



# Centro Nazionale Trapianti

## Riunione Commissione Nazionale per i Trapianti di CSE

### Ordine del giorno 19 novembre, 2014

1. Status tipizzazioni e problematiche relative (quanti stanno usufruendo di Histogenetics, di DKMS e finanziamento SSN) : dati ad oggi.
2. Risultati reclutamento e dimissioni 2014.
3. Risultati progetto riqualificazione ( e relativi costi).
4. Cosa succede nel mondo (riqualificazione dei codici NMDP).
5. Quale futuro per i laboratori HLA e policy nazionale.
6. Numero donazioni, rilascio unità SCO e trapianti / impatto aplo.
7. Quale futuro per banche cord - policy nazionale.
8. KPI ( performance ) centri donatori e idoneità alla donazione del donatore IBMDR.
9. Status Napoli e Campania.
10. Funzionalità Commissioni IBMDR.
11. Codice Unico Europeo e ISBT 128.

Presenti: Nanni Costa (CNT), Grazzini (CNS), Sacchi (IBMDR), Pupella (CNS), Girelli (AIL), Rambaldi (GITMO), Picardi (Commissione GITMO –MUD), Vassanelli (SIMTI), Miotti (AIBT), Contu (ADOCES), Pizzuto (ADMO), Pravatà (ADISCO), Lombardini (CNT), Mariani (CNT), Stea, Bonanno, Mascioli, Drago, Giuntini, Marinangeli; Balma, Malavolta, Calvetti, Olivieri e Ferrante.

### **1. Status tipizzazioni e problematiche relative (quanti stanno usufruendo di Histogenetics, di DKMS e finanziamento SSN) : dati ad oggi.**

La Dr.ssa Sacchi descrive come sono state affrontate le difficoltà emerse negli ultimi anni per la tipizzazione di nuovi donatori al momento dell'arruolamento e riporta le alternative che sono state identificate per la loro risoluzione. Vengono descritte le modalità con cui sarà possibile accedere alle varie opzioni per la tipizzazione HLA. Si riporta che i costi per l'estrazione di DNA dei campioni inviati all'Histogenetics saranno coperti dalla fondazione IBMDR, il loro invio è stato più volte sollecitato in varie occasioni e dovrebbero essere gli stessi laboratori HLA ad attivarsi per il loro inoltro ad IBMDR.

A fronte di numerose domande da parte dei Presidenti delle sedi regionali di ADMO presenti sulle modalità di erogazione dei 6 euro alle associazioni per quanto riguarda le tipizzazioni che vengono coperte dai fondi provenienti dal SSN, la Dr.ssa Sacchi precisa che le modalità con cui verranno erogati potrà essere diversa in ogni singola regione, ma che dovrebbe essere definita in un "regolamento" regionale. Tale posizione viene ribadita anche del Presidente nazionale ADMO (Dr. Pizzuto). Ad esempio nella regione Veneto i fondi sono



# Centro Nazionale Trapianti

centralizzati al CRT, per evitare un doppio finanziamento ai laboratori HLA che ricevono già finanziamenti regionali. Per quanto riguarda il momento nel quale vengono erogati si sottolinea che questo avverrà quando il donatore viene inserito nel registro.

La Dr.ssa Sacchi sottolinea che i campioni che vanno ad Histogenetics non rientrano nel finanziamento SSN e quindi non sono previsti rimborsi per i Centri Donatori e per le Associazioni.

Il Dr. Nanni Costa sottolinea che attualmente non è più giustificabile non procedere alla tipizzazione di campioni biologici e soprattutto che continui la loro conservazione nei congelatori dei laboratori HLA.

La Presidente ADMO del Lazio sottolinea che le associazioni non hanno la possibilità di controllare quello che fanno i laboratori HLA.

Il Dr. Rambaldi sottolinea che i pazienti sono informati della situazione che si è creata in Italia. Se si creassero delle situazioni di difficoltà è possibile che nascano problemi legali.

La Dr.ssa Pupella comunica che in collaborazione con la SIMTI ed il CNT nel corso del 2014 è stata condotta un'iniziativa di formazione per i CD per cui tutti gli operatori sono a conoscenza di quello che sta avvenendo.

