

PROCEDURA PER LA SEGNALAZIONE E NOTIFICA DEGLI EVENTI/REAZIONE AVVERSE GRAVI NEL PROCESSO DI TRAPIANTO DI CSE

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F, Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
--	-------------------------------	--	-------------------------------------

Documento redatto da:

Dott. Aurora Vassanelli

Firma 

Data 16 Aprile 2021

Dott. Francesco Lanza

Firma 

Data 16 Aprile 2021

Dott. Letizia Lombardini - CNT

Firma 

Data 16 Aprile 2021

Documento approvato da:

GITMO – CNT / Prof. Fabio Ciceri

Presidente GITMO



Dott. Letizia Lombardini – CNT



Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F. Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
--	-------------------------------	--	-------------------------------------

Sommario

1. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI.....	4
2. SCOPO	5
3. CAMPO D'APPLICAZIONE.....	5
4. INTRODUZIONE	5
5. MODALITÀ OPERATIVE	6
5.1 CRITERI PER LA SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI E DELLE REAZIONI AVVERSE	6
5.2 MATRICE DI VALUTAZIONE DELL'EVENTO/REAZIONE AVVERSA E ASSEGNAZIONE DELLO SCORE.....	6
5.3 FLUSSI INFORMATIVI.....	8
6. MATRICE DI RESPONSABILITÀ DELLA PROCEDURA	9
7. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	9
8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E DI REGISTRAZIONE.....	10
9. FLOW CHART.....	11

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

1. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI

a) «**evento avverso grave**», rientra in questa definizione qualsiasi evento indesiderato e imprevisto connesso a qualunque fase del processo che va dalla donazione (compresi gli atti sanitari precedenti ma ad essa connessi, ad esempio la non idoneità di un donatore precedentemente selezionato o la somministrazione del G-CSF) al trapianto che può provocare la trasmissione di una malattia, la morte o condizioni di pericolo di vita, invalidità o incapacità del paziente, o che ne determini o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Tra gli eventi avversi gravi rientrano (vedi anche Allegato 1 – Elenco Eventi/Reazioni avverse gravi):

- CSE non adeguate, in termini quantitativi (ad esempio ridotta cellularità) o qualitativi (ad esempio contaminazione microbiologica), non utilizzate;
- Evento che potrebbe avere implicazioni per altri pazienti o donatori per condivisione di materiali utilizzati, procedure e servizi fornitori;
- Perdita delle CSE (ad esempio rottura sacca) non recuperabili;

b) «**reazione avversa grave**», una reazione oggettiva non voluta, compresa una malattia trasmissibile, del donatore vivente o del ricevente, eventualmente connessa con qualunque fase del processo che va dalla donazione (compresi gli atti sanitari precedenti ma ad essa connessi, ad esempio la non idoneità di un donatore precedentemente selezionato o la somministrazione del G-CSF) al trapianto, che provochi la morte, condizioni di pericolo di vita, l'invalidità o l'incapacità dell'interessato o che determini o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Tra le reazioni avverse gravi rientrano (vedi anche Allegato 1 – Elenco Eventi/Reazioni avverse gravi):

- Infezioni primarie inattese trasferite dal donatore al ricevente (ad es. virali, batteriche, parassitarie, fungine, da prione);
- Infezioni trasmesse (virali, batteriche, parassitarie, fungine, da prione) plausibilmente dovute alla contaminazione o cross-contaminazione del prodotto cellulare e/o del materiale entrato in contatto con il prodotto stesso al momento della raccolta, della manipolazione o del trapianto;
- Reazioni di ipersensibilizzazione, incluse allergie, reazioni anafilattoidi o anafilassi che modificano e peggiorano lo stato di salute del paziente;
- Neoplasia maligna plausibilmente trasmessa dalle CSE trapiantate o insorta de novo dopo trapianto.
- Effetti tossici dei reagenti infusi insieme alle CSE;
- Trasmissione di altra patologia.

CNT: Centro Nazionale Trapianti

CNS: Centro Nazionale Sangue

CRS: Centro Regionale Sangue

CD: Centro donatori;

CP: Centro Prelievi;

CP-p: Centro Prelievi CSE da sangue periferico;

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

CSE: Cellule Staminali Ematopoietiche

DPT: Direttore Programma Trapianto

GITMO: Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare;

IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry.

