LA CONSERVAZIONE DEL SANGUE CORDONALE PER USO AUTOLOGO

1° VALUTAZIONI CLINICO SCIENTIFICHE SULLA CONSERVAZIONE AUTOLOGA DEL SANGUE CORDONALE 2

trapianti autologhi di cellule staminali ematopoietiche di derivazione cordonale 2

altre terapie di medicina rigenerativa da cellule staminali 4

evidenze scientifiche e conflitti di interesse 5

2° RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETA' SCIENTIFICHE, DI ORGANI REGOLATORI E DI ESPERTI ALTRI PAESI 5

3° CRITICITA' NEL RAPPORTO PUBBLICO PRIVATO 7

principi di solidarietà sociale, diritti soggettivi e conservazione autologa 7

interventi di miglioramento delle banche pubbliche 8

interventi auspicabili applicativi della legislazione attuale 9

fonti legislative di riferimento per gli interventi regolatori possibili 10

oggetti dell'accordo stato regioni e criticita' attuali nelle applicazioni legislative dei ssr 12

4° PROPOSTE 13

1) Doveri certificativi verso le Banche riconosciute da Stati Esteri. 13

2) Soggetti autorizzati a contrarre rapporti commerciali per la esportazione di sangue cordonale 13

3) tessuti oggetto delle leggi che normano questa particolare fattispecie di cellule staminali 14

4° certificazione dei siti e della informazione publicitaria. 14

5° CONCLUSIONI 15

AGUI

SIGO SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

AOGOI ASSOCIAZIONE OSTETRICI GINECOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI

1° VALUTAZIONI CLINICO SCIENTIFICHE SULLA CONSERVAZIONE AUTOLOGA DEL SANGUE CORDONALE

TRAPIANTI AUTOLOGHI DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DI DERIVAZIONE CORDONALE

Si intende per conservazione autologa del sangue cordonale quella riservata per uso autologo (personale) o intra-familiare (allogenico familiare).

La legislazione italiana consente la **raccolta e conservazione autologa dedicata** nella quale il sangue del cordone è dedicato ad un familiare, compatibile, generalmente un fratello od una sorella, affetto da una patologia per la quale è indicato un trattamento terapeutico che prevede l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche (trapianto allogenico). Questa forma è prevista nella legislazione italiana nelle banche deputate alla conservazione allogenica, in condizioni ben identificate quindi di rischio di familiare in essere o di patologie connatali ed eredofamiliari. In questi casi, valutati dalla Direzione Sanitaria che le certifica congiuntamente alla Banca pubblica che ne valuta la corrispondenza alle linee guida attuale, la raccolta e la conservazione non comportano alcun onere per la donatrice e per la famiglia.

La letteratura sulla **raccolta e conservazione autologa** riporta il primo caso di trattamento di leucemia infantile nel 2007 (*Hayani, Pediatrics 2007*). Ad oggi molto è cambiato e assieme ad articoli scientifici che invitano su riviste di indubbia serietà a rivedere le opinioni sulla conservazione autologa (*Rosenthal, Pediatr Blood Cancer 2011*) compaiono le prime coorti di pazienti trattati con staminali autologhe.

Nel 2007 i pazienti trattati con staminali da cordone allogeniche (familiari) sono stati 34 e 1 trattato con trapianto autologo rispetto ai 395 casi trattati con staminali da sangue cordonale donato. Nel 2009 i casi trattati rispettivamente erano 42 allogenici familiari, 15 autologhi e 504 da sangue cordonale donato.

La tabella 1 presentata all'European Bone Marrow Transplant meeting di Parigi del 2011 evidenzia come nello stesso anno in Europa i casi trattati con cellule staminali da sangue periferico auotologo siano stati oltre 12.800 mentre i casi di trapianti allogenici da sangue periferico di soggetti unrelated solo 3.500. Cioè il rapporto tra terapie da sangue cordonale conservato e sangue cordonale donato è di 1 a 10, anche se ormai i casi di soggetti related (familiari, di solito fratelli) e di trapianti autologhi incominciano a formare vere e proprie serie cliniche delle quali non possiamo in alcun modo non tenere conto. Nel caso di terapia con staminali da sangue periferico il rapporto è inverso e predominano invece le terapie con staminali autologhe.

EUROPE 2009

EBMT SURVEY ON TRANSPLANT ACTIVITY 2009

Report of the total number of patients transplanted in 2009 by indication.
BM = bone marrow, PB = peripheral blood stem cells (includes cord blood transplants)

Number of teams: 469

Table 1: first allogeneic and/or first autologous transplant per patient only

Table 1	NUMBER OF PATIENTS RECEIVING FIRST TRANSPLANTS ONLY IN 2009																	
	allogeneic											autologous			Total			
Indication	family								unrelated									*Allo after Auto*
	HLA - id sib			non - id			twin								Allo	Auto	Total	
	BM	PB	CB	BM	PB	CB	BM	PB	BM	PB	CB	BM	PB	CB				
AML 1st CR	155	792	2	9	49		2	5	116	556	60	17	295		1746	312	2058	*6*
AML non 1st CR	63	321	1	14	70	2		1	86	634	89	5	48		1281	53	1334	*17*
ALL 1st CR	114	333		3	18	1		1	118	326	52		56		966	56	1022	*1*
ALL non 1st CR	96	158	8	8	43	1			100	185	75	3	32	1	674	36	710	*6*
CML 1st cP	20	40			2				11	46	6		1		125	1	126	
CML non 1st cP	13	64		2	11			1	16	74	7	1			188	1	189	
MDS incl. Sec. AL	55	307	1	3	22			1	88	473	41	3	11		991	14	1005	*17*
MPS	11	102	1	3	2				17	184	7		1		327	1	328	
CLL incl. PLL	10	96			6			2	10	173	13		29		310	29	339	*9*
PCD - myeloma	17	196	1		13		1	4	21	209	6	11	5396	7	468	5414	5882	*223*
PCD - other		12						1	2	2			191		17	191	208	*8*
HD	9	105		1	13	1			18	105	9	18	1450	1	261	1469	1730	*72*
NHL	37	315		6	22		1	4	51	372	27	22	4069	2	835	4093	4928	*89*
Neuroblastoma	1	2			16				4	6		17	287		29	304	333	*4*
Soft tissue	3	1			7					2		3	20		13	23	36	*1*
Germ cell tumors		1										4	227		1	231	232	*1*
Breast Ca.	1	1								1			63		3	63	66	
Ewing	1	2			5		1			1		10	178		10	188	198	*5*
Renal Ca.													12			12	12	
Melanoma																		
Colon Ca.																		
Other solid tumors	1	2			5				3	6	1	3	214	1	18	218	236	*1*
BM aplasia - SAA	104	135		12	12		1	3	65	66	13				411		411	
BM aplasia - other	29	21	2	4	6	1			21	23	7				114		114	
Hemo. - thalassemia	91	107	9	13	9		1		11	6	7				254		254	
Hemo. - other	23	9	3	10	5				3		1				54		54	
Prim. Immune deficie	69	19	7	24	36				56	37	47			2	295	2	297	
Inh. dis. of metabol.	22	4		9	5				26	11	28			1	105	1	106	
AI disease		4							2	2	1		94		9	94	103	
Others	11	6	1	2	2				5	18	7		13		52	13	65	*1*
TOTAL	956	3155	36	123	379	6	7	23	850	3518	504	117	12687	15	9557	12819	22376	*461*