La Dr.ssa Miotti sottolinea che l'immunogenetica italiana non è la sola responsabile della situazione, c'è da chiedersi come mai la rete dei laboratori per la tipizzazione HLA è così numerosa in Italia. Il professionista deve decidere a cosa dare la priorità in caso di difficoltà.

La Presidente ADMO della Sicilia sottolinea la discrepanza tra i 180 euro e il costo di 800 euro della regione Sicilia per la tipizzazione HLA, come possibile concausa della problematica della giacenza.

Il Dr. Nanni Costa concorda sulla discrepanza e sul fatto che le tariffe delle prestazioni relative alla tipizzazione HLA siano sovratariffate, soprattutto in relazione all'introduzione di nuove metodiche. Sarà necessaria una revisione del tariffario.

## **2. Risultati reclutamento e dimissioni 2014.**

### **3. Risultati progetto riqualificazione ( e relativi costi)**

La Dr.ssa Sacchi riporta i dati relativi al reclutamento di nuovi donatori e dimissione di donatori già inseriti nel registro, nel corso 2014. Per la ridefinizione reale del numero dei donatori disponibili alla donazione, ha inciso in modo significativo anche il progetto di riqualificazione, che ha permesso di "ripulire" il Registro dai donatori non più idonei alla donazione e all'identificazione di donatori per i pazienti per i quali era stata attivata la ricerca. Grazie al progetto sono stati richiamati circa 9.000 donatori, dei quali 3.944 sono stati riqualificati. Questa riqualificazione ha comportato dei costi che però sono stati distolti da quelli generati dalla richiesta di prestazioni a registri internazionali.

Il Dr. Nanni Costa sottolinea che in realtà fino al 2012 i donatori tipizzati al meglio erano solo 30.000, il lavoro che è stato svolto ha reso possibile identificare i reali donatori. Se riuscissimo ad arrivare anche a 50.000 donatori potrebbe essere un ottimo risultato. I soldi che sono stati erogati dal SSN sono da



# Centro Nazionale Trapianti

confrontare con quelli che si risparmia non utilizzando donatori di altri paesi. Stiamo invertendo la tendenza.

#### **4. Cosa succede nel mondo (riqualificazione dei codici NMDP)**

La dr.ssa Sacchi a fronte della richiesta portata in Consulta RR di adottare anche da parte IBMDR i codici NMDP, precisando che sia alcuni registri europei che l'NMDP stesso stanno cercando di riconvertirli, richiederà un parere in merito alla Commissione AIBT.

#### **5. Quale futuro per i laboratori HLA e policy nazionale.**

La Dr.ssa Sacchi riporta che per quanto riguarda l'età di iscrizione dei donatori ci sono regioni che hanno fatto delle modifiche rispetto a quanto definito negli standard, portando il limite di età da 35 a 40 anni. Si ribadisce la necessità di uniformare e si propone di inserire negli standard IBMDR il limite a 35 anni per tutti.

Il Prof Contu - a riunione conclusa - riferisce che, almeno per la Sardegna, debba essere mantenuta l'età di 45 anni, come è sempre stato dal momento che fra i Sardi, il 15-20% è rappresentato da beta-talassemici eterozigoti, il 10-12% da soggetti con deficit di G6PD (18-25% tra i maschi), il 5-10% da portatori di alfa-talassemia, e un altro 5-10% di donne con anemia ipocromica ferrocarenziale. Ciò significa che più del 35% dei Sardi è escluso dal Registro a causa di emopatie varie e di livelli di Hb <11.0 g/dl nelle donne e < 12,5 g/dl negli uomini. Tenuto conto della distribuzione per età della popolazione, la riduzione del limite d'età per l'iscrizione nel Registro comporterebbe per la Sardegna l'esclusione dal Registro di più del 50% dei possibili donatori. Questo non sarebbe giustificabile dal momento che i donatori rimangono iscritti fino a 55 anni, ma soprattutto per il fatto che i pazienti sardi trovano i donatori HLA identici quasi esclusivamente tra i donatori del Registro Sardo. Non sarebbe giusto privare i pazienti Sardi candidati al trapianto (tra i quali un alto numero di talassemici omozigoti) di più del 50% della probabilità di trovare un donatore non familiare HLA identico.

