Conferenza, lo schema di Accordo sul documento recante "Requisiti per la conformità al D. Lgs. n. 191/2007 e D. Lgs n. 16/2010 nel prelievo, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di gameti, zigoti ed embrioni per tecniche di procreazione medicalmente assistita", sul quale era stata acquisita la condivisione e la valutazione positiva da parte della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome in data 9 novembre 2011;
- il parere reso dall'Istituto Superiore di Sanità con nota del 16 gennaio 2011, prot. n. 1141, con il quale sono state espresse osservazioni sul documento oggetto del presente Accordo;
- il parere del Consiglio Superiore di Sanità, espresso nella seduta del 21 febbraio 2012, con il quale si suggeriscono alcune integrazioni e modifiche al documento oggetto del presente Accordo, trasmesso dal Ministero della salute il 10 novembre 2011;
- che in sede di riformulazione del testo dell'Accordo a seguito del suddetto parere del Consiglio Superiore di Sanità, è stato integralmente recepito quanto suggerito nella sezione A - Definizione e glossario;
- che, in ordine al suggerimento dello stesso Consiglio, relativo alla contestuale notifica da parte del responsabile del Centro PMA di ogni reazione /evento avverso grave sia al Centro nazionale Trapianti che all'Istituto Superiore di sanità -Registro Nazionale PMA, si è ritenuto di mantenere il testo nella stesura che prevedeva, nella Sezione H- responsabilità dei centri di PMA , che la trasmissione della notifica all'Istituto fosse a carico del Centro Nazionale Trapianti, anche tenuto conto di quanto disposto dagli articoli 10, comma 3 e 11, comma 4 del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, che prevedono che la persona responsabile del Centro comunichi altresì alla rispettiva autorità regionale oltre che al Centro Nazionale Trapianti le informazioni incluse nei modelli di notifica, riportati negli Allegati VII e VIII ;
- la necessità di adeguare il predetto schema di Accordo alle indicazioni del suddetto parere nei termini sopra esposti, nonché di adeguarlo alle disposizioni normative vigenti, sia nazionali, che europee;

SI CONVIENE

sul documento concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la





*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

distribuzione di cellule umane", Allegato sub A), parte integrante del presente atto, ferma restando l'autonomia organizzativa delle singole Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano.

Il presente Accordo definisce i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 (Centri di Procreazione Medicalmente Assistita), riferiti agli standard di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane ed essi integrano e comprendono 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 previste nel decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16.

I contenuti del presente Accordo costituiscono anche linee guida per l'accreditamento, ai sensi dell'articolo 6, comma 1 del decreto legislativo n. 191 del 2007.

I requisiti di cui all'allegato comprendono quelli già definiti dalle Regioni e dalle Province autonome con proprio atto, ai sensi dell'articolo 10, comma 2 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.

La revisione periodica del documento, oggetto del presente Accordo, in occasione di modifiche legislative, di standard e di nuove conoscenze mediche e scientifiche avvenga con le modalità di cui all'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n. 191 del 2007.

Per l'attuazione del presente Accordo 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.

IL SEGRETARIO
Cons. Ermenegilda Siniscalco

Ermenegilda Siniscalco



IL PRESIDENTE
Dott. Piero Gnudi

Piero Gnudi

[Handwritten mark]

ALLEGATO

"Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n.40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane ", ai sensi dell'articolo 6, comma 1 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191.

Premessa

Il presente documento definisce i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate ai sensi della legge 19 febbraio 2004, n.40 (di seguito denominati Centri di Procreazione Medicalmente Assistita –PMA), individuate dall'articolo 3, comma 1, lettera q) del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191 tra gli " istituti dei tessuti ". Tali requisiti integrano quelli già definiti dalle Regioni ai sensi dell'articolo 10 della suddetta legge n. 40 del 2004.

I requisiti definiti dal presente documento sono in attuazione dei Decreti Legislativi 191/2007 e 16/2010, che recepiscono le Direttive Europee n. 23/2004, n.17/2006 e n. 86/2006 e si riferiscono a:

- standard 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 umane;
- 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 previste nel decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 ;

Il presente documento si applica ai gameti (ovuli, spermatozoi), zigoti, embrioni e tessuti gonadici destinati ad applicazioni sull'uomo, nel rispetto della normativa vigente e si riferisce alla qualità e sicurezza delle cellule durante il prelievo, e dei gameti, degli zigoti e degli embrioni durante la manipolazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione al centro sanitario in cui verranno applicate.

Il campo d'applicazione non si estende all'applicazione clinica sul paziente dei gameti, zigoti ed embrioni (con atti chirurgici, inseminazione o trasferimento di embrioni).

Il presente documento è sottoposto a revisione periodicamente ed in occasione di modifiche legislative, di standard e di nuove conoscenze mediche e scientifiche , che verrà attuata con le modalità di cui all'articolo 28, comma 1 del suddetto decreto legislativo n.191 del 2007.



SEZIONE A

Definizioni e glossario

1. Definizione di Centro di PMA

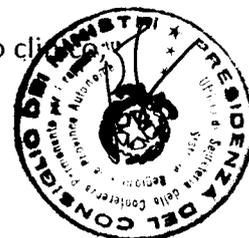
Per gli ambiti coperti dal presente documento, si definisce un Centro di PMA ogni struttura sanitaria pubblica o privata autorizzata, individuata dalla Regione di competenza, che ha il compito di prelevare, manipolare, conservare e distribuire gameti prelevati ai fini di applicazioni di tecniche di procreazione medicalmente assistita, o zigoti ed embrioni, certificandone la tracciabilità, l'idoneità e la sicurezza e che opera in conformità ai presenti requisiti e alla normativa vigente.

L'utilizzo di gameti, zigoti o embrioni per procedure di PMA è consentito solo previa valutazione della loro idoneità e sicurezza da parte delle strutture definite nel precedente paragrafo.

Un Centro PMA si occupa anche delle fasi di applicazione clinica, non coperte dai requisiti definiti dal presente decreto, in conformità a quanto definito nella legge 40.

2. Glossario

- a. **conservazione (stoccaggio):** combinazione appropriata di condizioni che mantiene la qualità dei gameti e degli embrioni durante periodi di deposito specificati;
- b. **convalida** (o «qualifica» in caso di attrezzature o ambienti): la definizione di elementi di prova documentati, in grado di garantire con un elevato livello di certezza che determinati processi, POS, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite; un processo è convalidato al fine di valutare se un sistema funziona efficacemente in rapporto all'impiego previsto;
- c. **contenitori criogenici:** sistemi di stoccaggio a vapori (-150°C) e ad azoto liquido (-196°C), che conservano nel tempo materiale umano;
- d. **crioconservazione:** congelamento con l'utilizzo di un crioprotettore, mediante un raffreddamento controllato e conservazione a temperature validate per mantenere le proprietà del materiale richieste;
- e. **crioprotettore:** sostanza, prodotto chimico, che protegge il gamete, zigote o embrione durante la fase di congelamento, minimizzando gli effetti negativi dell'aumento della concentrazione di soluto e della formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari (es. dimetilsolfossido DMSO, glicerolo);
- f. **critico:** che ha potenzialmente effetto sulla qualità e/o la sicurezza dei gameti, zigoti o embrioni o è a contatto con gameti, zigoti o embrioni;
- g. **distribuzione:** trasporto e consegna dei gameti, zigoti o embrioni per l'utilizzo clinico.



- h. **donazione da parte di un partner:** la donazione di gameti tra un uomo e una donna che dichiarano di avere rapporti fisici;
- i. **evento avverso grave:** qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule o tessuti che possa provocare la trasmissione di patologie, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne possa produrre o prolungare l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Deve considerarsi un evento avverso grave anche il caso in cui un bambino sia generato con gameti da persone diverse dalla coppia (a seguito di confusione 'mix-up');
- j. **gameti:** tutte le cellule destinate ad essere utilizzate ai fini della riproduzione assistita;
- k. **gestione della qualità:** le attività coordinate per dirigere e controllare un'organizzazione sul piano della qualità;
- l. **impiego diretto:** qualsiasi procedura in base alla quale le cellule donate vengono utilizzate senza essere conservate;
- m. **organizzazione di prelievo:** un centro sanitario, un'unità ospedaliera o un altro ente autorizzato in cui si prelevano gameti umani o gonadi che può non essere un istituto dei tessuti;
- n. **organizzazione responsabile dell'applicazione clinica:** un centro sanitario, un'unità ospedaliera che esegue applicazioni cliniche di gameti, zigoti o embrioni umani, in qualità di Centro PMA;
- o. **procedure operative standard (POS):** istruzioni scritte che descrivono le fasi di un determinato processo nonché i materiali e i metodi da utilizzare e il prodotto finale previsto;
- p. **processazione:** tutte le operazioni connesse con la preparazione, la manipolazione, la conservazione e il confezionamento dei gameti, zigoti o embrioni destinati ad applicazioni sull'uomo;
- q. **quarantena:** stato dei gameti prelevati o dei gameti, zigoti o embrioni in attesa dei dati necessari a rendere idonei le cellule o embrioni per il trattamento;
- r. **raffreddamento controllato:** un congelamento progressivo, regolare e riproducibile, effettuato in un congelatore a raffreddamento programmato con l'utilizzo di una soluzione crioprotettrice;
- s. **reazione avversa grave:** una risposta non voluta nel paziente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione di cellule o t



che provochi la morte, metta in pericolo di vita invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia;