Table 2: Allogeneic Transplants (non first)

	BM	PB	CB
Retransplants: allogeneic in 2009	98	571	37
Additional transplants: allogeneic in 2009	5	46	2

Table 3: Autologous Transplants (non first)

	BM	PB
Retransplants: autologous in 2009	5	758
Additional transplants: autologous in 2009	6	1093

Table 4: General Information

		ALLO	AUTO
Cord Blood transplants in 2009		585	15
Reduced Intensity Conditioning transplants in 2009		3981	
Pat. receiving Donor Lymphocyte Infusions in 2009		1618	
Pat. receiving Mesenchymal stem cells (MSC) in 2009		259	8
Patients receiving Hematopoietic Stem Cells (HSC) for nonhematopietic use in 2009	cardiovascular	32	51
	neurological	14	9
	tissue repair	12	29

Table 5: Totals

Total No. of TRANSPLANTS in 2009	ALLO	AUTO	TOTAL
	10316	14681	24997

Basel, 16.03.2010

Prof. A. Gratwohl, Hematology, University Hospital Basel, CH-4031 Basel, FAX +41 61 265 44 50
Helen Baldomero, Hematology, Klingelbergstrasse 23, University Hospital Basel,CH-4031 Basel, FAX +41 61 265 27 35, E-mail baldomeroh@uhbs.ch

ASSOCIAZIONE GINECOLOGI UNIVERSITARI ITALIANI AGUI 1992

SIGO SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

AOGOI ASSOCIAZIONE OSTETRICI GINECOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI

Queste evidenze cliniche scientifiche si affiancano alle coorti di decine di migliaia di casi di trapianti di cellule staminali ematopoietiche allogeniche e autologhe pubblicate in letteratura Gratwwohl A e coll nel 2010 hanno pubblicato su JAMA una review dei casi dei trapianti allogenici e autologhi effettuati nel 2006, nelle regioni identificate dal WHO come Americas, Southeast Asia, Western Pacific e Europe. Nell'anno studiato sono stati eseguiti 50.417 trapianti di cellule staminali ematopoietiche da sangue periferico delle quali 28.901 autologhe (*Gratwohl, JAMA 2010*).

Stando ancora ai dati della prima metà degli anni dieci, uno studio fornisce la stima della probabilità di utilizzo di un campione autologo nell'arco di 70 anni di vita, valutata su basi del tutto teoriche (*Nietfeld. Biol Blood Marrow Transplant 2008; Pasquini, Blood, 2005*). Una critica rilevante a questi potenziali modelli di impiego segnala che non si conoscono casi utilizzati dopo 15 anni di conservazione. Naturalmente questo vale per la conservazione autologa come quella eterologa. La probabilità sarebbe di 1 su 435. Tale stima secondo altri studi ancora più datati è stimabile a uno su 2.700 (*ACOG, Obstet Gynecol, 2008*). Questi modelli richiedono una costante revisione alla luce delle recenti pubblicazioni.

Certamente il trapianto autologo da staminali ematopietiche è una realtà clinica e l'esclusione aprioristica delle staminali cordonali non ritrova a nostro avviso giustificazioni scientifiche.

ALTRE TERAPIE DI MEDICINA RIGENERATIVA DA CELLULE STAMINALI

Per quanto riguarda le altre possibili indicazioni della medicina rigenerativa sono riportati in letteratura studi in trattamenti ortopedici, nel trattamento dell'infarto del miocardio, in altre aree comprendenti il diabete ed applicazioni in patologia del sistema nervoso centrale. Si sostiene su basi sperimentali da studi di fase due e tre che il sangue autologo potrebbe rivelarsi in futuro utilizzabile in questa branca nascente della medicina (*Hollands, 2009*) (*Haller. Exp Hematol, 2008*) (*Zhao and Mazzone, Autoimmun Rev. 2010*) (*Harris DT. Br J Haematol. 2009*) (*Arien-Zakay H, Best Pract Res Clin Haematol. 2010*).

Naturalmente nessuno può oggi prevedere su basi scientifiche le potenzialità di sviluppo clinico delle tecnologie rigenerative impiegate oggi in studi sperimentali. Quanto oggi leggiamo in letteratura rappresenta più le speculazioni di ricercatori e una loro personale visione, come si dice l'opinione di esperti. E' certo che molte tecniche di medicina rigenerativa oggi in fase di studio si basano preferenzialmente su staminali autologhe (staminali pericitarie, midollari, emopoietiche) al fine di ridurre patologie da graft versus host.

Una importantissima coorte italiana dimostra in queste applicazioni della medicina riparativa l'importanza delle staminali autologhe proprio per superare i rischi della g.v.h.. Per il trattamento di dieci bambini affetti da immunodeficienza congenita da carenza di ADA sono, infatti, state impiegate cellule staminali di origine midollare autologa transfettate con sequenze di DNA appropriato a produrre ADA (*Aiuti A et al , New England J Med 2009*). Il trattamento ha avuto successo evitando la graft versus host che determinava nel passato una mortalità variabile tra il 35 e il 70%. Revisione della letteratura si prospetta l'uso del sangue cordonale.

EVIDENZE SCIENTIFICHE E CONFLITTI DI INTERESSE

Molte pubblicazioni scientifiche a sostegno del vantaggio della raccolta e conservazione autologa sono di autori che dichiarano di avere conflitto di interessi in quanto lavorano quali consulenti di banche private [1]. Per altro analoghi conflitti di interesse sono dichiarati dai ricercatori di banche pubbliche. Non possiamo non riconoscere in questo una legittima competizione scientifica che deve essere separata però da valutazioni di tipo bioetico e ricondotta ad una normale competitività scientifica tra ricercatori afferenti a banche di diverso diritto proprietario e interessati a sviluppare metodiche rigenerative competitive. Questo tipo di competizione nella ricerca è permeato nella medicina occidentale e l'elemento discriminante oggi in tutti i campi non è mai l'origine da centri di ricerca pubblici o privati quanto il merito scientifico.

2° RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETA' SCIENTIFICHE DI ORGANI REGOLATORI E DI ESPERTI DI ALTRI PAESI

E' utile a nostro avviso ricordare fonti che esprimono pareri di influenti gruppi professionali attraverso le Società Scientifiche di Ginecologia ed Ostetricia che le rappresentano.

Il "Maternal Fetal Medicine Committee" della **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC** , (*Armson, J Obstet Gynecol Can, 2005*) ha espresso le seguenti raccomandazioni:….5) La donazione altruistica del sangue del cordone per le banche pubbliche e il conseguente trapianto allogenico devono essere incoraggiati quando la raccolta è presa in considerazione dalle donne in gravidanza, dagli operatori e dalle strutture di ostetricia; ….6) La raccolta e la conservazione per lungo periodo del sangue del cordone per uso autologo non è raccomandata a causa delle indicazioni limitate e la mancanza di evidenze scientifiche che supportino la pratica; …..10) Banche pubbliche e private debbono aderire strettamente a protocolli e procedure. …..15) Le banche commerciali di Sangue Cordonale devono essere regolate con attenzione per assicurare che promozione e prezzi siano corretti, le relazioni finanziarie siano trasparenti, il sangue sia conservato ed utilizzato secondo gli standard approvati, e i genitori comprendano le differenze tra autologo e donazione allogenica e tra banche pubbliche e private.