Si riportano i risultati della giornata "Ehi tu hai midollo" in termini di reclutamento di nuovi donatori. Anche quest'anno i risultati sono stati più che soddisfacenti anche se sarà necessario definire una policy unica per la giornata per evitare che vi siano difficoltà e disguidi a livello organizzativo.

Uno degli aspetti che ha creato più difficoltà è stata l'effettuazione dei prelievi di sangue in piazza.

Si propone che i prelievi di sangue in piazza preferibilmente non vengano eseguiti, meglio procedere con i soli prelievi di saliva. Il reclutamento può essere fatto in piazza, cercando però di omogeneizzare le modalità e soprattutto tutelando la privacy del donatore per quanto riguarda l'anamnesi.

La Prof.ssa Girelli sottolinea che comunque tutto ciò può essere fatto con le autoemoteche.

Alcuni Presidenti delle ADMO Regionali presenti riportano la loro esperienza: l'ADMO Bolzano afferma che loro procedono solo con la raccolta di dichiarazioni di volontà da parte del donatore, che poi viene richiamato per la sottoscrizione del consenso e la raccolta dell'anamnesi presso il Centro Donatori, l'ADMO



# Centro Nazionale Trapianti

Emilia Romagna sottolinea che la giornata “Ehi tu hai midollo” è importante, ma è necessario fare un programma che vada bene per tutto l’anno e non solo per un giorno, l’ADMO Lazio riferisce di aver avuto difficoltà a reperire piazze con il Comune di Roma, L’ADMO Piemonte riporta di aver proceduto con prelievo di tampone salivare ( cotton fioc) insieme al consenso.

La Dr.ssa Lombardini chiede chiarimenti sulle dichiarazioni di volontà, dal momento che nell’ultima Consulta dei Registri Regionali di maggio 2014 era stato deciso di non accettare più le dichiarazioni di volontà (promesse) .

La Dr.ssa Sacchi spiega che effettivamente la Consulta si era espressa negativamente su questo approccio perché chi ha rilasciato l'intenzione all'iscrizione non viene spesso più richiamato da pertinente CD.

Il Prof. Contu ritiene che in una piazza, con tanti volontari che vorrebbero diventare donatori e molti curiosi intorno, sia difficile dare informazioni adeguate, raccogliere delle anamnesi accurate, rispettando la privacy dei candidati, stabilire l'idoneità all'iscrizione nel registro, evitare il rischio di iscrivere dei donatori inaffidabili. L'A.D.M.O. Sardegna e tutte le altre associazioni aderenti alla Federazione Italiana ADOCES fanno attività di promozione e reclutamento tutti i giorni, utilizzando ambulatori medici per i prelievi e per la raccolta dell'anamnesi, nel rispetto più rigoroso della privacy. Concorda sui prelievi di saliva, ma ritiene però che si debba comunque fare in tutti i casi un dosaggio dell'Hb, prelevando almeno una goccia di sangue, per stabilire l'idoneità del candidato, prima della tipizzazione HLA. Altrimenti si rischia di avere nel registro non pochi donatori inadatti alla donazione. Si ribadisce che il valore dell'Hb non è requisito di iscrizione al Registro IBMDR.

L’ADMO Abruzzo chiede se è possibile reclutare i donatori non residenti.

La Dr.ssa Sacchi risponde che questo con i fondi del SSN non dovrebbe essere più un problema.

Il Dr. Grazzini sottolinea l’impegno del CNS in collaborazione con SIMTI per la formazione dei Centri Donatori. Tutte le modalità per il reclutamento devono essere adottate, con forse momenti dedicati all’anamnesi e al consenso. Ribadisce l’impegno del CNS e dei trasfusionali a facilitare il reclutamento.

Il Dr. Nanni Costa riferisce che CNT/CNS daranno indicazioni generali su come gestire il prossimo anno l’iniziativa “Ehi tu hai midollo”. Verrà redatto un protocollo per la giornata in collaborazione con IBMDR e ADMO regionali.

Il Dr. Nanni Costa affronta il problema dell’utilizzo di nuove metodiche per la tipizzazione e sottolinea la necessità di razionalizzazione e concentrazione delle prestazioni. L’attività dei Centri Donatori deve essere staccata dall’attività dell’immunogenetica, concentrando l’attività, sganciando il reclutamento dalla immunogenetica e definendo una rete di laboratori in collaborazione con le regioni.