MUD: Matched Unrelated Donor;

PT: Programma Trapianti;

TE : Tissue Establishment – Istituto dei Tessuti / Unità di Processazione CSE

2. SCOPO

La presente procedura descrive le modalità attraverso le quali vengono notificati gli eventi/reakioni avverse gravi da parte dei Programmi Trapianto di CSE, afferenti al Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo ed inseriti nella rete del Centro Nazionale Trapianti. Vengono inoltre descritte le modalità di registrazione, di analisi e di trasmissione alle autorità competenti, come previsto dalla normativa vigente.

L'approccio utilizzato nell'attività di rilevazione e monitoraggio è orientato al miglioramento del sistema, piuttosto che al singolo operatore ed alle sue responsabilità.

3. CAMPO D'APPLICAZIONE

La presente procedura si applica a tutte le procedure di trapianto autologo ed allogenico (familiare e non familiare) dei Centri Trapianto di CSE.

4. INTRODUZIONE

La Sanità in generale e i trapianti, in particolare, sono da anni oggetto di molteplici attenzioni non solo per le importanti innovazioni tecnologiche, scientifiche e assistenziali che ne hanno caratterizzato lo sviluppo sino ad oggi, ma soprattutto per la credibilità del sistema in termini di qualità, efficienza e sicurezza. In relazione a questi aspetti è necessario come richiesto dalle Direttive Europee (DE/23/2004, DE/86/2006, DE/565/2015), recepite dalla normativa italiana (DLgs 191/2007, DLgs 16/2010 integrato con il DLgs 256/2016), e dagli standard internazionali, definire un percorso per la segnalazione e l'analisi degli eventi e reazioni avverse gravi. La segnalazione deve essere effettuata nell'ambito di tutte le tipologie di trapianto: autologo, allogenico familiare e non familiare.

Gli eventi avversi gravi possono realizzarsi in qualunque fase del processo: dal momento della identificazione del donatore al trapianto. Il riscontro può avvenire da parte di una qualunque delle strutture coinvolte nel processo. Le reazioni gravi interessano i donatori ed i riceventi di CSE.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1 Criteri per la Segnalazione Degli Eventi e delle Reazioni Avverse

L'obbligatorietà di segnalazione degli eventi o reazioni avverse viene stabilita in base alla potenziale gravità che gli stessi procurano o che potrebbero procurare o alla probabilità di ripetizione in un altro luogo o momento temporale. Per cui oltre alla segnalazione di eventi/reazioni avverse gravi (vedi punto 4.2 per la valutazione della gravità dell'evento) è necessario segnalare anche quelle situazioni definite Life-threatening o near missing (situazioni nelle quali sia stato necessario un intervento importante per impedire il decesso oppure c'è evidenza di trasmissione di una malattia infettiva tale da causare pericolo di vita).

5.2 Matrice Di Valutazione Dell'evento/Reazione Avversa E Assegnazione Dello Score

L'evento o la reazione avversa vengono classificate in funzione a due variabili:

1. la **gravità dell'evento** o della reazione avversa (insignificante, minore, moderata, maggiore, severa).

INSIGNIFICANTE: nessun impatto o danno sul paziente/donatore, sul sistema o sugli operatori;

MINORE: qualsiasi non conformità gestionale e procedurale che non ha ricadute dirette sul sistema, sugli operatori o sul paziente/donatore;

MODERATA: danni minori al paziente/donatore, ma danno al sistema che genera sfiducia nei cittadini e negli operatori per un periodo limitato;

MAGGIORE: conseguenze dirette sul paziente/donatore che richiedono ospedalizzazione e/o prolungamento della degenza con danni permanenti. Danno serio al sistema che ne compromette la credibilità e che richiede tempo per riacquistarla;

SEVERA: decesso e/o qualsiasi danno che provochi lesioni o invalidità permanente al paziente/donatore e/o danni irreparabili al sistema.

2. la **probabilità di ripetizione** (improbabile, rara, possibile, molto probabile, pressoché certa).