Il **Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG),** che nel 2006 si era già espresso, in una nota informativa per i genitori affermando " Il RCOG rimane non convinto che vi sia un beneficio con la raccolta del sangue del cordone in una banca privata per le famiglie che non hanno una ragione medica già nota per effettuarla.".

[1] Nel sistema di peer reviewing oggi impiegato per le pubblicazioni scientifiche (diverse dalla opinioni dei columnist dei magazine e dei quotidiani) il potenziale conflitto di interessi è reso trasparente al lettore ma non inficia le considerazioni di merito che prima di essere pubblicate sono state accettate come scientifiche da un panel di esperti in contraddittorio a cui è in capo la bocciatura o l'accettazione del lavoro scientifico stesso sottoposto per la pubblicazione

L'American College of Obtetricians and Gynecologists (ACOG) nel 2008, con una maggiore apertura verso la raccolta autologa, raccomanda: "Se una paziente richiede informazioni sulla raccolta di sangue del cordone, deve essere data una informazione bilanciata ed accurata in relazione ai vantaggi ed agli svantaggi della raccolta pubblica e privata. Deve essere ben chiarito che è remota la probabilità che una unità autologa di sangue cordonale sia utilizzata per un bambino o un membro della famiglia (approssimativamente 1 su 2.700 individui) ".

Sono attuali le valutazioni anche di ordine bioetico espresse, in occasione delle recenti regolamentazioni del **Parlamento e del Consiglio di Europa** su " advanced therapy medicinal products", richiamate da Virt (*Virt, 2010*) che afferma " vi sono dubbi sociali ed etici sul banking di cellule per uso autologo da parte di banche commerciali, senza che vi sia alcuna prova prevedibile di vantaggi".

Tuttavia **proprio nella distinzione tra orientamenti bioetici e norme legislative già nel 2004** la direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio d'Europa del 31 marzo 2004 "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 umane." in particolare all'art. 6 sull'"…accreditamento, designazione, autorizzazione o rilascio di licenza per gli istituti dei tessuti e per i procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule…" non distingueva tra banche pubbliche e banche private consentendo agli stati membri scelte autonome in merito.

Vi è poi una ricca letteratura scientifica derivabile da editoriali che esprimono opinioni di esperti prevalentemente pubblicate prima del 2007 quindi in assenza dei risultati terapeutici pubblicati dopo quella data. Molte ricerche europee anche recenti ma prive dei dati degli ultimi 4- 5 anni definiscono ancora sperimentali l'utilizzo delle staminali da sangue autologo in medicina rigenerativa (*Troeger, Eu Clin in Obstet Gynecol . 2007*). Così una revisione sulle opinioni relative alla raccolta autologa in banche private (*M.J. Sullivan, Nature Rev Cancer 2008*) riafferma la mancanza di evidenze scientifiche favorevoli.

Nel merito tuttavia delle critiche si colgono aspetti negativi delle Banche private, emersi soprattutto in assenza di criteri certi regolativi. Gli stessi autori come l'australiano Roberts (2008) che ritengono che l'opposizione alle banche private sia su basi ideologiche e paternalistiche, e che si pretenda di imporre un punto di vista unico, evidenziano come molte banche private in assenza di regole informative cui attenersi hanno presentato possibilità e successi irrealistici e fornito ai genitori informazioni devianti, ma ritengono che i genitori abbiano la possibilità di ricevere informazioni sobrie e corrette.

Si possono segnalare alcuni lavori significativi, con l'integrazione degli studi più recenti. E' ricco di argomenti un editoriale del British Medical Journal in cui si sostiene che nel Regno Unito i reparti di ostetricia del NHS " non dovrebbero incoraggiare le banche commerciali di sangue del cordone ombelicale " (*Edozien, BMJ 2006*). Analogamente l'American Society for Blood and Marrow Transplantation sostiene "storage of CB for personal use is not recommended "(*ASBMT Committee Report 2007*). Una recente indagine tra pediatri specialisti in trapianto di cellule emopoietiche

negli Stati Uniti ed in Canada (*Thornley. Pediatrics, 2009*) conferma l'opinione che la raccolta autologa non risulterebbe vantaggiosa. Sempre su questo profilo di mancata evidenza di efficienza, Kaimal sostiene che la raccolta e conservazione autologa in banche private ha un rapporto costo-beneficio positivo soltanto per bambini con una altissima probabilità di avere in futuro necessità di trapianto di cellule staminali, raccolta mirata (*Kaimal, Obstet Gynecol, 2009*). Anche in Australia si è critici verso le banche private (Samuel, 2008), analogamente a quanto avviene in Germania (*Kingebiel, DAI, 2009*) .

3° CRITICITA' NEL RAPPORTO PUBBLICO PRIVATO

PRINCIPI DI SOLIDARIETÀ SOCIALE, DIRITTI SOGGETTIVI E CONSERVAZIONE AUTOLOGA.

Le argomentazioni bioetiche contro o a favore della conservazione autologa sono complesse. Il principio della solidarietà nella sanità pubblica è un elemento fondante e direttamente derivabile dai principi costituzionali. D'altro canto la dottrina relativa alla disponibilità dei tessuti biologici di un soggetto è altrettanto cogente e derivante dai diritti costituzionali e tutta la disciplina dei consensi informati lo articola nella prassi medica quotidiana.

A nostro avviso una visione pragmatica non può non rilevare come su centinaia di migliaia di nascite annue la conservazione autologa di qualche decina di migliaia di cordoni non confligga con il bene superiore di metter a disposizione della sanità pubblica e quindi di tutti i soggetti assistiti dai SSR la possibilità di accedere a cellule staminali cordonali.

Vi sono esperienze di banche private che cercano di coniugare nella stessa procedura principi di solidarietà assieme al diritto privato: così è in Spagna e nel Regno Unito.

In Spagna (*Real Decreto 1301/2006*) il modello di banca mista permette di conservare a fini autologhi o intrafamiliari (allogenici familiari) il sangue del cordone, conferendo tuttavia alle autorità pubbliche un diritto dei requisizione se un campione di sangue privato corrisponde alle necessità di un paziente in attesa di trattamento. Tuttavia si lascia la possibilità di conservazione di sangue cordonale in banche localizzate all'estero a scopo esclusivamente autologo: di fatto questa è la opzione largamente privilegiata.

Nel modello britannico, la banca Virgin Health propone di conservare il 20% del campione per uso autologo e l'80% per uso allogenico: questa possibilità ha interessato finora pochissimi donatori (*Marville, M&D, 2010*).