Il Dr. Grazzini concorda e sottolinea che la concentrazione delle attività non significa che i laboratori non faranno più tipizzazioni HLA, ma continueranno a farlo in altri ambiti.



# Centro Nazionale Trapianti

Il Dr. Nanni Costa ribadisce la perfetta sintonia tra CNT e CNS su questo problema. Il rischio è quello di andare fuori mercato. Spesso una posizione di conservazione della propria struttura ha portato a creare situazioni di difficoltà o ridondanze.

Altro aspetto importante da discutere è quello relativo a DKMS. La politica fino ad adesso condotta da DKMS non è condivisa dalle Autorità Competenti nazionali e dobbiamo stabilire delle linee condivise e definire una linea di demarcazione da non superare. Il rischio è che entri in crisi il Registro Nazionale e che vi siano poi delle difficoltà per i nostri pz. ad identificare un donatore.

Il Dr. Nanni Costa riferisce che se avessimo emanato leggi ad hoc per impedire l'ingresso in Italia di DKMS saremmo stati accusati di violazione del libero commercio. Le leggi italiane comunque ci permettono di "proteggere" il sistema nazionale, che si basa su dei presupposti democratici, e nel quale le decisioni vengono prese da istituzioni regionali e nazionali e non poche persone, come invece accade in DKMS, dove pochi hanno il potere decisionale. Questo comporta una maggiore rapidità decisionale, ma anche il rischio di creare dei monopoli. Il sistema nazionale può funzionare e ed è anche possibile procedere in collaborazione con DKMS a condizione (patto di responsabilità) che ci siano delle idee chiare da parte di tutti, istituzioni ed associazioni.

Il CRT Piemonte si è trovato in difficoltà perché DKMS proponeva una soluzione alternativa in un momento nel quale non erano presenti nel sistema italiano valide alternative. Adesso la situazione è cambiata e quindi DKMS non è più "la soluzione".

Attualmente DKMS sta proponendo a CRT Piemonte il supporto tecnologico del laboratorio HLA di Torino. Tutto deve essere ricondotto alle norme e soprattutto deve essere garantito il rispetto di alcune regole, rappresentate da:

1. nessun donatore italiano deve essere iscritto in un Registro diverso da IBMDR;
2. tutte le soluzioni intraprese devono essere condivise.

Il Dr. Grazzini sottolinea che il reclutamento, la donazione ecc sono dei LEA, seguendo una strategia etica ed assistenziale in linea con l'autosufficienza nazionale quindi in questa ottica il ruolo di DKMS non è legittimo.

La Dr.ssa Miotti chiede un impegno concreto per quanto riguarda la razionalizzazione della rete dei laboratori HLA e propone di potenziare i Centri Donatori e i Poli di Reclutamento e centralizzare ad IBMDR la tipizzazione HLA.

Il Dr. Nanni Costa sottolinea che questa potrebbe essere la soluzione perfetta, ma difficile da realizzare a causa delle realtà regionali.

L'ADMO Emilia riferisce che ci sono realtà in cui l'associazione è diventata un controllore di quello che un centro fa. La centralizzazione sarebbe la situazione migliore.

Il Dr. Rambaldi concorda sulla razionalizzazione, ma sottolinea la necessità anche di una certa competitività.



# Centro Nazionale Trapianti

Il Dr. Pizzuto concorda con quanto detto da ADMO Emilia Romagna e sottolinea la necessità di migliorare la comunicazione con le varie ADMO. Piena accoglienza del patto di responsabilità per quanto riguarda DKMS.

La Dr.ssa Sacchi chiede che comunque vengano definite regole nazionali per imporre delle indicazioni alle regioni.

Il Dr. Nanni Costa sottolinea che non hanno facoltà decisionale né i laboratori, né gli ospedali. E' necessario dare mandato alle Autorità Competenti di affrontare il problema della razionalizzazione dei lab. HLA e bisogna parlare con gli assessori, ma dobbiamo avere almeno un primo ~~di~~ laboratorio che faccia un numero elevato di tipizzazioni.

Il Prof. Contu riferisce che il Laboratorio HLA di Cagliari sta già utilizzando metodiche di NGS, ma i costi sono elevati. I reattivi fatti in casa costano molto meno.