- t. **sistema di qualità:** la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse destinati ad attuare la gestione della qualità, comprese tutte le attività che direttamente o indirettamente contribuiscono alla qualità;
- u. **tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA):** quei procedimenti che comportano il trattamento di ovociti umani, di spermatozoi o embrioni nell'ambito di un progetto finalizzato a realizzare una gravidanza;
- v. **tracciabilità:** la facoltà di reperire e individuare i tessuti o le cellule in ogni fase dell'approvvigionamento, della lavorazione, del controllo e dello stoccaggio fino alla distribuzione al ricevente o al luogo di smaltimento, compresa la capacità di individuare i pazienti coinvolti e il Centro PMA, e il laboratorio che riceve, lavora o conserva i gameti, zigoti ed embrioni e, a livello di strutture mediche, la capacità di individuare i responsabili che effettuano il trattamento; la tracciabilità comporta inoltre la facoltà di reperire e individuare tutti i dati pertinenti relativi ai prodotti e ai materiali che entrano in contatto con tali gameti, zigoti ed embrioni;
- w. **vitrificazione:** processo mediante il quale si evita la formazione di cristalli durante il congelamento grazie alla viscosità di una soluzione crioprotettrice altamente concentrata raffreddata ad una velocità estremamente rapida;

SEZIONE B

1. Organizzazione del Centro di PMA

Lo scopo del Centro di PMA deve essere chiaramente stabilito e documentato.

Deve avere organizzazione, strutture e procedure operative adeguate alle attività per cui è stato identificato.

2. Responsabile

2.1. Requisiti

Ogni Centro di PMA designa un responsabile che soddisfi le seguenti condizioni e possieda le seguenti qualifiche minime:

- possesso di un diploma di laurea in medicina rilasciato al termine di un corso di studi universitari e specializzazione in ginecologia; il responsabile del Centro PMA deve essere affiancato (requisito indispensabile per i Centri di II e III livello) da un biologo o un



biotecnologo o un medico con esperienza in medicina della riproduzione o con esperienza di laboratorio responsabile per tutti gli aspetti di specifica competenza laboratoristica, con almeno due anni di esperienza pratica nel settore della PMA; nel caso di una banca del seme il responsabile può essere anche un andrologo o endocrinologo o urologo con esperienze andrologiche e biologo con competenze di biologia della riproduzione.

- esperienza pratica di almeno due anni nel settore pertinente.

2.2. Compiti

Procedure e regolamenti del Centro devono essere prodotti sotto la sua supervisione. Assicura che il prelievo, la processazione, i controlli di qualità, lo stoccaggio e la distribuzione dei gameti, zigoti ed embrioni vengano eseguiti nel rispetto della legislazione vigente e delle presenti linee guida.

E' garante della validazione dei gameti, zigoti ed embrioni e dell'avviamento delle procedure in caso di reazioni ed eventi avversi gravi.

3. Personale

Deve essere definito un organigramma che indichi chiaramente i rapporti funzionali e le responsabilità.

Il personale operante presso il Centro deve essere di numero sufficiente e qualificato per i compiti da svolgere, in relazione anche al tipo di tecniche offerte dal centro. I mansionari di tutto il personale devono essere chiari, documentati e aggiornati. I relativi compiti, competenze e responsabilità devono essere ben documentati e compresi.

3.1 Addestramento del personale

Tutto il personale deve possedere un adeguato addestramento iniziale e deve adeguare la propria competenza al progresso scientifico e tecnico attraverso la partecipazione a corsi di aggiornamento, ad incontri tecnici o ad altri programmi formativi. Tutto il personale deve conoscere ed aggiornarsi periodicamente sui cambiamenti delle procedure e della normativa di riferimento

Il programma di addestramento deve assicurare e documentare:

- che ogni soggetto sia competente per i compiti che gli sono affidati;
- che abbia una conoscenza e comprensione adeguata del processo tecnico-scientifico inerente i propri compiti;
- che abbia compreso l'organizzazione, il sistema di qualità e le norme di sicurezza della struttura in cui lavora;
- che sia adeguatamente informato sul contesto etico e legale del proprio lavoro.



Il mantenimento dei livelli di competenza del personale deve essere valutato ad intervalli adeguati specificati nel sistema di qualità.

4 Gestione della Qualità

Il Centro deve applicare e mantenere un sistema documentato di gestione della qualità, per il quale deve essere nominato un responsabile, di norma diverso dal responsabile del laboratorio. Il Responsabile del Centro di PMA deve assicurare che l'attività complessiva sia conforme ai requisiti di legge, alle presenti linee guida, ai manuali tecnici e alle procedure operative del Centro.

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere un manuale e/o procedure operative standard (POS) che descrivano tutte le attività critiche, comprese le politiche per la qualità, i manuali di formazione del personale, schede per la gestione della strumentazione/attrezzature, e deve prevedere inoltre documenti, moduli, schede e registrazioni.

La documentazione e le procedure devono essere periodicamente verificate e aggiornate dal responsabile qualità, per l'adeguamento alle modifiche dell'attività o ai requisiti di leggi e norme. Tutte le modifiche dei documenti devono essere verificate, datate, approvate, documentate ed eseguite puntualmente da personale autorizzato. Occorre istituire una procedura di controllo dei documenti che fornisca la storia delle verifiche e delle modifiche dei documenti. Deve esserci una procedura di controllo e distribuzione dei documenti che garantisca che venga utilizzata solo la versione in corso.

Copie del manuale e delle procedure devono essere disponibili per tutto il personale e, dietro richiesta, per tutti coloro che sono autorizzati ad ispezionare il Centro. Una copia di riferimento deve essere conservata a cura del Responsabile del Centro.

Le procedure devono garantire la standardizzazione dell'attività svolta e la rintracciabilità in tutte le sue fasi, dal prelievo alla distribuzione.

E' necessario garantire che i rischi inerenti all'uso e alla manipolazione di materiale biologico vengano individuati e minimizzati, coerentemente con il mantenimento di qualità e sicurezza adeguate alla destinazione prevista di tessuti e cellule. Sono compresi i rischi specificamente concernenti le procedure, l'ambiente e lo stato di salute del personale del Centro di PMA.

Deve essere predisposto un sistema documentato che implichi la supervisione della persona responsabile, per confermare la conformità delle cellule e embrioni ad adeguate specifiche di sicurezza e qualità per il rilascio e la distribuzione.

Tutte le registrazioni critiche per la sicurezza e la qualità dei prodotti devono essere conservate per almeno 10 anni dopo l'uso clinico o lo smaltimento e l'accesso deve essere regolamentato e ottemperare alle prescrizioni di riservatezza. Inoltre, i dati che sono necessari per la tracciabilità vanno conservati per 30 anni.

Dev'essere predisposta e approvata dalle autorità competenti una procedura da seguire nel caso di chiusura di un centro per qualsiasi ragione.

4.1 Documentazione

La documentazione deve essere riservata, accurata e completa.



Tutti gli atti devono essere leggibili ed indelebili. Possono essere manoscritti o avvalersi di altro sistema convalidato, compreso supporto elettronico. In questo caso devono essere prese tutte le misure di sicurezza contro gli accessi esterni e gli attacchi di eventuali virus e deve essere prevista una procedura di back up giornaliera e comunque tale da evitare la perdita dei dati.

L'esecuzione di ogni fase del processo: prelievo, preparazione, test di laboratorio, deposito, distribuzione e utilizzo dei gameti, zigoti ed embrioni deve essere documentata, in maniera tale che ogni passaggio possa essere chiaramente rintracciato e sia identificata la persona che ha svolto il lavoro, inclusi i dati di diverse unità operative e mostrare i risultati dei test così come l'interpretazione dei risultati, i dati relativi ai prodotti o materiali che vengono a contatto con il materiale umano.

La documentazione deve essere dettagliata in modo che sia possibile una chiara comprensione di ogni passaggio eseguito e deve essere disponibile per ispezioni da parte di soggetti autorizzati su richiesta entro i limiti di riservatezza medico-legale. L'accesso alla documentazione e ai dati deve essere limitato ai soggetti autorizzati dalla persona responsabile, nonché all'autorità competente a fini di applicazione di misure di ispezione e di controllo.