La proposta di legge italiana (*Camera dei Deputati n. 3691-Pedoto ed altri- 4 agosto 2010*) , che dichiara di avere intenti solidaristici, in realtà prevede che chi ha destinato la raccolta privata ad uso autologo possa in qualsiasi momento rinunciare alla conservazione per uso autologo, rendendo così il campione di sangue del tutto disponibile per uso allogenico, e non contribuendo più alle spese di conservazione. Il sangue conservato pertanto o rimane ad esclusiva utilizzabilità personale-famigliare, o perde la possibilità di essere richiesto dalla famiglia del bambino dal cui

cordone è stato prelevato e diventa patrimonio della banca utilizzabile da qualsiasi paziente ne abbia la necessità.

INTERVENTI DI MIGLIORAMENTO DELLE BANCHE PUBBLICHE

Ravvisiamo a proposito della efficacia ed efficienza della Banche pubbliche nella conservazione del sangue cordonale da donazione eterologa una necessità di una razionalizzazione delle Banche pubbliche, ben 19 nel nostro paese – l'Australia ne annovera 3 -, molte delle quali non raggiungono i numeri adeguati di campioni stoccati a garantire la Good Laboratory Practice (GLP), molte delle quali non sono certificate nel network europeo delle biobanche (a noi risulta che solo due banche siano inserite nel network europeo cioè Milano e Reggio Emilia).

La tabella evidenzia il numero delle banche pubbliche, il numero dei campioni ricevuti, il numero di campioni archiviati sia in alcuni casi del tutto insufficiente a garantire qualunque percorso di qualità. Solo 8 banche su 18 hanno accolto in un anno più di 1200 campioni. E di queste sette hanno un tasso di conservazioni superiore al 18%, dati i tetti di budget dati dalle Regioni. La regione Lazio con le sue ben tre banche non ha superato i 700 campioni. Francamente il cittadino e a maggior ragione le società scientifiche non possono non chiedere alle autorità sanitarie il senso di questi sprechi determinati da piccole strutture sotto-finanziate che raccolgono sangue cordonale che nella maggior parte dei casi non possono trattare per insufficienza di fondi

REGIONI	STRUTTURE	TOTALE 2010												
		N. unità di sangue placentare allogeniche solidaristiche (**UNRELATED**)				N. unità di sangue placentare allogeniche **DEDICATE**			N. unità di sangue placentare **AUTOLOGHE**			TOTALE PER BANCA		
		Racc.	Banc.	%B/R	Distr.	Racc.	Banc.	Distr.	Racc.	Banc.	Distr.	Racc.	Banc.	Distr.
Abruzzo/ Molise	**Banca SCO Regione Abruzzo PECB**	1125	187	16,6	4	14	14	0	0	0	0	1139	201	4
Calabria	**Calabria Cord Blood Bank (CCBB)**	908	113	12,4	2	12	12	0	0	0	0	920	125	2
Campania	**Ba.S.C.O. A.O.R.N. Santobono – Pausilipon Napoli**	1586	340	21,4	0	11	11	1	0	0	0	1597	351	1
Emilia-Romagna	**Emilia - Romagna Cord Blood Bank**	2149	385	17,9	9	13	13	0	0	0	0	2162	398	9
Lazio	**Banca Sangue Placentare Osp. S. Eugenio Roma (Banca del Lazio - Sez. S. Eugenio Roma)**	168	32	19,0	3	3	3	0	0	0	0	171	35	3
	Banca Sangue Cordone Ombelicale (Banca del Lazio - Sez. Umberto I Roma)	360	95	26,4	8	11	11	0	0	0	0	371	106	8
	Unicatt Cord Blood Bank	198	45	22,7	1	12	12	0	2	2	0	212	59	1
Liguria	**Liguria Cord Blood Bank**	654	101	15,4	0	3	3	0	0	0	0	657	104	0
Lombardia	**Milano Cord Blood Bank**	2222	799	36,0	34	32	32	1	0	0	0	2254	831	35
	Pavia Cord Blood Bank	1217	352	28,9	17	14	14	9	0	0	0	1231	366	26
Piemonte/ V. D'Aosta	**Torino Cord Blood Bank**	668	164	24,6	15	22	22	2	2	2	0	692	188	17
Puglia	**Banca Cordonale Regione Puglia**	2367	430	18,2	1	21	21	0	0	0	0	2388	451	1
Sicilia	**Banca del Sangue Cordonale di Sciacca**	1814	324	17,9	0	16	16	0	1	1	0	1831	341	0
Toscana	**Banca Cellule e Tessuti (Pisa)**	776	126	16,2	3	4	4	0	0	0	0	780	130	3
	Banca del Cordone Ombelicale di Firenze	1344	248	18,5	11	6	5	0	0	0	0	1350	253	11
Veneto	**Padova Cord Blood Bank**	1503	276	18,4	23	35	35	0	0	0	0	1538	311	23
	Banca del Sangue Placentare di Treviso	431	106	24,6	3	8	8	0	1	1	0	440	115	3
	Banca del Sangue di Cordone Ombelicale di Verona	237	35	14,8	0	7	7	0	0	0	0	244	42	0
	TOTALE	19727	4158	21,1	134	242	241	13	6	6	0	19975	4405	147

Sarebbe quindi opportuno che le banche pubbliche selezionate per la loro qualità e collocazione territoriale, nord centro e sud , ricevessero fondi adeguati a migliorare il trasporto con la rete di ospedali loro affidata a consentire il bancaggio di 2.000 – 3.000 cordoni anno che rappresenta la quantità minima per giustificare i costi in carico ad una biobanca pagata dai cittadini con le loro tasse.

INTERVENTI LEGISLATIVI AUSPICABILI

Il legislatore naturalmente è intervenuto più volte in aree di competizione tra pubblico e privato a tutela della salute pubblica e delle regole del mercato ad esempio con la disciplina dei brevetti, con le regole di certificazione della GLP e di accreditamento, imponendo prezzi controllati per farmaci in diverse aree del mondo, autorizzando ad hoc farmaci generici anche prima della scadenza di brevetti, imponendo prezzi a prodotti di aziende private che intervengono nella salute pubblica.

Frequentemente e giustamente gli atti del legislatore sono mossi anche dalle visioni etiche generali della società su quel tema. Per parte nostra riteniamo che le visioni etiche dovrebbero coniugarsi con equilibrio e prudenza con le evidenze scientifiche, salvo accettare opinioni soggettive in campi dove invece la salute pubblica dipende da conoscenze e applicazioni prettamente tecnico scientifiche.

Al 31 dicembre 2010, al meglio delle nostre conoscenze, esistono in Italia 27 provider che operano sul territorio nazionale per la conservazione autologa. Queste sono suddivisibili in tre tipologie una delle quali davvero atipica nel rapporto pubblico-privato in sanità

A) Alcune di queste rappresentano direttamente Banche estere, che, in quanto autorizzate dagli Stati esteri, sottoscrivono un contratto direttamente con la paziente.

B) Esistono poi provider che pure costituiti come Società di servizi sanitari italianI fanno sottoscrivere alla paziente un contratto diretto con la Banca operante presso uno Stato estero europeo.