La Dr.ssa Lombardini sottolinea la necessità di valutare se l'utilizzo di reattivi "fatti in casa", quindi senza marchio CE, sia davvero corretto per la tipizzazione di donatori da inserire nel registro.

## **6. Numero donazioni, rilascio unità SCO e trapianti / impatto aplo**

### **7. Quale futuro per banche cord - policy nazionale.**

La Dr.ssa Sacchi riporta i dati relativi alle donazioni di CSE da parte di donatori iscritti in IBMDR ed alle unità cordonali rilasciate dalle banche afferenti all'ITCBN e dei trapianti effettuati in Italia. I dati preliminari del 2014 mostrano una riduzione di circa il 4% rispetto al 2013 dei trapianti MUD, confermando un trend già osservato lo scorso anno. Questa riduzione, è ancor più significativa per quanto riguarda i trapianti da sangue cordonale, che in Italia sono passati, rispetto a tutti i trapianti effettuati, dal 10% del 2011 al 4,1% dei primi 6 mesi del 2014. Per quanto riguarda le donazioni, nel corso del 2014 si sta assistendo ad un lieve incremento nell'utilizzo dei donatori italiani rispetto a quelli degli altri registri e in particolare di DKMS.

Contemporaneamente si è assistito ad un aumento del numero dei trapianti aploidentici, il cui numero è passato dal 14% del 2011 al 22,5% del 2014.

La Dr.ssa Picardi sottolinea come negli ultimi 4 anni siano usciti lavori che dimostrano che i migliori risultati si ottengono utilizzando unità cordonali contenenti un numero di cellule nucleate totali pari a  $2-2,5 \times 10^9$ /Kg di peso del paziente con una compatibilità HLA 5/6 o 6/6. Mentre non ci sono ancora risultati per dare risposte sull'aploidentico. I rischi per il donatore aploidentico ancora non sono chiari.

Il Dr. Rambaldi sottolinea i seguenti aspetti:

- 1) la diffusione dell'aploidentico in Italia non ha confronti rispetto agli altri paesi;
- 2) i dati a lungo termine non sono noti;
- 3) pochi centri fanno ancora trapianti con cellule staminali da sangue cordonale.

Si concorda che comunque l'utilizzo di sangue cordonale per trapianti di pazienti appartenenti a minoranze etniche potrebbe essere una soluzione.



# Centro Nazionale Trapianti

Inoltre si rende necessario una tracciabilità per i trapianti aploidentici, una modalità che permetta di definire un DRG per i rimborsi, occorre una regolarizzazione degli approcci terapeutici in vista di un trapianto: prima Allo e poi Aplo..? a livello del GITMO andrebbe aperta una discussione su questo ambito.

La Dr.ssa Pupella ricorda come dal 2011 siano stati introdotti dei correttivi a fronte della riduzione del numero delle unità rilasciate dalla rete delle banche. Tali correttivi prevedevano l'introduzione di cut off più elevati della cellularità in accettazione e per il congelamento delle unità cordonali, la tipizzazione ad alta risoluzione per la I e II classe e la raccomandazione della tipizzazione del locus C. Sottolinea inoltre la mancanza di fondi dedicati all'attività di bancaggio.

Il Prof. Contu ricorda che le unità di sangue cordonale possono essere utilizzate anche per altri scopi, quale ad esempio la trasfusione in neonati pre-termine. Le cause della riduzione dei trapianti di CSE da sangue cordonale è da ricondurre a tutta una serie di motivi tra i quali il numero delle cellule nucleate totali presenti e anche dall'impossibilità di effettuare terapia immunoadattiva con DLI post trapianto. Inoltre si segnala che alcuni ematologi propongono l'aploidentico senza attivare la ricerca MUD.

La Dr.ssa Pravatà, nuova presidente ADISCO, sottolinea la necessità di modificare la comunicazione fino ad adesso adottata in base a quello che sta succedendo. Sarà necessario investire sulla ricerca e sull'utilizzo alternativo del sangue cordonale, come ad esempio l'uso trasfusionale nei prematuri, studio già in corso al Policlinico Gemelli e l'utilizzo del gel piastrinico.