Devono essere definite procedure volte a risolvere le discordanze tra dati tra loro contrastanti.

4.2 Verifica interna della qualità

Deve essere in atto un sistema di verifica periodica delle attività (audit interno).

Le verifiche devono essere eseguite in modo autonomo da persone qualificate e competenti almeno ogni due anni, al fine di accertare l'osservanza dei protocolli approvati e delle prescrizioni della normativa. I risultati e gli interventi correttivi devono essere documentati.

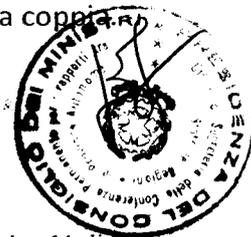
Gli scostamenti rispetto ai parametri di qualità e sicurezza richiesti devono essere oggetto di indagini documentate, comprendenti anche decisioni relative ad eventuali interventi correttivi e preventivi. La sorte dei gameti, zigoti ed embrioni non conformi deve essere decisa seguendo procedure scritte con la supervisione della persona responsabile e successivamente registrata. Occorre identificare tutto il materiale interessato.

Gli interventi correttivi devono essere documentati, avviati e completati con puntualità ed efficacia. L'efficacia degli interventi preventivi e correttivi va valutata dopo l'attuazione.

Il Centro di PMA deve disporre di un sistema di verifica periodica del funzionamento del sistema di gestione della qualità per garantirne l'adeguamento agli sviluppi normativi e scientifici.

4.3 Rintracciabilità

Ad ogni raccolta deve essere assegnata una sigla ed un numero identificativo unico per quella coppia o per il singolo individuo che servirà per identificare il materiale durante tutti i passaggi, dal prelievo fino alla distribuzione ed utilizzo; questi sigla e numero unico devono mettere in relazione i gameti gli zigoti e gli embrioni con il singolo individuo o con la coppia.



5 Tutela della sicurezza e della salute del personale

E' compito del Responsabile del Centro di PMA assicurare l'attuazione degli adempimenti previsti dal D. Lgs. 81/2008 e norme collegate, ai fini della tutela della sicurezza e della salute del personale.

Nel manuale devono essere incluse le procedure e le precauzioni per mantenere un ambiente di lavoro sicuro che devono uniformarsi alla normativa europea, nazionale e locale.

E' necessario assicurare che il rischio inerente l'uso e la manipolazione del materiale biologico sia identificato e ridotto al minimo, pur mantenendo un livello di qualità e sicurezza delle cellule e dei tessuti adeguato allo scopo prefissato.

6 Strutture

6.1 Locali per la processazione

Il Centro deve disporre di politiche e procedure scritte per l'accesso, la pulizia, la manutenzione e lo smaltimento dei rifiuti, nonché per garantire la riorganizzazione della prestazione dei servizi in situazioni di emergenza.

Quando tali attività comprendono la lavorazione di gameti, zigoti ed embrioni a contatto con l'ambiente, essa deve svolgersi in un ambiente che garantisca una specifica qualità e pulizia dell'aria al fine di minimizzare i rischi di contaminazione, compresa la contaminazione incrociata tra lavorazioni. L'efficacia di questi provvedimenti deve essere convalidata e controllata.

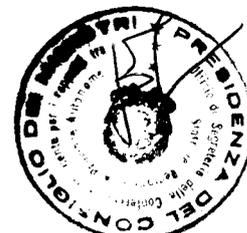
Per le tecniche di I livello è sufficiente che i gameti siano lavorati sotto cappa, in un ambiente dedicato, pulito e monitorato.

Per la processazione delle tecniche di II e III livello è necessario che la lavorazione avvenga ove possibile sotto cappa a flusso laminare (classe A) con un ambiente di fondo che abbia una qualità dell'aria con numeri di particelle equivalenti almeno al grado D di cui all' allegato 1 della Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice-GMP*).

Condizioni ambientali meno rigorose di quelle specificate possono essere accettabili qualora:

- a) si applichi un procedimento convalidato di inattivazione microbica o di sterilizzazione finale; oppure
- b) sia dimostrato che il contatto con un ambiente di grado A ha effetti nocivi sulle proprietà richieste per i tessuti o cellule di cui si tratta; oppure
- c) sia dimostrato che le modalità e il percorso di applicazione di tessuti o cellule al ricevente comportano un rischio di trasmettere al ricevente infezioni batteriche o fungine, notevolmente inferiore rispetto al trapianto di cellule e tessuti, oppure
- d) non sia tecnicamente possibile eseguire il procedimento richiesto in un ambiente di grado A.

Occorre comunque dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto corrisponde alla qualità e sicurezza richieste, prendendo almeno in considerazione la destinazione prevista, le modalità di applicazione e lo stato immunitario del paziente.



Ove non sia possibile la lavorazione sotto cappa (es. ICSI), occorre comunque dimostrare e documentare che l'ambiente prescelto garantisca la qualità e sicurezza richieste con un ambiente che raggiunge il grado D, come minimo.

Nel caso in cui la qualità dell'aria sia scesa sotto il grado D durante una processazione di gameti, zigoti o embrioni, tale materiale può essere impiegato solo se il centro usa procedure validate, dirette a minimizzare i rischi aggiuntivi per il paziente (la donna o il nascituro).

L'ingresso ai locali di processazione deve essere rigorosamente limitato alle sole persone direttamente coinvolte nel processo o a visitatori, autorizzati dal Responsabile, accompagnati da personale interno. L'accesso deve prevedere una vestizione specifica ed un comportamento che permettano di minimizzare le possibili contaminazioni dall'esterno e che salvaguardi la sicurezza personale e del materiale crioconservato.

Le procedure per l'ingresso dei materiali e del personale devono essere accuratamente riportate nelle POS e facilmente consultabili da tutti.

6.2 Criopreservazione e stoccaggio

Per le attività che comportano lo stoccaggio di gameti, zigoti ed embrioni, occorre definire le condizioni di stoccaggio necessarie per mantenere le proprietà richieste. Ogni centro di PMA deve dotarsi di apparecchiature idonee dedicate, i parametri critici devono essere controllati e monitorati.

Laddove esiste un rischio di trasmissione di infezione, occorre predisporre zone per lo stoccaggio che separino e distinguano nettamente gameti, zigoti ed embrioni in quarantena da quelli idonei all'utilizzo e da quelli scartati. Se materiali in quarantena e idonei all'utilizzo sono stoccati nello stesso locale/ambiente, è necessario utilizzare dispositivi di stoccaggio fisicamente separati o isolamenti di sicurezza all'interno di contenitori separati.

I campioni dei soggetti risultati negativi per epatite B, epatite C ed HIV devono essere conservati in contenitori differenti da quelli contenenti campioni positivi o di cui manca una documentazione di negatività. I campioni di cui manca una documentazione di negatività devono essere conservati in contenitori differenti da quelli contenenti campioni positivi per epatite B o per epatite C o per HIV. La struttura deve quindi disporre di più tipi di contenitori:

- a) per campioni negativi;
- b) per campioni in attesa di referto;
- c) per campioni positivi per le diverse patologie infettive (epatite B, epatite C o HIV).

Devono essere presenti in tutti i centri appropriate misure di sicurezza in caso di rottura o malfunzionamento dei contenitori criogenici e dei sistemi di conservazione.

7 Attrezzature e materiali

La progettazione e la manutenzione di tutte le attrezzature e i materiali devono corrispondere alle destinazioni previste e minimizzare ogni rischio per i riceventi e/o il personale.



Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici devono essere identificati e validati periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante. Le attrezzature o i materiali che incidono su parametri critici di lavorazione o stoccaggio (ad esempio temperatura, pressione, numero di particelle) devono essere identificati ed eventualmente sottoposti a osservazioni, vigilanza, allarmi e interventi correttivi adeguati per individuarne le disfunzioni e i difetti e per garantire che i parametri critici rimangano costantemente al di sotto dei limiti accettabili. Tutte le attrezzature che dispongono di una funzione di misurazione critica devono essere tarate su un determinato parametro di riferimento, se disponibile.

Le attrezzature nuove e riparate devono essere controllate al momento dell'installazione e convalidate prima dell'uso. I risultati dei controlli devono essere documentati.

E' necessario procedere periodicamente alla manutenzione, alla pulizia, alla disinfezione e all'igienizzazione di tutte le attrezzature critiche e alle relative registrazioni.

Occorre disporre di norme di funzionamento per ogni attrezzatura critica, con indicazioni dettagliate di come intervenire in caso di disfunzioni o guasti.

Le Procedure Operative devono indicare dettagliatamente le specifiche di tutti i materiali e i reagenti critici. Devono essere in particolare definite le specifiche per gli additivi (ad esempio soluzioni) e i materiali d'imballaggio.