C) Vi è poi una terza fattispecie, un mondo di provider che agiscono come intermediari sanitari non già come mandatari italiani di Banche riconosciute da Stati esteri europei, ma in quanto procacciatori di contratti di conservazione presso le suddette banche e che direttamente sottoscrivono contratti di conservazione con le pazienti senza naturalmente essere in grado di rispondere dei profili di responsabilità pattuiti, trattandosi di Società a Responsabilità Limitata con capitale sociale minimo la cui affidabilità e solvibilità nel tempo e assolutamente volatile e non perseguibile.

FONTI LEGISLATIVE DI RIFERIMENTO PER GLI INTERVENTI REGOLATORI POSSIBILI

DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO D'EUROPA del 31 marzo 2004 *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.*

In particolare la legge all'articolo 6 definisce:
Articolo 6
Accreditamento, designazione, autorizzazione o rilascio di licenza per gli istituti dei tessuti e per i procedimenti di preparazione dei tessuti e delle cellule

In quanto doveri in carico agli stati membri. Lo stato italiano ha recepito la norma del 2004 limitandola a strutture pubbliche (la norma europea non distingue tra pubblico e privato) con il

DECRETO LEGISLATIVO 6 Novembre 2007, n. 191 *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.*

Che ribadisce la limitazione a strutture pubbliche e attribuendo al CNT o al CNS per le rispettive competenze i compiti di accreditamento ed ispettivi previsti dalla legge europea.
Nel 2009 infine è stata emanata una legge che specificamente stabilizza le precedenti e ordinanze relativamente all'ambito specifico del sangue da cordone ombelicale.

DECRETO LEGISLTATIVO 18 novembre 2009.
Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo - dedicato.
Art. 1.
La conservazione del sangue da cordone ombelicale rappresenta un interesse primario per il Servizio sanitario nazionale ed è consentita esclusivamente presso le strutture pubbliche ad essa dedicate.
9. È autorizzata l'esportazione di campioni di sangue da cordone ombelicale per uso personale ai fini della loro conservazione presso banche operanti all'estero secondo quanto previsto dall'ordinanza ministeriale del 26 febbraio 2009.

Infine la ***Conferenza Stato Regioni del 29 aprile 2010*** ha deliberato in merito agli aspetti devolutivi alle regioni delle competenze europee e italiane

Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, previsto dall'articolo 3, comma 1, dell'Ordinanza del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 26 febbraio 2009, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sull'esportazione di campioni di sangue da cordone ombelicale per uso autologo.

Rep. Atti n. 62/csr del 29 aprile 2010

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

Considerato che:

- nelle citate Ordinanze, fermo restando il rilascio da parte del Ministero della salute dell'autorizzazione all'importazione ed esportazione di cellule staminali da sangue cordonale ai fini di trapianto per uso sia autologo che allogenico secondo la normativa vigente, era stata consentita l'esportazione, ai fini di conservazione, di campioni di sangue cordonale autologo, prevedendo le modalità per il rilascio di autorizzazione all'esportazione da parte del Ministero della salute;

Considerati:

- la legge 27 febbraio 2009, n. 14, recante "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 dicembre 2008, n. 207, recante proroga di termini previsti da disposizioni legislative e disposizioni finanziarie urgenti", in particolare l'articolo 35, comma 14;

- l'Ordinanza del 26 febbraio 2009 recante "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale", Gazzetta Ufficiale 10 marzo 2009, n. 57, ed in particolare l'art. 3, che, al comma 1, prevede che l'autorizzazione alla esportazione di campioni di sangue da cordone ombelicale è rilasciata di volta in volta dal regione o dalla provincia autonoma di competenza, sulla base di modalità da definire con Accordo Stato Regioni,

Tenuto conto degli Standard nazionali ed internazionali elaborati da:

IBMDR: Italian Bone Marrow Donor Registry, sportello unico per la ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere;
WMDA: World Marrow Donor Association, associazione internazionale per l'interscambio di cellule staminali per trapianto emopoietico;
FACT-NetCord: Fondazione per l'accreditamento della terapia cellulare e network internazionale delle banche di sangue cordonale;
JACIE: Joint Accreditation Committee ISCT (International Society for Cellular Therapy) e EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation);
EFI: European Federation for Immunogenetics;

SI CONVIENE CHE

1. Il presente accordo si applica esclusivamente al sangue contenuto all'interno del cordone ombelicale e non ad altra tipologia di cellule o tessuto.

2. L'esportazione di campioni di sangue cordonale ad uso personale (autologo) per la conservazione presso banche operanti all'estero è autorizzata dalla Regione o Provincia Autonoma, che, secondo le proprie esigenze organizzative e operative, individuerà la struttura deputata al rilascio della autorizzazione medesima, sulla base di modalità operative omogenee, come riportato a titolo esemplificativo nell'Allegato 1 - diagramma di flusso.

3. La struttura deputata al rilascio della autorizzazione medesima consegna ai diretti interessati il modulo di richiesta di cui all'Allegato 2, il modulo informativo per il counselling (sulla raccolta e conservazione del sangue cordonale) di cui all'Allegato 3 e il materiale informativo prodotto dal



OGGETTI DELL'ACCORDO STATO REGIONI E CRITICITA' ATTUALI NELLE APPLICAZIONI LEGISLATIVE DEI SSR

Gli elementi qualificanti di queste fonti legislative e sono:

1° l'autorità relativa alle autorizzazioni ad operare delle Banche estere è devoluta alle Regioni[2]

2° il destinatario dei campioni di sangue cordonale è una banca riconosciuta come tale dal paese di appartenenza e autorizzata ad operare in Italia in quanto certificata dal SSR.

3° l'oggetto dell'accordo Stato regioni è il "sangue cordonale"[3]

4° i percorsi informativi sono ben definiti sono così come il controllo sulle procedure interne al presidio e la tariffazione conseguente[4]***.***

---

[2] la struttura competente finale a verificare l'operatore è il presidio ospedaliero presso cui avviene il parto e l'organo competente è la direzione medica di presidio, in assenza di criteri certi stabiliti dalla Regioni la singola Azienda Ospedaliera poco può fare per verificare la rispondenza tra legislazione e singolo contratto. ***Non è infrequente quindi che siano accettati dalla Direzioni Mediche delle Aziende ospedaliere contratti stipulati dalle pazienti con soggetti che non rappresentano le Banche presso cui viene poi esportato il sangue cordonale prelevato presso le strutture pubbliche***

[3] non è prevista quindi la esportazione di altri tessuti se non ovviamente all'interno di protocolli di ricerca che rientrano tuttavia in percorsi altrimenti normati e che in nessun caso possono essere oggetto di vendita a terza da parte dei ricercatori (leggi pezzi di cordone, leggi cellule del liquido amniotico etc.) ***operano sul territorio nazionale aziende che espongono contrattualmente alle pazienti costi che verranno sostenuti per procedure di ricerca (cellule cordonali, mesenchima delle membrane, cellule amniotiche) in totale deroga alle norme EMEA, oltre che al buon senso che vieta la vendita in concorso con strutture pubbliche di presunti rimedi miracolosi per la salute del cittadino.***

[4] ***a differenza di quanto previsto dalle leggi e a differenza di qualunque altra forma pubblicitaria per presidi sanitari (pannolini, biberon etc) i siti web e le schede informative che pubblicizzano spesso miracolose proprietà delle cellule staminali non devono rispondere ad alcuna authority***

4° PROPOSTE

1) DOVERI CERTIFICATIVI VERSO LE BANCHE RICONOSCIUTE DA STATI ESTERI.