3. ad ognuna di queste due variabili viene assegnato un punteggio che va da 1 a 5 (es. per la variabile che identifica la gravità si avrà insignificante=1, minore=2, moderata=3, maggiore=4, severa=5). Lo stesso principio viene adottato per la variabile identificativa della probabilità di ripetizione (improbabile=1, rara=2, possibile=3, molto probabile=4, pressoché certa=5). Il prodotto di queste due variabili ci permette di definire uno score che identifica il peso e cioè l'entità dell'evento o della reazione avversa rilevata.

4. il peso dei singoli score viene classificato da una "scala di 4 colori": verde, gialla, arancione, rossa. Nella fascia verde si classificano tutti quegli eventi che non riportano conseguenze o danni al paziente e che evidenziano solo degli elementi di non conformità rispetto alle procedure circoscritte all'unità operativa coinvolta. Nella fascia gialla rientrano gli eventi che hanno una sola delle due variabili elevata, mentre l'altra è insignifi-

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

cante o rara. La terza fase, quella arancione, delinea una zona ben precisa di allarme dove è necessario intervenire con correttivi appropriati e tempestivi in quanto l'evento o la reazione potrebbero ripetersi con una serietà maggiore. L'ultima fase, quella rossa, include lo score più alto, prodotto dalle due variabili e dove l'evento o la reazione provocano gravi danni al paziente.

Devono essere segnalate con le modalità sotto riportate (punto 4) tutte quelle condizioni con uno score ≥ 8 . Tali condizioni sono da considerarsi "gravi".

Tabella 1

Sistema di valutazione delle reazioni/eventi avversi

PROBABILITA' DI RIPETIZIONE →		PRESSO-CHE' CERTA	MOLTO PROBABILE	POSSIBILE	RARA	IMPROBABILE
GRAVITA' ↓	SCORE	5	4	3	2	1
SEVERA	5	25	20	15	10	5
MAGGIORE	4	20	16	12	8	4
MODERATA	3	15	12	9	6	3
MINORE	2	10	8	6	4	2
INSIGNIFICANTE	1	5	4	3	2	1

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F. Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
---	-------------------------------	--	-------------------------------------

5.3 Flussi Informativi

Il flusso delle informazioni deve prevedere la segnalazione da parte del Programma Trapianti (PT) dell'evento/ reazione avversa tramite un'apposita scheda di segnalazione (Allegato 2 – Segnalazione Evento Avverso e Allegato 3 – Segnalazione Reazione Avversa). La notifica dell'evento/ reazione avversa al CNT è in capo al Responsabile dell'Unità in cui essa si è verificata, di cui il Direttore del Programma Trapianto si fa garante. Il CNT darà comunicazione al CNS, se l'evento/ reazione avversa grave si è verificato durante la fase di donazione; in quest'ultimo caso è previsto un flusso parallelo di informazioni in ambito trasfusionale attraverso "SISTRA" (vedi figura 1)

Nel caso specifico di reazione avversa o evento avverso che coinvolga il donatore non familiare PRIMA, DURANTE o DOPO la donazione di CSE, la segnalazione viene effettuata dal CD/CP di riferimento a IBMDR (ponendo in conoscenza il proprio RR), che a sua volta lo comunica al CNT e al CNS. In caso di evento/ reazione avversa che si verifica durante la donazione di CSE da sangue periferico di un donatore italiano, il CP-p trasmette la notifica dell'evento/ reazione avversa grave anche al CNS mediante "SISTRA".

IBMDR a sua volta inoltra la segnalazione a WMDA, secondo specifica policy del WMDA per i criteri di segnalazione delle reazioni avverse e degli eventi avversi.

In seguito alla notifica, il Direttore del Programma Trapianto (DPT) o persona da lui delegata dovrà comunicare la conclusione dell'indagine sull'accaduto attraverso compilazione dell'apposita modulistica (Allegato 4 – Conclusioni dell'indagine sugli eventi avversi gravi e Allegato 5 – Conclusioni dell'indagine sulle reazioni avverse gravi).

In base alla gravità dell'evento/ reazione avversa alla conclusione dell'indagine, CNT ne darà comunicazione al GITMO.