Tutti i terreni e reagenti per uso umano devono essere corredati della documentazione relativa all'esecuzione dei controlli di qualità eseguiti dall'Azienda produttrice. I reagenti e i materiali critici devono corrispondere alle prescrizioni e alle specifiche documentate e, se del caso, alle prescrizioni della direttiva 93/42/CEE del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici e della direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro.

8 Collaborazioni esterne

8.1 Idoneità delle strutture in rapporto di collaborazione

Solo per le fasi e le attività che possono essere svolte al di fuori di un Centro PMA, ai sensi della legge n. 40 del 2004, qualora il Centro non disponga di tutte le attrezzature organizzative e di laboratorio necessarie ad una ottimale processazione, confezionamento, conservazione o distribuzione dei prodotti, che ne consentano il migliore utilizzo clinico, potrà avvalersi per le procedure mancanti, ma non per l'intero processo, di strutture pubbliche o private nel rispetto delle norme vigenti. Il ricorso a strutture esterne potrà avvenire anche nel caso di impossibilità temporanea, strutturale e/o organizzativa, da parte del Centro di PMA di condurre tutte le operazioni previste. Tale collaborazione sarà regolamentata da apposite convenzioni o accordi scritti o mediante contratti che specificino le responsabilità che spettano alla struttura esterna e dettagliano le relative procedure.

Il Centro di PMA valuta e seleziona le strutture esterne in base alla loro capacità di ottemperare alle presenti linee guida e alle normative vigenti.

Il Responsabile del Centro di PMA deve garantire che il personale delle strutture terze coinvolto nelle attività effettuate per conto del Centro, sia a conoscenza della normativa di riferimento e del contenuto delle presenti linee guida e che operi in ottemperanza a



8.2 Controllo Parti Terze

Mediante un sistema di convenzione, il Responsabile deve poter controllare l'attività delle strutture organizzative e/o dei laboratori esterni, acquisire e conservare la certificazione sulla corrispondenza delle attività svolte alle disposizioni contenute al manuale delle procedure e al manuale di qualità del Centro.

SEZIONE C

Esami pre-trattamento

1. Donazione del partner

1.1 Screening per patologie infettive

Le coppie che si rivolgono ad un Centro per un trattamento di procreazione medicalmente assistita devono aver effettuato prima di iniziare il trattamento i test per ricerca di:

Anticorpi anti HIV

anticorpi anti epatite B (HBsAg) e anticorpi anti core (HBcAb)

anticorpi anti epatite C

I campioni di sangue vanno prelevati non oltre 90 giorni prima dell'inizio del trattamento e ripetuti ogni sei mesi durante il trattamento. Nel caso di crioconservazione del liquido seminale non è necessaria la ripetizione del test ogni 6 mesi. In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami, in base ai viaggi e all'esposizione del donatore a fattori di rischio e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. malaria, *T. cruzi*).

Nel caso di sperma lavorato per l'inseminazione intrauterina non destinato alla conservazione e a condizione che l'istituto dei tessuti possa dimostrare che il rischio di contaminazione incrociata e di esposizione del personale sia stato scongiurato tramite il ricorso a procedure convalidate, è possibile rinunciare all'obbligatorietà dello svolgimento di test biologici.

1.2 Comportamento da tenere in caso di presenza di patologia infettiva.

Quando vi siano coppie o pazienti positivi per HIV, HBV o HCV che vogliano intraprendere un trattamento di PMA o stoccare gameti o tessuti per la preservazione della fertilità deve essere prevista una condizione di conservazione e trattamento separati.

SEZIONE D

1 PRELIEVO CHIRURGICO

Per le procedure di PMA è necessario dimostrare la rispondenza ai seguenti requisiti:

1.1 Personale che esegue il prelievo



Il prelievo è effettuato da medici specialisti che hanno completato e documentato un programma di addestramento predisposto da una équipe medica specializzata o dal Centro di PMA.

1.2 Procedure per il prelievo

Devono essere definite procedure per le modalità di esecuzione del prelievo, che tengano conto della sicurezza del soggetto sottoposto a prelievo.

Devono essere definite procedure operative standard (POS) al fine di verificare:

- a) l'identità del donatore;
- b) i documenti relativi al consenso
- d) la valutazione degli esami di laboratorio richiesti.

Vengono inoltre definite POS relative ad approvvigionamento, imballaggio, etichettatura e trasporto delle cellule fino al punto di arrivo al Centro di PMA.

2 Strutture e strumenti per il prelievo

Il prelievo è effettuato in strutture adeguate, seguendo procedure volte a salvaguardare le proprietà delle cellule e a ridurre il rischio di contaminazione batterica.

Gli strumenti ed i dispositivi impiegati devono essere sterili, convalidati e certificati ed essere regolarmente impiegati per il prelievo di questo tipo di materiale.

Per il materiale non monouso devono essere predisposte procedure per la pulizia e sterilizzazione.

Quando possibile, devono essere impiegati solo strumenti medici con il marchio CE e tutti i membri del personale interessati devono seguire un'adeguata formazione sul loro utilizzo.

3 Fasi pre prelievo

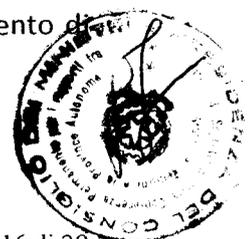
Prima del prelievo il medico che lo esegue deve effettuare l'identificazione del soggetto, accertarsi che sia stata effettuata la valutazione pretrattamento e sia stata accertato il consenso al trattamento.

La scheda deve essere firmata dal responsabile della procedura di prelievo.

4 Prelievo/raccolta di gameti per PMA/CRIOCONSERVAZIONE

Tutti i contenitori devono riportare i dati identificativi del soggetto interessato (nome, cognome, data di nascita e/o codice identificativo) prima che il campione venga prodotto o gli ovociti prelevati.

Per i campioni seminali prodotti fuori dal Centro i dati identificativi devono essere apposti sul contenitore dal soggetto interessato il quale deve fornire autocertificazione della consegna del proprio campione di liquido seminale controfirmata dall'operatore che accetta il campione. Per motivi medico-legali i pazienti che crioconservano il liquido seminale nelle Banche del Seme raccolgono il campione presso la Banca stessa esibendo un documento di identità.



Qualora lo sperma sia prelevato a casa, la documentazione relativa al prelievo deve indicarlo e vi deve figurare:

- a) denominazione e indirizzo del laboratorio per PMA cui sono destinati
- b) dati d'identificazione del donatore.
- c) data e ora del prelievo se possibile.

5 Etichettatura delle cellule prelevate

I dati identificativi dei soggetti da cui provengono i gameti o da cui sono stati generati gli embrioni devono essere accuratamente registrati ed i campioni etichettati in modo da non consentire alterazioni non autorizzate o non riconoscibili.

6 Imballaggio

Se è necessario effettuare un trasporto di gameti da una struttura esterna al laboratorio fino allo stesso, dopo la raccolta vanno confezionati in modo da ridurre il rischio di contaminazioni e conservati a temperature che salvaguardino le caratteristiche e le funzioni biologiche necessarie. L'imballaggio deve inoltre evitare la contaminazione del personale incaricato di trasportare le cellule.

I gameti imballati vanno spediti in un contenitore idoneo al trasporto di materiali biologici e in grado di salvaguardare la sicurezza e la qualità dei gameti in esso contenuti.

7 Etichettatura del contenitore usato per il trasporto

Se i gameti sono trasportati da un intermediario, ogni contenitore usato per il trasporto deve essere etichettato e recare le seguenti indicazioni:

- a) le diciture: CELLULE e MANIPOLARE CON CAUTELA;
- b) identificazione del Centro di approvvigionamento (indirizzo, telefono)
- c) l'identificazione del Centro di PMA al quale viene spedito il contenitore (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare in caso di problemi;
- d) data e ora d'inizio del trasporto;
- e) descrizione delle condizioni di trasporto con riguardo alla qualità e alla sicurezza e delle cellule;
- f) per tutti i prodotti cellulari, occorre aggiungere la seguente dicitura: NON IRRADIARE;
- g) ove un prodotto risulti positivo a un marcatore di una malattia infettiva, la seguente dicitura: RISCHIO BIOLOGICO;
- i) avvertenze sulle condizioni di conservazione.

8 Trasporto

Il trasporto deve avvenire in modo che siano assicurati sia l'integrità del contenitore e il mantenimento di una temperatura adeguata finché non vengono effettuate le procedure previste presso il laboratorio di PMA. Ogni banca deve avere un



specifica al riguardo, che definisca le condizioni di trasporto adeguate a ogni tipologia di gamete.

SEZIONE E

LAVORAZIONE DELLE CELLULE PER PROCEDURE DI PMA

1. Ricevimento delle cellule presso il Centro

All'arrivo presso il laboratorio del Centro, sia che il prelievo sia eseguito all'interno del centro stesso sia che sia stato eseguito presso un'altra struttura, deve essere effettuata una verifica documentata per l'accettazione del materiale.