Le regioni cui sono devolute queste competenze dovrebbero chiedere alle banche interessate ad operare sul proprio territorio la richiesta di accreditamento. L'accreditamento consiste nel sottoporre alla DGS

1. la documentazione della autorizzazione dello Stato estero presso cui opera la banca
2. le procedure operative e i rispettivi criteri di accreditamento
3. la disponibilità a sostenere a proprie spese visite ispettive di garanzia
4. la disponibilità a coprire i costi di verifica certificativa per i quali la Regione farà eventualmente riferimento a CNT o CNS

2) SOGGETTI AUTORIZZATI A CONTRARRE RAPPORTI COMMERCIALI SPECIFICI SULLA ESPORTAZIONE DI SANGUE CORDONALE "PRESSO BANCHE RICONOSCIUTE DA STATI ESTERI.." CON LE PAZIENTI ATTRAVERSO IL CONCORSO DI ISTITUTI DI CURA PUBBLICI E PRIVATI ACCREDITATI DELLE REGIONI ITALIANE.

I soggetti che a pieno titolo possono stipulare contratti con pazienti che eseguono procedure certificate e accettate all'interno di strutture pubbliche sono solo e solamente Banche certificate da stati esteri e accreditate presso le Regioni in cui avviene la loro attività di raccolta. Questo può avvenire

1. **direttamente attraverso agenti della banca stessa**
2. **attraverso società all'uopo costituite che presentano alla Banca le pazienti che intendono sottoscrivere con la Banca stessa contratti di conservazione autologa e quindi di esportazione del sangue cordonale al parto raccolto in Presidio ospedaliero pubblico o privato accreditato**.

- Nel caso di cui al comma I° la paziente sottoscrive un solo contratto che è contestualmente un "quality agreement " che include quindi tutto quanto previsto dall'accordo stato regioni in merito al consenso, alla certificazione dei marcatori emato-sierologici, la quantità di tessuto impiegabile a scopi terapeutici, le procedure di GLP, la disponibilità e la durata della disponibilità del tessuto conservato, l'informazione rispetto alle quantità e caratteri delle cellule staminali estratte e conservate e quant'altro gli enti certificatori via via richiederanno in questo ambito in rapida evoluzione.

- Nel caso di cui al comma II° la paziente dovrà sottoscrivere comunque un contratto con la Banca verso cui esporta il sangue cordonale (quality agreement), e uno relativo alle competenze della intermediazione della società che la presenta alla Banca. Il contratto potrà essere unico ma in

ogni caso il soggetto che stipula con la paziente il contratto di preparazione e conservazione stesso non può che essere la Banca. La Banca deve informare sugli standard di qualità del campione ricevuto e sulle quantità e qualità delle cellule staminali conservate.

- **In assenza di queste procedure certificative si può immaginare come a fronte di un danno di salute emergente da un mancato rispetto del contratto di conservazione o dal mancato rispetto delle norme di GLP (quality agreement specifico) il cittadino possa citare in giudizio l'Azienda Ospedaliera con il cui concorso l'Azienda che ha sottoscritto il contratto contrario alle norme generali vigenti**
-

3) IL TIPO DI TESSUTI OGGETTO DELLE LEGGI CHE NORMANO QUESTA PARTICOLARE FATTISPECIE DI CELLULE STAMINALI

- In merito a questa criticità le Regioni dovrebbero sancire in modo inequivocabile il fatto che oggetto della conservazione autologa e della esportazione non può che essere il sangue cordonale. Ogni altro tessuto deve essere oggetto di protocolli di ricerca ad hoc e come tale, tessuto umano raccolto a scopi sperimentali, non oggetto di compravendita . A margine di questo punto si rende evidente come una simile garanzia verso il cittadino deve essere estesa a tutte le fattispecie di compravendita di tessuti umani sia che avvengono in strutture pubbliche o private accreditate o private. **Non deve essere ammessa la compravendita di tessuti umani al di fuori delle procedure di ricerca altrimenti normate dall'EMEA e accolte dallo stato italiano nel 2004.**

4° CERTIFICAZIONE DEI SITI E DELLA INFORMAZIONE PUBLICITARIA.

Come per l'authority per la pubblicità aziende e organi certificatori devono delegare ad una authority il controllo della veridicità scientifica delle informazioni utilizzando per questo gli stessi criteri adottati per i consensi informati e comunque con una netta distinzione tra le applicazioni terapeutiche attualmente possibili le potenziali applicazioni future per le quali esistono e sono pubblicati i risultati di studi di fase Uno e Due dalle mere speculazioni su scenari futuri non prevedibili oggi in alcun modo se non nella sfera della fantamedicina, facendo riferimento innanzi tutto alla tabella pubblicata in allegato n° 1 al decreto legge del 18 novembre 2009,

*31-12-2009 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. **303***
ALLEGATO 1

Indicazioni cliniche per le quali è consolidato l'uso per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con comprovata documentazione di efficacia, per le quali è opportuna la raccolta dedicata di sangue cordonale

Leucemie e linfomi
Leucemia linfoblastica acuta Leucemia mieloide acuta Leucemia acuta bifenotipica Leucemia acuta indifferenziata Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto Linfoma di Hodgkin
Linfomi non-Hodgkin Leucemia linfatica cronica Leucemia prolinfocitica
Disordini mielodisplastici/mieloproliferativi
Sindromi mielodisplastiche, includenti: Anemia refrattaria (AR) Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA) Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB) Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-t)