La Dr.ssa Lombardini sottolinea che le banche hanno fatto con grosso sforzo anche informatico per adeguarsi al protocollo EMDIS per fornire un numero maggiore di informazioni ai Centri Trapianto. Questo dovrebbe dare dei risultati in termini di aumento del numero di unità cordonali rilasciate. Inoltre sottolinea che pur essendo importante lo sviluppo di usi alternativi del sangue cordonale, non deve essere dimenticato che la mission della Banche è legata al trapianto delle CSE.

## **8. KPI ( performance ) centri donatori e idoneità alla donazione del donatore IBMDR**

La Dr.ssa Sacchi riporta i risultati delle performance dei centri donatori e dell'idoneità alla donazione dei donatori iscritti al Registro. Quello che emerge dall'analisi è che non sempre l'attività svolta dai centri donatori rientra nei target definiti a livello internazionale (WMDA) Questo si evince soprattutto per quanto riguarda la tempistica delle tipizzazioni ad alta risoluzione (solo il 26% nel 2013 e il 23% nei primi sei mesi del 2014 delle tipizzazioni ad alta risoluzione sono state effettuate entro i 14 giorni a fronte di un target di riferimento dell'80%), la percentuale della disponibilità/idoneità dei donatori all'invio del campione e al work-up, che risultano rispettivamente del 70-74% (2013 e primi 6 mesi del 2014) e del 76%, rispetto ad un target dell'80% e del 95%.

Per quanto riguarda l'idoneità del donatore al work-up, si ritiene che per le situazioni che non espongano a rischio il donatore, ma che possono avere un impatto per il ricevente, debba essere previsto un contatto con il Centro Trapianti per un'eventuale rilascio di idoneità in deroga del donatore.

## **9. Status Napoli e Campania**

La Dr.ssa Sacchi riferisce che l'attività delle rete campana è ancora sospesa.



# Centro Nazionale Trapianti

Il Dr. Nanni Costa riferisce che siamo in attesa di un bando della regione Campania per l'identificazione di una struttura che possa svolgere il ruolo di Registro Regionale, in base ai requisiti previsti dalla normativa italiana e dagli standard IBMDR. Fino all'identificazione di un nuovo Registro regionale l'attività rimarrà sospesa. La proposta che il Registro IBMDR vicari, in questo periodo di transizione, le funzioni del Registro Regionale non è condivisa dalla Regione.

## **10. Funzionalità Commissioni IBMDR**

La Dr.ssa Sacchi riporta come durante la discussione sull'aggiornamento degli standard IBMDR versione 2015, che da parte dei membri del gruppo che hanno il compito di tale revisione, è stata sollevata la proposta di definire una tempistica di risposta delle Commissioni IBMDR. I coordinatori delle Commissioni AIBT, GITMO – MUD e SIMTI – MUD presenti alla riunione (o loro rappresentanti) concordano con questa proposta. Viene proposto di distinguere le tempistiche in base alla tipologia di quesito: se i quesiti riguardano una coppia donatore – ricevente, le Commissioni sono tenute a rilasciare un parere entro 3 giorni lavorativi, per tutti gli altri quesiti si prevede una tempistica di 7 giorni.

Si propone inoltre l'utilizzo di una piattaforma informatica, sul modello di DediCO, per la gestione della documentazione e delle richieste di attivazione delle Commissioni.

## **11. Codice Unico Europeo e ISBT 128.**

La Dr.ssa Lombardini comunica che la settimana scorsa si è riunito il gruppo di lavoro sul coding. In base a quanto riportato nella nuova DE (sarà approvata a gennaio 2015 dal Parlamento europeo ed emenderà la DE 86/2006) e da quanto richiesto dai nuovi standard Jacie (6° edizione, operativi da marzo 2015) è stato concordato quanto segue:

1. adozione di ISBT 128 ed abolizione degli ISBT like;
2. passaggio delle CSE dagli istituti dei Tessuti (TE);
3. assegnazione del Codice Unico Europeo (SEC) a tutti i prodotti.

Sono stati affidati dei compiti ai partecipanti del gruppo per valutare l'impatto che tali indicazioni potrebbero avere sull'operatività delle strutture coinvolte e sui sistemi informatici attualmente adottati.

Si ribadisce la necessità di prendere contatti con le ditte che gestiscono le piattaforme informatiche all'interno dei Servizi Trasfusionali per evitare che vengano sviluppati sistemi di gestione dei codici indipendenti, dal momento che si sta pensando ad una centralizzazione dei codici ISBT.