Per i campioni provenienti da altre strutture l'accettazione deve comprendere la verifica che le condizioni di trasporto, l'imballaggio, l'etichettatura e la documentazione di accompagnamento siano conformi alle SOP della struttura stessa e al presente documento.

Ogni "non conformità" deve essere riportata su apposito registro interno.

Se provengono da strutture esterne, i gameti ricevuti devono essere tenuti in quarantena finché la persona autorizzata, dopo la valutazione dei prodotti e di tutta la documentazione, non le abbia dichiarati idonei all'impiego.

Il laboratorio del Centro deve disporre di procedure documentate per la gestione e la separazione delle cellule non conformi o con risultati delle analisi incompleti, al fine di garantire che non sussistono rischi di contaminazione per altri gameti lavorati, conservati o stoccati.

Prima di accettare qualunque campione biologico deve essere accertata e confermata l'identità del paziente corrispondente.

2. Registrazione documentazione

Per ogni paziente deve essere approntata una scheda di laboratorio che contenga:

- a) le generalità di entrambi i partners, il loro recapito
- b) luogo del prelievo.

2.1 per le tecniche minori:

devono essere indicate le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione.

2.2 per le tecniche maggiori:

devono essere registrati i seguenti dati:

- il numero di ovociti prelevato ed il loro grado di maturità;
- il destino degli ovociti (congelati, inseminati, eliminati, donati per ricerca)
- le caratteristiche del liquido seminale prima e dopo la preparazione, nonché il metodo di preparazione del campione;



- il numero di ovociti inseminati
- il numero di ovociti fertilizzati;
- il destino degli ovociti fertilizzati (coltura, congelamento, eliminazione per sviluppo anomalo o degenerazione)
- il numero di embrioni prodotti e la loro descrizione morfologica;
- il destino degli embrioni (trasferiti, congelati, eliminati per sviluppo anomalo o degenerati).

Devono inoltre essere riportati i seguenti dati:

- il numero del lotto e del mezzo utilizzato per la coltura
- il tempo intercorso fra pick-up ovocitario e transfer;
- il tempo intercorso fra l'inseminazione dell'ovocita ed il transfer;
- il numero degli embrioni ed il loro stadio di sviluppo al momento del transfer;
- il tipo di catetere utilizzato durante il transfer;
- la codifica utilizzata per l'identificazione degli ovociti o degli embrioni congelati;
- la codifica per la corrispondenza con le cartelle cliniche.

3 Distinzione del materiale

Le cellule provenienti da ciascun paziente/coppia devono essere lavorate e conservate singolarmente in modo da evitare contatti o contaminazioni con cellule di altri pazienti.

A ciascun campione di cellule e embrione deve essere attribuito dal laboratorio un codice unico, in modo da renderne possibile la rintracciabilità e il collegamento con gli eventuali altri campioni dei singoli individui coinvolti.

4 Modalità di lavorazione

Ogni centro deve definire un protocollo che garantisca la minimizzazione dei rischi attraverso l'utilizzo di POS specifiche. I passaggi critici del processo devono essere identificati e sottoposti alla verifica in doppio di due operatori.

Durante tutte le fasi di lavorazione e confezionamento si devono usare strumenti sterili, procedure aseptiche e condizioni adeguate a evitare la contaminazione e la crescita di microrganismi e a mantenere la vitalità cellulare ove richiesto. Tutte le fasi di lavorazione devono essere effettuate in un ambiente microbiologicamente e climaticamente controllato.

Le procedure di lavorazione critiche devono essere convalidate e non devono rendere le cellule clinicamente inefficaci o nocive per il ricevente. La convalida può basarsi su studi eseguiti dal Centro stesso, o su dati di studi o linee guida pubblicati, o — per procedure di lavorazione pienamente consolidate — sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi alle cellule o tessuti forniti dal Centro. E' necessario dimostrare che il procedimento di convalida può essere svolto in modo coerente ed efficace nell'ambito del Centro ad opera del suo personale.

Le procedure devono essere documentate nelle POS e tutti i procedimenti devono essere svolti in conformità alle POS approvate. Prima di ogni modifica significativa della lavorazione



il procedimento modificato deve essere convalidato, documentato e approvato dal responsabile del Centro.

Le procedure di lavorazione devono essere periodicamente sottoposte a valutazione critica rispetto al mantenimento dei risultati previsti.

5 Terreni, reagenti, materiali

I terreni, i reagenti, i materiali ed i contenitori utilizzati per il prelievo, l'analisi, la conservazione e lo stoccaggio delle cellule o degli embrioni devono essere appropriati al processo da svolgere e sterili. Tali prodotti devono essere corredati da certificati di sterilità e qualità forniti dalle Ditte produttrici con standard riconosciuti in campo internazionale; in caso contrario è richiesta documentazione pubblicata su riviste nazionali o internazionali o su linee guida approvate o dopo approvazione del Comitato Scientifico.

La ditta produttrice, le caratteristiche, il numero di lotto, codice, data di produzione e/o scadenza (nel caso si tratti di prodotti disponibili in commercio) dei terreni e reagenti devono essere registrati sulla scheda di ogni gamete/paziente; nel caso si tratti di reagenti o terreni di coltura prodotti presso il laboratorio del Centro di PMA devono essere registrati n° lotto, data produzione e scadenza, sigla, validazione .

6 Stoccaggio

6.1 Criopreservazione

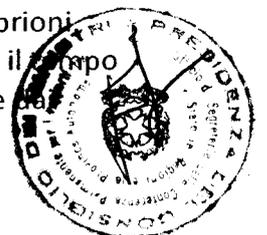
Gli ambienti per la criopreservazione dei gameti degli zigoti e degli embrioni devono presentare adeguate caratteristiche strutturali e di sicurezza ed essere dedicati a svolgere tale specifica attività e collegati a un sistema di sicurezza e di allarmi per la rilevazione del livello di ossigeno.

Le cellule devono essere conservate in contenitori criogenici dedicati. Devono essere presenti procedure operative scritte per ogni fase di utilizzo delle paillettes e delle provette per minimizzare i rischi di contaminazione o di perdita di materiale dei campioni da criopreservare.

Devono essere presenti procedure operative scritte anche per tutti passaggi seguenti:

- a) pulizia e manutenzione dei contenitori criogenici;
- b) riempimento dei contenitori criogenici;
- c) controllo dell'accesso ai contenitori criogenici;
- d) congelamento e scongelamento;
- e) localizzazione dei campioni e durata della conservazione;
- f) trasporto di campioni contaminati.

Solo il personale formalmente autorizzato può avere accesso ai gameti o agli embrioni. La localizzazione dei gameti e degli embrioni deve essere registrata onde ridurre il tempo necessario per la loro manipolazione durante le fasi di inserimento ed estrazione.



contenitori criogenici. Ogni fase di manipolazione dei gameti e degli embrioni deve essere registrata.

I gameti, gli zigoti e gli embrioni conservati devono essere tenuti lontani da materiale radioattivo e da ogni potenziale sorgente nota di infezione, contaminazione chimica o atmosferica.

7 Documentazione

la documentazione relativa ai gameti, zigoti e agli embrioni criopreservati deve includere:

- a) le tecniche di congelamento e scongelamento utilizzate;
- b) il tipo e l'eventuale numero di lotto del crioprotettore usato;
- c) in caso di embrioni, lo stadio dello sviluppo embrionario;
- e) il numero di zigoti o embrioni contenuti in ogni paillette/vials;
- f) il numero di ovociti contenuti in ogni paillette;
- g) la stima della concentrazione degli spermatozoi nella fase precedente alla crioconservazione.
- h) il numero di paillettes conservate per ogni paziente;

8 Controlli

Almeno una volta l'anno deve essere verificata la corrispondenza fra i dati riportati sulla modulistica e il materiale genetico conservato.

Devono anche essere verificati lo scopo e la durata della criopreservazione e individuate eventuali azioni necessarie.

9 Crioconservazione degli embrioni: modalità e termini.

Tutti gli embrioni che sono in attesa di un futuro impianto verranno congelati e crioconservati presso i centri dove le tecniche sono state effettuate. I relativi oneri verranno definiti sulla base della normativa vigente.

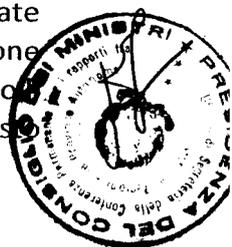
Per quanto concerne gli embrioni, definiti "in stato di abbandono", prodotti prima della legge 40, la Regione o la Provincia autonoma di competenza stabilisce i criteri per allocare i costi di crioconservazione.

10 Rilascio di cellule ed embrioni

Il Centro di PMA deve definire una procedura operativa standard che precisi le circostanze, le responsabilità e le procedure inerenti al rilascio di gameti ed embrioni per l'impiego clinico.