Leucemia mielomonocitica cronica Leucemia mielomonocitica giovanile Citopenia refrattaria
Leucemia mieloide cronica Philadelphia positiva Mielofibrosi idiopatica Policitemia vera Trombocitemia essenziale
Disordini della plasmacellula
Mieloma multiplo Leucemia plasmacellulare Macroglobulinemia di Waldenstrom Amiloidosi
Insufficienze midollari mono/plurilineari
Anemia aplastica acquisita Anemia di Fanconi Discheratosi congenita Emoglobinuria parossistica notturna Anemia di Blackfan-Diamond Anemia diseritropoietica congenita Aplasia pura della serie eritroide acquisita Porpora amegacariocitica congenita (da mutazione del gene del recettore per la trombopoietina) Disordini congeniti delle pistrine (malattia di Bernard-Soullier, tromboastenia di Glanzmann) Agranulocitosi congenita (sindrome di Kostmann) Sindrome di Shwachman-Diamond
Emoglobinopatie
Beta Thalassemia Anemia a cellule falciformi Selezionati casi di deficit di piruvato-kinasi con dipendenza trasfusionale
Istiocitosi
Linfoistiocitosi emofagocitica familiare Sindrome di Griscelli Sindrome di Chediak-Higashi Istiocitosi a cellule di Langerhans (Istiocitosi X)
Disordini congeniti del sistema immunitario
Malattia granulomatosa cronica Deficit delle proteine di adesione leucocitaria Immunodeficienze combinate gravi (SCID), includenti:
Deficit di adenosin-deaminasi Difetto delle molecole HLA di classe I e II Difetto di Zap70 Sindrome di Omenn Deficit di purin-nucleoside-fosforilasi Disgenesia reticolare Difetto della catena gamma comune a multiple citochine Difetto di JAK3
Sindrome da iper-IgM Sindrome di Wiskott-Aldrich Sindrome linfoproliferativa X-linked (Sindrome dei Duncan o Sindrome di Purtillo) Ipoplasia cartilagine-capillizio Sindrome di DiGeorge Sindrome IPEX (immunodeficienza Leucodistrofia metacromatica Mucolipidosi II (I-cell disease) Lipofuscinosi ceroido neuronale (malattia di Batten) Malattia di Sandhoff Osteopetrosi
Osteogenesis imperfecta Altri disordini ereditari
Porfiria eritropoietica congenita (malattia di Gunther)
Altre neoplasie
Sarcoma di Ewing Neuroblastoma Carcinoma a cellule chiare del rene Rabdomiosarcoma
Altre indicazioni
Sindrome di Evans Sindrome linfoproliferative autoimmune (da difetto di FAS, FAS-L, Caspasi) Sclerosi sistemica progressiva Neoplasie in età pediatrica trattate con chemio/radioterapia (per aumentato rischio di sviluppo di s. mielodisplastiche e leucemie acute secondarie).
09A15290 *con poliendocrinopatia, enteropatia, X-linked)*
Errori congeniti del metabolismo
Sindrome di Hurler (MPS-IH) Sindrome di Scheie (MPS-IS) Sindrome di Maroteaux-Lamy (MPS-VI) Sindrome di Sly (MPS-VII) Adrenoleucodistrofia Fucosidosi Malattia di Gaucher Malattia di Krabbe Mannosidosi

5° CONCLUSIONI

Le argomentazioni sulla raccolta autologa sono essenzialmente quindi sintetizzabili nei seguenti punti:

I. la probabilità di utilizzo da parte del bambino (autologo) e dei suoi famigliari (allogenico familiare) in relazione alle patologie per le quali viene usato il sangue cordonale ha oggi una possibilità di uno a dieci rispetto all'impiego allogenico non familiare ottenibile da staminali da donazione eterologa. **Queste evidenze sono ben lontane dalla soglia delle efficienza pure in un ambito ad alti costi terapeutici come**

l'oncologia e l'oncologia pediatrica. La scelta di impiegare risorse a questo scopo non può che essere in carico al privato.

II. le prospettive di utilizzo in oncologia o in medicina rigenerativa sono ad oggi o in fase di iniziale sperimentazione o del tutto ipotetiche.

III. Vi è la necessità nel nostro paese di un serio riordino delle Banche Pubbliche di conservazione delle cellule staminali cordonali e di una **focalizzazione degli investimenti nelle banche pubbliche assieme ad una loro riduzione numerica, orientata a formare un network che operi secondo i requisiti della Good Laboratory Practice a costi sostenibili per il cittadino**.

IV. Vi è la necessità di una rapido adeguamento dei SSR alle norme europee italiane e quelle definite dalla Conferenza Stato Regioni nella devoluzione a queste dei compiti specifici in merito alla conservazione autologa, in particolare in relazione ai **soggetti intitolati a sottoscrivere contratti con pazienti italiane e ad ottenere sangue cordonale con il concorso di strutture pubbliche.**

V. Vi è la necessità di **regolare la informazione irrealistica fornita da molte banche private** attraverso una authority sul modello di quella operante per altre aree pubblicitarie

VI. Le nostre Società Scientifiche richiedono agli operatori sanitari italiani di fornire sempre alle pazienti le informazioni sopra riportate e disponibili sui siti delle Società Scientifiche.

VII. Gli operatori sanitari delle Società Scientifiche, quando impegnati in raccolta autologa, dichiarino in un documento scritto che "non hanno," oppure "hanno" interessi, scientifici e/o commerciali, con banche straniere o con Società che tengono i rapporti con banche straniere.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghof U, Cassani B, Luciano C et al. New Engl J Med, 360 447 -58

ACOG committee opinion number 399, February 2008: umbilical cord blood banking. Committee on Obstetric Practice; Committee on Genetics. Obstet Gynecol. 2008; Feb,111(2 Pt 1):475-7.

Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A.. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. Best Pract Res Clin Haematol. 2010 Jun;23(2):291-303

Armoson BA Maternal/Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. J Obstet Gynaecol Can. 2005; Mar;27(3):263-90

ASBMT Committee Report: Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. Biology of Blood and Marrow Transplantation Volume 14, Issue 3: 356, 2008

Conferenza Stato Regioni Del 29 Aprile 2010

DECRETO LEGISLATIVO 6 Novembre 2007, n. 191 DEL PARLAMENTO ITALIANO

DECRETO LEGISLATIVO 18 novembre 2009 DEL PARLAMENTO ITALIANO

DIRETTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO D'EUROPA del 31 marzo 2004

Edozien LC, NHS maternity units should not encourage commercial banking of umbilical cord blood. BMJ. 2006; 14; 333(7572): 801–804.

European Group on Ethics in Science and New Technologies. ETHICAL ASPECTS OF UMBILICAL CORD BLOOD BANKING. Strasbourg: European Commission, 2004.

Gratwohl A et al, for Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE). European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE).“The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products” . Bone Marrow Transplant. 41(8):687, 2008

Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M. Haematopoietic cell transplantation: a global perspective. JAMA 2010; 3030:1671-24.)

Harris DT . Non-haematological uses of cord blood stem cells. Br J Haematol. 2009; 147(2):177-84

Hyani A, Lampeter E, Viswanatha D, MorganD , De,Salvi SN. First Report of Autologous Cord bood Transplantation in the Treatment of a Child With Leukemia. Pediatrics .2007; 119:.296-300

Kaimal AJ, Smith CC, LarosJr RK, Caughey AB, Cheng YW. Cost effectiveness of Private Umbilical Cord Blood Banking. Obstet Gynecol. 2009;114 : 848–55

Klingebiel T. Was Hoffnung kosten darf: Ist die Einlagerung von autologem Nabelschnurblut nötig und sinnvoll?The Price of Hope: Is Autologous Cord Blood Storage Necessary and Useful? Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(50): 829-3

Marville L, Haye I, MarvilleTorre R, Katz G .Quel statut pou les banques de sang de cordon ombilical? Whichlegalstatusforthecordbloodbanks? Médecine&Droit. 2010;(2010)81–85

Nietfeld jj, Pasquini MC, Logan BR, VerterF, Horowitz MU. Liftime Probabilities of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the U.S. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14:316-322

Pasquini MC, Brent R, Logan BL, Verter F , Horowitz MM , Nietfeld JJ.The Likelihood of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) in the United States: Implications for Umbilical Cord Blood Storage. Blood .2005; 106: 1330

Roberts DE.Umbilical cord blood banking: public good or private benefit? MJA. 2008; 189 (10): 599-600

Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A et al Haematopoietic cell transplantation with autologgous cord blood in patients with severe aplastic anemia: an opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking private use. Pediatr Blood Cancer 2011 March 2)

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. UMBILICAL CORD BLOOD BANKING. SAC OPINION PAPER 2.. London RCOG, 2006

Samuel GNl, Kerridge I H, A O'Brien TA. Umbilical cord blood banking: public good or private benefit?. MJA .2008; 188 (9): 533-53

Sullivan MJ. "Banking on cord blo-od stem cells" . Nat Rev Cancer;8(7) :555, 2008.