La registrazione a livello nazionale, da parte del CNT, verrà effettuata attraverso la compilazione di un registro (Registro nazionale degli eventi o reazioni avverse gravi).

Nell'ambito dell'indagine conclusiva dovrebbe essere riportata anche l'imputabilità dell'evento/ reazione avversa in base alla classificazione sotto riportata:

Tabella imputabilità

NA	Non valutabile	Quando non esistono dati sufficienti per valutare l'imputabilità
0	Esclusa	Quando esistono prove inoppugnabili oltre ogni ragionevole dubbio per attribuire l'effetto indesiderato ad altre cause
	Improbabile	Quando le prove disponibili inducono chiaramente ad attribuire l'effetto indesiderato a cause diverse dalle CSE.
1	Possibile	Quando le prove non consentono di attribuire con certezza l'effetto indesiderato alle CSE
2	Probabile	Quando le prove disponibili inducono chiaramente ad attribuire l'effetto indesiderato alle CSE
3	Certa	Quando esistono prove inoppugnabili che consentono di attribuire oltre ogni ragionevole dubbio l'effetto indesiderato alle CSE

Annualmente, entro il primo trimestre dell'anno successivo, è inoltre prevista un resoconto degli eventi/ reazioni avverse gravi da parte di ogni Direttore di Programma da inviare al

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F. Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
---	-------------------------------	--	-------------------------------------

CNT, mediante compilazione dell'allegato 6 - Registro degli eventi o reazioni avverse gravi, al fine di mantenere un monitoraggio del paziente/donatore.
Sempre con cadenza annuale il CNT trasmetterà, una relazione sugli eventi/reazioni avverse gravi verificatesi nell'anno precedente al GITMO e al Ministero della Salute, che a sua volta li trasmetterà alla commissione europea, come previsto dalla normativa vigente.

6. MATRICE DI RESPONSABILITA' DELLA PROCEDURA

Par.		Funzioni					
		DPT	CNT	Unità PT	GITMO	IBMDR**	Ministero
4.1	Rilevazione e classificazione evento/reazione avversa	I		R			
4.2 e 4.3	Segnalazione evento/reazione avversa	R	I	R		I	I*
4.3	Conclusione dell'indagine	R	I	R	I	I	
4.3	Registro eventi/reazioni avverse del PT	R					
4.3	Registro nazionale eventi/reazioni avverse		R				
4.3	Relazione annuale	I	R		I	I	I

LEGENDA: R= Responsabile; C= Collabora; I= Informato.

I* il CNT valuterà in base alla gravità dell'evento/reazione avversa il coinvolgimento dell'Ufficio Rischio Clinico del Ministero.

** in caso di donatori non familiari

7. RIFERIMENTI NORMATIVI

1. D.Lgs. 6 novembre 2007, n. 191 in tema di "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani", v. art. 2, comma 2.
2. D.Lgs. 25 gennaio 2010, n.16 in tema di "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" integrato con il D.Lgs. n. 256/2016, in attuazione della direttiva 2015/565/CE.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F. Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
---	-------------------------------	--	-------------------------------------

3. Accordo Conferenza Stato Regione del 10 luglio 2003 n. 1770 “Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)”.
4. L. 52/2001 Istituzione del Registro Italiano dei Donatori di Midollo Osseo (IBMDR - Italian Bone Marrow Donor Registry).
5. Common Approach for Definition of Reportable Serious Adverse Events and Reactions as laid down in the Tissue and Cells Directive 2004/23/EC and Commission Directive 2006/86/EC Version 2.8 (2019)
6. Linee di indirizzo CNT/CNS in tema di requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei Programmi Trapianto di CSE e delle Unità ad esso afferenti (03/02/2021)