Un sistema per l'identificazione dei gameti/embrioni in ogni fase di lavorazione deve distinguere nettamente i prodotti rilasciati da quelli non rilasciati (in quarantena) e da quelli scartati.

Le registrazioni devono dimostrare che prima del rilascio di gameti ed embrioni sono state rispettate tutte le corrispondenti specifiche; che in particolare tutti i moduli di dichiarazione in uso, le cartelle mediche pertinenti, le registrazioni di lavorazione e i risultati dei controlli sono stati verificati in base a una procedura scritta da un soggetto autorizzato a ques



scopo dalla persona responsabile. Se per comunicare i risultati di laboratorio si usa un computer, una traccia di controllo deve indicare il responsabile del loro rilascio.

Occorre eseguire una valutazione dei rischi documentata, approvata dalla persona responsabile per decidere la sorte di tutte le cellule ed embrioni stoccati dopo l'introduzione di nuovi criteri di controllo o di notevoli modifiche di fasi di lavorazione, al fine di rafforzare la sicurezza o la qualità.

11 Smaltimento di gameti non idonei o non utilizzati e embrioni non-vitali

Lo smaltimento di gameti non utilizzati o embrioni non-vitali deve avvenire secondo la normativa vigente per lo smaltimento rifiuti potenzialmente infetti e deve essere riportata e documentata in forma scritta la ragione dell'eliminazione.

SEZIONE F

TRASFERIMENTO PER L'IMPIEGO DI GAMETI ED EMBRIONI TRA CENTRI

1. Preparazione delle cellule o embrioni da inviare ad altra sede

1.1. Controllo documentazione

Prima che qualsiasi embrione o gamete sia spedito, il Responsabile Medico del Centro (o altro medico specificatamente delegato) deve ricontrollare l'intera documentazione relativa. Il Responsabile deve inoltre verificare la completezza e conformità della documentazione di processazione e dei controlli di qualità.

Etichetta finale

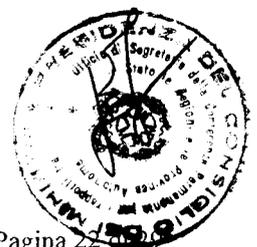
Il contenitore primario delle cellule/embrioni deve indicare:

- a) contenuto, numero d'identificazione o codice dei tessuti/cellule
- b) identificazione Centro di PMA destinatario;
- c) qualora tessuti e cellule risultino positivi a uno specifico marcatore di malattia infettiva, devono recare la dicitura **RISCHIO BIOLOGICO**.

Se alcune delle informazioni precedenti non possono essere incluse nell'etichetta del contenitore primario, devono essere fornite su un foglio separato ad esso allegato. Il foglio deve essere imballato insieme al contenitore primario in modo da garantire che rimangano uniti.

Le seguenti informazioni devono essere riportate sull'etichetta o nella documentazione di accompagnamento:

- a) descrizione (definizione) e, se del caso, dimensioni del prodotto di tessuto o cellule;
- b) morfologia e dati funzionali se del caso;
- c) data di distribuzione del tessuto/cellule;
- d) raccomandazioni di stoccaggio;
- e) metodica di congelamento e terreni utilizzati
- e) istruzioni per l'apertura del contenitore e dell'imballo e per ogni altra manipolazione/ricostituzione necessaria;



- f) data di scadenza dall'apertura/manipolazione;
- g) istruzioni per la notifica delle reazioni e/o degli eventi avversi gravi
- h) presenza di residui potenzialmente nocivi (ad esempio antibiotici, ossido di etilene, ecc.).

1.2. Ispezione dei contenitori

Deve essere eseguita ispezione finale del contenitore e dei dati riportati sullo stesso, per controllare la sua integrità, la corretta disposizione delle cellule o embrione al suo interno, i dati sull'etichetta e l'identificazione del contenuto. L'etichetta usata dalla struttura dal Centro non può essere rimossa, alterata o oscurata.

2. Etichettatura esterna del contenitore per la spedizione

A fini di trasporto il contenitore primario deve essere collocato in un contenitore per la spedizione, la cui etichetta deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- a) identificazione del laboratori del Centro di PMA, compresi indirizzo e numero telefonico;
- b) identificazione dell'organizzazione responsabile dell'applicazione sull'uomo destinatario, compresi indirizzo e numero telefonico;
- c) indicazione che l'imballaggio contiene tessuti/cellule umani con la dicitura MANIPOLARE CON CAUTELA;
- d) la dicitura NON IRRADIARE;
- e) condizioni di trasporto raccomandate (ad esempio conservare al fresco, in posizione verticale, ecc.);
- f) istruzioni per la sicurezza/metodo di raffreddamento (se del caso).

3 Imballaggio e trasporto nel caso di utilizzo clinico in un centro diverso

Occorre definire le condizioni di trasporto critiche, quali la temperatura e le scadenze temporali, per il mantenimento delle proprietà richieste per tessuti e cellule.

Il trasporto dei contenitori viene effettuato nel rispetto delle condizioni ambientali predefinite, sulla base della tipologia di prodotti trasportati e delle condizioni di stoccaggio. In alternativa, i prodotti possono essere inviato al centro di trattamento già pronto all'uso, dopo scongelamento e lavaggio, in contenitori sterili e sigillati. Per il trasporto di cellule e tessuti al di fuori del laboratorio del Centro di PMA, è necessario un imballaggio esterno sigillato, idoneo a mantenere la temperatura di stoccaggio o di trasporto indicata nelle procedure operative del laboratorio del Centro di PMA.

Tutti i contenitori e gli imballaggi devono essere convalidati come idonei allo scopo.

Se la distribuzione viene affidata a terzi, occorre predisporre un accordo documentato che garantisca il mantenimento delle condizioni richieste.

3.1 Documentazione di ricevimento nel caso di utilizzo in un centro diverso

Documentazione di conferma del ricevimento delle cellule/embrioni con la firma del medico responsabile del centro o suo delegato deve essere trasmessa al Centro fornitore.



documentazione firmata comprende la data di ricevimento, informazioni sulla destinazione delle cellule /embrione ricevuti e implica la verifica e l'accettazione degli stessi al momento della consegna.

Tale documentazione garantisce la rintracciabilità delle cellule o dell'embrione.

Il Centro ricevente ha la responsabilità di comunicare alle autorità competenti le informazioni sul successivo destino delle cellule ricevute (conservazione, utilizzo, eliminazione, ...).

La donna ha sempre il diritto ad ottenere il trasferimento dei gameti, degli zigoti e embrioni crioconservati. Gli eventuali costi di trasferimento da centro a centro sono a carico del richiedente.

In caso di trasferimento di gameti, zigoti o embrioni è responsabilità del Centro ricevente accertare l'esistenza del consenso dei soggetti da cui provengono i gameti e da cui sono stati generati gli embrioni all'uso e alla conservazione dei gameti e degli embrioni trasferiti.

SEZIONE G

REGISTRAZIONI SUCCESSIVE AL TRATTAMENTO

Informazioni sui dati minimi da conservare

- a) Identificazione del Centro fornitore
- b) Identificazione del clinico o responsabile del trattamento
- c) Tipo di gameti
- d) Identificazione del prodotto
- e) Identificazione del ricevente
- f) Data dell'applicazione

SEZIONE H

GESTIONE DI REAZIONI ED EVENTI AVVERSI GRAVI

La struttura deve disporre di un sistema di monitoraggio degli errori, delle non conformità e degli eventi avversi occorsi nei soggetti che hanno usufruito dei servizi relativi alla fecondazione medicalmente assistita.

1. Generalità

Gli eventi avversi gravi possono realizzarsi in qualunque fase del processo: dal momento della identificazione del donatore al trattamento. Il riscontro può avvenire da parte di una qualunque delle strutture coinvolte nel processo.

In materia di riproduzione assistita si considera evento avverso grave anche ogni tipo di errore d'identificazione o di confusione di gameti o embrioni.

2. Responsabilità dei Centri di PMA

2.1. Procedure

I Centri devono fornire le istruzioni per la notifica degli eventi e reazioni avverse gravi a tutte le strutture che intervengono nelle singole fasi del processo.



Ogni struttura deve avere procedure scritte per ottemperare questo requisito.

Il Centro di PMA deve avere procedure per la comunicazione all'autorità regionale e Centro Nazionale Trapianti, che a sua volta deve trasmetterla all'Istituto Superiore di Sanità - Registro PMA di ogni reazione/evento avverso grave, comprese tutte le informazioni disponibili pertinenti e le conclusioni dell'indagine volta ad accertarne le cause e l'esito.

Ogni Centro deve avere una procedura scritta, rapida e verificabile, che consenta il ritiro dalla distribuzione di qualsiasi prodotto che possa essere connesso con evento/reazioni avversi gravi.