Thomas ED, et al.:" Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy" . New Engl J Med, 257: 491,1957.

Zhao Y, Mazzone T. Human cord blood stem cells and the journey to a cure for type 1 diabetes. Autoimmun Rev. 2010 Dec;10(2):103-7

Thornley L, Eapen M, Sung,.LSJ, Davies SM, Steven J. Private Cord Blood Bankin Experiences and Views of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation Physicians. Pediatrics. 2009;123;1011-1017

Troeger C, Hösli I, Holzgreve W. Cord blood for allogeneic and autologous banking . European Clinics in Obstetrics and Gynaecology. 1007;3,10: 81-87
Virt G. Bioethische und sozialethische Probleme bei der Verwendung von Geweben aus humanen embryonalen Stammzellen sowie der Aufbewahrung von Stamm-zellen aus dem Nabelschnurblut durch private Firmen zum autologenGebrauch Ethische Überlegungen anlässlich der Verordnung (EG)Nr. 1394/2007 des eurpäischen Parlaments unddes Rates über Arzneimittel für Neuartige Therapien. Bundesgesundheitsbl 2010

ALTRE FONTI BIBLIOGRAFICHE

1) Ljungman P et al., for EuropeanGroup for Blood and Marrow. "Allo-geneic and autologous transplan-tation for haematological diseases,solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe" . Bone Marrow Transplant. 37 (5): 439, 2006
2) Ljungman P et al., for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. "Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009" .
3) Bone Marrow Donors Worldwide. Disponibile a: http://www.bmdw.org/.
4) Rocha V et al. "Transplants of umbelical cord blood or bone marrow from unrelated donors with acute leukemia" . N Engl J Med; 351: 2276, 2004.
5) Eapen M et al. "Outcome of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study" . Lancet 369;

6) Fisk NM, Roberts IAG, Markwald R, Mironov V. Can Routine Commercial Cord Blood Banking Be Scientifically and Ethically Justified? *PLoS Medicine | www.plosmedicine.org 0087 February 2005 | Volume 2 | Issue* 1974, 2007.
7) Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191."Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualita' e di si- curezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessute cellule umani". Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007 Suppl. Ordinario n.228.
8) Tyndall A, Gratwohl A. "Hemopoietic blood and marrow transplant in the treatment of severe autoimmune disease" . Curr Opin Hematol.;4(6):390, 1997.
9) Muraro PA, Cassiani Ingoni R, Mar-tin R. "Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status and future challenges" . Curr Opin Neurol; 16(3):299, 2003.
10) Standard IBMDR. Disponibili a:http://www.ibmdr.galliera.it/.
11) Ferreira E et al. "Autologous cord blood transplatation" . Bone Marrow Transplantation 24:1041, 1999.
12) Fruchtman SM et al.. "The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation" . Biol. Blood Marrow Transplantation 10(11):741,2004
13) Hayani A et al. "First report of autologous cord blood transplantaion in threatment of a child with eukemia" . Pediatrics 119:296, 2007.
14) Haller MJ, et al. ".Autologous umbi-ical cord blood infusion for type 1 diabetes" . Exp Hematol, 36 (6):710, 2008.
15) "Cord Blood for Neonatal Hypoxic -Ischemic Encephalopathy" Duke University, Protocollo clinic: NCT00593242, disponibile suwww.clinicaltrails.gov .
16) Johnson FL. "Placental blood transplantation and autologous bankimg – caveat emptor" J Pediatr Hematol Oncol, 19: 183, 1997 .
17) Annas GJ. "Waste and longing -the legal status of placental blood banking" . N Engl J Med, 340: 1521,1999.
18) Kline RM. "Whose blood is it, anyway?"Sci Am, 284: 42, 2001.
19) Spurr EE et al.: "Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftmen potential after extended (5-14 years) cryostorage" . Cryobiology, Jun; 44 (3):210, 2002.
20) Krause D.S. et al: "Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone-marrow derived stem cell" Cell, 105: 369, 2001.
21) Kørbling M, Estrov ZN. "Adult stemcells for tissue repair - a new therapeutic concept?" . Engl J Med. 7; 349 (6) :570, 2003.
22) Oh IH, Kim DW. "Three-dimensional approach to stem cell therapy" .J Korean Med Sci.;17(2):151, Review, 2002.
23) Tögel F,Westenfelder C. "Adult bone marrow-derived stem cells for organ regeneration and repair" . Dev Dyn.; 236 (12) :3321, Review, 2007.
28) Armson BA; Maternal/Fetal Medi-cine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. J Obstet Gynaecol Can.; 27 (3) :263, 2005.
29) Comité consultatif national d' Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. AVIS N°74 (2002) Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilsation autologue ou de recherché.
30) Groupe europeenne d'ethique des sciences et des nouvelles technologies aupres de la commission europeenne: Les aspects ethiques des banques de sang ombelical. Disponibile a: http://ec.europa.eu/european group ethics/docs/avis19 fr.pdf
31) American Society for Blood and Marrow Transplantation. Should You Store Your Baby's Umbilical Cord Blood? Disponibile a:http://www.asbmt.org/guide_for_parents

32) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Revises Opinion on Cord Blood Banking. Disponibile a: http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr02-01-08-2.cfm
33) American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy/Immunology. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation. Pediatrics;119 (1) :165, 2007
34) Marie-Thérèse Hermange: Rapport d'information fait au nom de la com- 34) Marie Thérèse Hermange: Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales (1)) sur le potentiel thérapeutique des cellules souches extraites du sang de cordon ombilical. Annexe au procès-verbal de la séance du 4 novembre 2008. Disponibile a: http://www.senat.fr/rap/r08-079/r08-0791
36) American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy/Immunology. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation, 2007 .
37) Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla raccolta e la conservazione di cellule staminali derivate da cordone ombelicale. 2007.
38) Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la vie et de la Santé CCNE. Avis 74 - Les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilization autologue ou en recherché, 2002.
39) European Council. Recommendation Rec(2004)8 of the Committee of Ministers to member states on research on autologous cord blood banks, 2004.
40) Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission Européenne. Avis 19. Ethical aspect of umbilical cord blood banking, 2004.
41) Netcord. Position statement on cord blood for autologous use, january 2008.
42) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cord blood banking: information for you, 2006.
43) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Umbilical cord blood banking. Scientific Advisory Committee. Opinion paper 2, 2006.
44) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG statement on the setting up of the Virgin Health Bank, 2007 .
45) Work Group on Cord Blood Banking, American Academy of Pediatrics. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review, 1999.
46) Dietger Niederwieser, MD, Professor of Medicine President of the EBMT, 2006.

Elaborato da:

Prof. Mauro Busacca
Prof. Mario Campogrande
Prof. Antonio Chiantera
Prof. Enrico Maria Ferrazzi