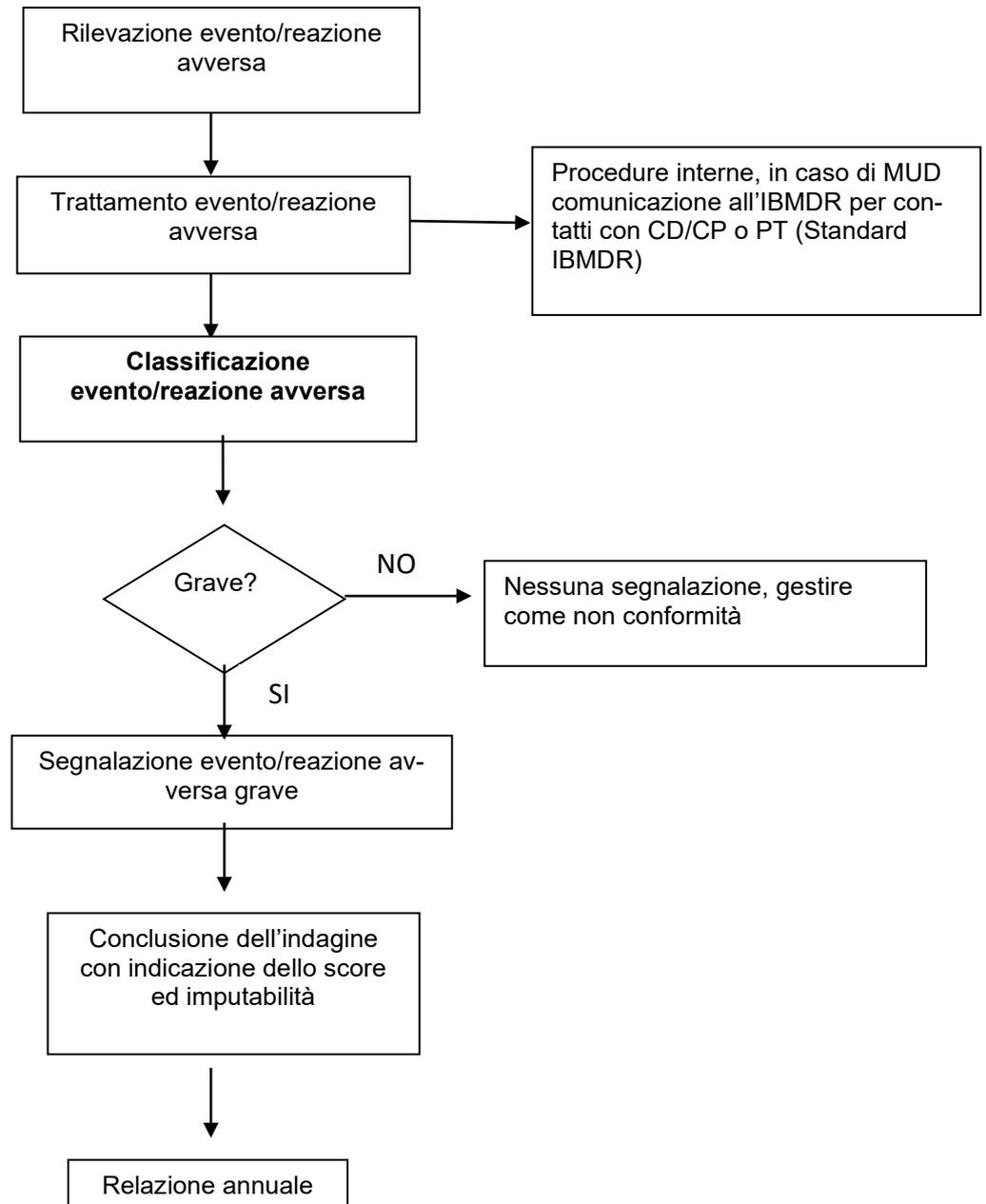
8. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E DI REGISTRAZIONE

- Allegato 1 – Elenco Eventi/Reazioni avverse gravi;
- Allegato 2 – Segnalazione Evento Avverso;
- Allegato 3 – Segnalazione Reazione Avversa;
- Allegato 4 – Conclusione dell’indagine sugli eventi avversi gravi;
- Allegato 5 - Conclusione dell’indagine sulle reazioni avverse gravi;
- Allegato 6 – Registro degli eventi o reazioni avverse gravi.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto: A. Vassanelli; F. Lanza; L. Lombardini	Controllato S. Pollichieni	Approvato GITMO_CNT F. Ciceri – L. Lombardini	Data Approvazione 16 Aprile 2021
---	-------------------------------	--	-------------------------------------

9. FLOW CHART



Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.