2.2. Notifica

I Centri devono notificare immediatamente qualsiasi evento/reazione avverso all'autorità regionale e al CNT, che a sua volta deve trasmetterli e all'ISS - Registro PMA. Devono essere notificati i provvedimenti adottati per quanto riguarda altri embrioni o cellule interessati, distribuiti per trattamento.

La notifica deve avvenire immediatamente anche se l'implicazione degli embrioni o cellule nella reazione è solo sospetta, così come nel caso in cui vi sia solo l'ipotesi di un rischio legato all'evento rilevato.

2.3. Azioni

I Centri devono intraprendere una indagine per evidenziarne la causa e le implicazioni di eventi/reazioni avverse gravi di cui ha avuto informazione.

Le conclusioni dell'indagine dovranno essere trasmesse al CNT, che a sua volta deve trasmetterli all'ISS - Registro PMA non appena disponibili.

I Centri di PMA, in apposito registro, devono preparare e tenere una relazione scritta sulle ricerche in merito alle reazioni avverse, incluso le conclusioni, il follow-up e le azioni correttive intraprese.

3. Modulistica

I Centri devono inviare tutte le informazioni pertinenti disponibili ed i provvedimenti adottati all'autorità regionale e al CNT, che a sua volta deve trasmetterli all'ISS - Registro PMA, tramite le schede in Allegato I o II, e successivamente la conclusione delle indagine mediante l'All III o IV.



NOTIFICA DI REAZIONI AVVERSE GRAVI

Notifica rapida di presunte reazioni avverse gravi

| | |
|---|--|
| Centro di PMA | |
| Identificazione della notifica | |
| Data di notifica (anno/mese/giorno) | |
| Soggetto coinvolto (ricevente o donatore) | |
| Data e luogo di prelievo(se il soggetto che ha subito reazione è il donatore) o di trattamento (anno/mese/giorno) | |
| Numero unico d'identificazione della donazione | |
| Data della presunta reazione avversa grave (anno/mese/giorno) | |
| Sono coinvolti nella presunta reazione avversa grave Cellule: embrione: | |
| Tipo di presunta/e reazione/i avversa/e grave/i | |



NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI GRAVI
Notifica rapida di presunti eventi avversi gravi

| | | | | |
|---|--------------------|---------------------------|--------------|---------------------|
| Centro di PMA | | | | |
| Identificazione della notifica | | | | |
| Data di notifica (anno/mese/giorno) | | | | |
| Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno) | | | | |
| Evento avverso grave che potrebbe avere effetti sulla qualità e la sicurezza di embrioni o cellule a causa di uno scostamento relativo a: | Specificare | | | |
| | Difetto di cellule | Guasto delle attrezzature | Errore umano | Altro (specificare) |
| Prelievo | | | | |
| Controllo | | | | |
| Trasporto | | | | |
| Lavorazione | | | | |
| Stoccaggio | | | | |
| Distribuzione | | | | |
| Materiali | | | | |
| Altro (specificare) | | | | |



Conclusioni dell'indagine
sulle reazioni avverse gravi

| | |
|--|--|
| Centro di PMA | |
| Identificazione della notifica | |
| Data di conferma (anno/mese/giorno) | |
| Data della reazione avversa grave (anno/mese/giorno) | |
| Numero unico d'identificazione della donazione | |
| Conferma della reazione avversa grave (si/no) | |
| Modifica del tipo di reazione avversa grave (si/no) In caso affermativo, <i>specificare</i> | |
| Esito clinico (se conosciuto) | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Ristabilimento completo - Postumi lievi - Postumi gravi - Decesso | |
| Esito dell'indagine e conclusioni finali | |
| Raccomandazioni di interventi preventivi e correttivi | |



Allegato IV

Conclusioni dell'indagine sugli eventi avversi gravi

| | |
|---|--|
| Centro di PMA | |
| Identificazione della notifica | |
| Data di conferma (<i>anno/mese/giorno</i>) | |
| Data dell'evento avverso grave (<i>anno/mese/giorno</i>) | |
| Analisi delle cause di fondo (in dettaglio) | |
| Provvedimenti correttivi adottati (in dettaglio) | |



Allegato 2

Indicazioni operative per la gestione di reazioni ed eventi avversi gravi.

1- INTRODUZIONE

La notifica di presunte reazioni avverse gravi nel donatore o nel ricevente ed eventi avversi gravi dalla donazione alla distribuzione delle cellule devono essere comunicati e notificati in modo tempestivo secondo i requisiti cogenti.

2- CAMPO DI APPLICAZIONE

La seguente procedura è applicata a tutte le fasi della PMA che vanno dal momento dell'identificazione del paziente al trattamento, che possono influire sulla qualità e la sicurezza delle cellule stesse: approvvigionamento (compresa la valutazione e la selezione del donatore), controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione delle cellule, nonché alle fasi successive all'applicazione delle cellule sull'uomo.

Si intende per:

Evento avverso grave: qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule o tessuti che possa provocare la trasmissione di patologie, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne possa produrre o prolungare l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Deve considerarsi un evento avverso grave anche il caso in cui un bambino sia generato con gameti da persone diverse dalla coppia (a seguito di 'mix-up'); in materia di riproduzione assistita si considera evento avverso grave anche ogni tipo di errore d'identificazione o di scambio di gameti o embrioni.

Reazione avversa grave: una risposta non voluta nel paziente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione di cellule o tessuti che provochi la morte, metta in pericolo di vita, o produca invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

3- PROCEDURE E RESPONSABILITA'

Tutti gli Operatori hanno la responsabilità di identificare e segnalare eventi e/o reazioni avverse gravi che possono

riscontrarsi nel corso di tutte le fasi che vanno dal momento della identificazione del paziente al trattamento

Il Direttore Sanitario ha la responsabilità di notificare agli organi competenti le reazioni ed eventi avversi gravi inoltrando agli stessi la modulistica di registrazione debitamente compilata. Il Direttore Sanitario, in collaborazione con il Responsabile dell'U.O., i Responsabili di Laboratorio e dell'Unità Clinica, il Referente Assicurazione Qualità (RAQ) e il Referente gestione del rischio, ove presente, sovrintende alla corretta gestione degli eventi e reazioni avverse gravi in relazione all'identificazione delle possibili cause ed alle azioni correttive di miglioramento da intraprendere.

In questo ambito avviene la corretta compilazione della modulistica per la notifica ai diversi soggetti competenti.

Ogni struttura deve avere procedure scritte che identifichino tutti i soggetti interessati alla gestione degli incidenti e le modalità di comunicazione interna ed esterna dell'evento.

I Centri devono fornire le istruzioni per la notifica degli eventi e reazioni gravi a tutte le strutture che intervengono nelle singole fasi del processo (es. altri Centri PMA o Banche del seme che inviano materiale per trattamento, parti terze come enti o ditte che forniscono servizi critici che incidono sulla qualità di gameti o embrioni).

Il Centro di PMA deve avere procedure per la comunicazione tempestiva all'Autorità Regionale e al Centro Nazionale Trapianti, che a sua volta la trasmetterà all'Istituto Superiore di Sanità - Registro PMA, di ogni reazione/evento avverso grave, comprese tutte le informazioni disponibili pertinenti e le conclusioni dell'indagine volta ad accertarne le cause e l'esito.

Ogni Centro deve avere una procedura scritta che consenta il ritiro dalla distribuzione di qualsiasi prodotto che possa essere connesso con eventi/reazioni avversi gravi.

4- MODALITA'

Gli eventi e reazioni avverse gravi possono interessare sia le attività cliniche che quelle di laboratorio; di conseguenza le modalità operative comprendono il trattamento dell'evento e/o della reazione avversa grave, la loro prevenzione (quando possibile) e la comunicazione alle autorità competenti e a tutti i soggetti interessati.

4.1-Identificazione

L'identificazione di una reazione od evento avverso grave è effettuata dall'operatore che si trova a rilevarla secondo le procedure definite.

Si indicano di seguito **a scopo esemplificativo e non esaustivo** alcuni degli eventi gravi che si possono verificare sia a carico delle attività cliniche che di quelle di laboratorio.

4.1.1 -Eventi avversi gravi clinici (EAG)

Ci si riferisce agli errori che interessano le attività cliniche del Centro in grado di generare eventi avversi gravi clinici, quali ad esempio:

- Esposizione di un paziente sieronegativo a materiale potenzialmente contaminato da HBV-HCV-HIV e conseguente possibile trasmissione dell'infezione o della malattia.
- Errore di identificazione dei pazienti con scambio di gameti o di embrioni.

4.1.2 -Eventi avversi gravi in laboratorio (EAG)

Ci si riferisce agli eventi in cui si abbia la perdita totale e irreversibile del materiale biologico utilizzato nel singolo trattamento di PMA, quali ad esempio:

- Contaminazione batterica o fungina (visivamente rilevata) nei terreni di coltura che danneggi irrimediabilmente tutto il materiale genetico di uno o più cicli di trattamento;
- Difetto di funzionamento delle apparecchiature di coltura e/o congelamento;
- Rottura o danneggiamento di banche con compromissione del materiale biologico crioconservato contenuto al loro interno;
- Mix up di gameti in ciclo fresco che impedisce il completamento del ciclo di trattamento in qualunque sua fase;
- Errore di identificazione di materiale biologico che porti al trasferimento ad una paziente di embrioni geneticamente non corrispondenti;
- Impossibilità di identificare o rintracciare il materiale crioconservato;
- Danno irreversibile a tutto il materiale biologico causato da perdita dello stesso per eventi accidentali;
- Impossibilità di identificare il materiale biologico per perdita delle registrazioni identificative;
- Contaminazione o cross contaminazione di colture dovuta ad esposizione a materiale infetto;

Data la definizione di reazione avversa grave (REAG), essa è applicabile solo dal punto di vista clinico (vedi "campo di applicazione") mentre non è applicabile al materiale biologico (in laboratorio).

4.2 Registrazione e notifica alla Autorità competente

I Centri devono notificare immediatamente qualsiasi evento/reazione avverso, secondo modalità individuate dalla struttura stessa, all'Autorità regionale e al CNT, che a sua volta li trasmetterà all'ISS - Registro PMA. Ogni Centro deve avere procedure scritte che identifichino i soggetti interessati e le modalità di notifica.

La notifica deve avvenire dapprima telefonicamente all'Autorità regionale competente (Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari - Responsabile del servizio tel. 051/5277319-20) e al CNT (tel. 06/49904040 o, per urgenze, 335-5640988 dr. Alessandro Nanni Costa) ed in seguito in forma scritta utilizzando i moduli "Notifica di Reazioni Avverse Gravi" e "Notifica di Eventi Avversi Gravi", di cui al punto 5. del presente allegato. La notifica scritta dovrà essere inviata all'Autorità regionale competente (Responsabile del servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari) per e-mail (segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it) o per fax (051/5277062) e al CNT (dott.ssa Fiorenza Bariani - dott.ssa Eliana Porta) per e-mail (cnt@iss.it) o per fax (06/49904101).

Devono essere notificati, inoltre, i provvedimenti adottati per quanto riguarda eventuali altri embrioni o cellule interessati, distribuiti/utilizzati per trattamento PMA.

La notifica deve avvenire immediatamente anche se l'implicazione degli embrioni o cellule nella reazione è solo sospetta, così come nel caso in cui vi sia solo l'ipotesi di un rischio legato all'evento rilevato.

4.3 - Azioni successive all'evento/reazione avversi gravi

Il Centro deve, nel più breve tempo possibile, intraprendere un'indagine per evidenziare le cause e le implicazioni dell'evento/reazione avversa grave di cui ha avuto informazione e deve definire eventuali azioni correttive o preventive da adottare. Ogni Centro deve avere procedure scritte che definiscano i soggetti interessati e le modalità di esecuzione dell'indagine.

La conclusione dell'indagine e le azioni correttive corrispondenti sono registrate utilizzando i moduli "Conclusioni dell'indagine sulle reazioni avverse gravi" e "Conclusioni dell'indagine sugli eventi avversi gravi", di cui al punto 5 del presente allegato e devono essere trasmesse all'Autorità regionale competente e al CNT.

Il Centro, in apposito registro, deve preparare e conservare una relazione scritta sulle indagini svolte in merito alle reazioni/eventi avversi gravi, che comprenda le conclusioni, il follow-up e le azioni correttive intraprese.

Successivamente, il Centro deve inviare all'Autorità regionale competente il report sull'applicazione delle azioni correttive e di miglioramento effettuate.

5- MODULISTICA

I Centri devono inviare tutte le informazioni pertinenti disponibili e i provvedimenti adottati all'Autorità Regionale e al CNT, tramite le sottostanti schede:

NOTIFICA DI REAZIONI AVVERSE GRAVI (REAG)

(da inviare tempestivamente all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della rilevazione della REAG)

Autorità regionale: Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it

CNT: fax 06/49904101; e-mail: cnt@iss.it

| | |
|---|--|
| Centro di PMA | |
| Identificazione della notifica | |
| Data di notifica (anno/mese/giorno) | |
| Soggetto coinvolto (ricevente o donatore) | |
| Data e luogo di prelievo(se il soggetto che ha subito reazione è il donatore) o di trattamento (anno/mese/giorno) | |
| Numero unico d'identificazione della donazione | |
| Data della presunta reazione avversa grave (anno/mese/giorno) | |
| Sono coinvolti nella presunta reazione avversa grave Cellule: Embrione: Paziente (in fase di prelievo/raccolta o transfer) | |
| Tipo di presunta/e reazione/i avversa/e grave/i | |

NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI GRAVI (EAG)

Notifica rapida di presunti eventi avversi gravi

(da inviare tempestivamente all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della rilevazione della EAG)

Autorità regionale: Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it

CNT: fax 06/49904101; e-mail: cnt@iss.it

| | | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------------|
| Centro di PMA | | | | |
| Identificazione della notifica | | | | |
| Data di notifica (anno/mese/giorno) | | | | |
| Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno) | | | | |
| Evento avverso grave che potrebbe avere effetti sulla qualità e la sicurezza di embrioni o cellule a causa di uno scostamento relativo a: | Specificare | | | |
| | Difetto di cellule, gameti o embrioni | Guasto delle attrezzature | Errore umano | Altro (specificare) |
| Prelievo | | | | |
| Controllo | | | | |
| Trasporto | | | | |
| Lavorazione | | | | |
| Stoccaggio | | | | |
| Distribuzione | | | | |
| Materiali | | | | |
| Altro (specificare) | | | | |

**CONCLUSIONI DELL'INDAGINE SULLE REAZIONI AVVERSE GRAVI
(REAG)**

(da inviare all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della conclusione dell'indagine sulla REAG)

Autorità regionale: Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it

CNT: fax 06/49904101; e-mail: cnt@iss.it

| | |
|---|--|
| Centro di PMA | |
| N° Identificazione della notifica | |
| Data di conferma (anno/mese/giorno)della notifica | |
| Data della reazione avversa grave (anno/mese/giorno) | |
| Numero unico d'identificazione o codice identificativo della donazione/trattamento | |
| Conferma della reazione avversa grave (sì/no) | |
| Eventuale Modifica del tipo di reazione avversa grave (sì/no) In caso affermativo, <i>specificare</i> | |
| Esito clinico (se conosciuto) - Ristabilimento completo - Postumi lievi - Postumi gravi - Decesso | |
| Esito dell'indagine e conclusioni finali | |
| Raccomandazioni di interventi preventivi e correttivi | |

**CONCLUSIONI DELL'INDAGINE SUGLI EVENTI AVVERSI GRAVI
(EAG)**

*(da inviare all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della
conclusione dell'indagine sulla REAG)*

Autorità regionale: Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale,
pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail:
segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it

CNT: fax 06/49904101; e-mail: cnt@iss.it

| | |
|---|--|
| Centro di PMA | |
| N° Identificazione della notifica | |
| Data di conferma (anno/mese/giorno) della notifica | |
| Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno) | |
| Analisi delle cause di fondo (in dettaglio) | |
| Provvedimenti correttivi adottati (in dettaglio) | |

5 -RIFERIMENTI

- Procedura per la gestione delle reazioni ed eventi avversi gravi Istituto Superiore della Sanità Prot. 1133/CNT/2007;
- Legge 40/2004 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita";
- D.M. del 30 aprile 2008: "Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita";
- Corte Costituzionale Sentenza numero 151 (1 aprile-8 maggio 2009) pubblicata in G.U n. 19 del 13 maggio 2009;
- Direttiva 2004/23/CE del 31 marzo 2004 "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".
- Direttiva 2006/17/CE dell'8 febbraio 2006 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE del parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani".
- Direttiva 2006/86/CE del 24 ottobre 2006 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio 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".
- D.Lgs n. 191 del 6 Novembre 2007 "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 n. 16 del 25 gennaio 2010 "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 04/23/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".
- D.Lgs n. 85 del 30 maggio 2012 "Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 04/23/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".
- D.Lgs n. 219 del 24 aprile 2006, "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";
- D.Lgs n. 274 del 29 dicembre 2007 "Disposizioni correttive al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente medicinali per uso umano";

- Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio N. 1235 del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate;
- Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 della Commissione del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio
- Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2005 "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici";
- Decreto del Ministero della Salute del 15 novembre 2005 "Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro";
- Decreto del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali dell'11 dicembre 2009 "Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità"

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Tiziano Carradori, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2013/894

data 14/06/2013

IN FEDE

Tiziano Carradori

omissis

L'assessore Segretario: Muzzarelli Gian Carlo

Il Responsabile del Servizio
Segreteria e AA.GG. della Giunta
Affari Generali della Presidenza
Pari Opportunita'