Consiglio Nazionale Federazione Italiana ADOCES
Roma, 23 Giugno 2018

Relazione del Presidente, Prof. Licinio Contu

Cari amici,
Son passati 9 mesi dal nostro ultimo incontro del 28-30 Settembre 2017, a Cagliari, in occasione della celebrazione del trentennale della fondazione dell'A.D.M.O. e del primo Registro Donatori di Midollo Osseo in Sardegna.
Al termine di quell'evento, a parte i numerosi e importanti progressi conseguiti negli ultimi anni, e illustrati dai maggiori esperti italiani, nella terapia delle emopatie maligne, sia con l'introduzione di nuovi farmaci altamente specifici ed attivi verso le cellule neoplastiche, sia con l'adozione di procedure trapiantologiche innovative, più sicure ed efficaci, è apparso a tutti evidente, ancora una volta, che il sistema nazionale costruito per dare ai malati risposte efficaci e sostenibili, sotto forma di donazioni e trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE), continuava a trascinarsi in una serie di problemi cronici senza apparente via d'uscita, già emersi e discussi da qualche anno in diversi eventi promossi dalla Federazione Italiana ADOCES. I più gravi erano i seguenti:

A. I Problemi aperti

1) Il Registro Italiano Donatori di CSE (IBMDR) continuava a essere del tutto insufficiente sia sul piano qualitativo che quantitativo: appena 110.000 donatori tipizzati ad alta risoluzione (HR) per i loci HLA-A,B,C e DRB1, con metodiche superate, e altri 280.000 donatori mal tipizzati e praticamente inutili. In conseguenza di ciò, l'80% circa dei trapianti allogenici non familiari eseguiti in Italia continuava ad essere realizzato, dal 2008, con donatori di altri Paesi, protraendo una grave e costosa dipendenza dall'estero, valutata in 12 milioni di € all'anno (circa 100 milioni di € dal 2008), che nessuno sembra potere o voler risolvere.

2) L'inventario nazionale di unità di SCO pronte per l'uso, nelle 18 Banche italiane, ha continuato a crescere, anno per anno, superando le 35 mila unità a Settembre 2018, nonostante l'adozione di criteri via via più restrittivi sulla quota minima di TNC richiesta per il bancaggio ($\geq 100x10^7$, fino al 2010, $\geq 150x10^7$ dal 2011, e $\geq 160x10^7$ dal 2016). Ma l'impiego di SCO nei trapianti allogenici segnava un' ulteriore progressiva diminuzione con 29 trapianti, a fine 2016 (erano 126 nel 2008, 93 nel 2012 e 40 nel 2014), di cui 25 da Banche estere e appena 4 da Banche Italiane: un abbandono progressivo e apparentemente irreversibile del SCO come fonte alternativa di trapianto di CSE.

3) Il trapianto aploidentico, al quale è stato impropriamente attribuito il crollo del trapianto di SCO, era un altro dei problemi cronici del nostro sistema che si protraeva da molti anni. Nel 2016, i trapianti aploidentici avevano superato la quota di 480, contro 778 trapianti allogenici non familiari totali (509 da sangue periferico, 240 da midollo osseo e 29 da SCO). Si trattava del 38% di tutti i trapianti allogenici esclusi quelli da familiare HLA identico. Questo da solo, se da un lato ha sancito il successo strepitoso e sorprendente di questo tipo di trapianto,dall'altro era la prova che il ricorso al trapianto aploidentico era andato molto oltre quello di un trapianto alternativo indicato per i pazienti privi di un donatore idoneo, sia tra i familiari che nei Registri. A conferma di ciò, il fatto

che negli altri Paesi Europei il trapianto aploidentico rappresentava il 10% circa dei trapianti allogenici, esclusi quelli familiari HLA identici. Dovevamo constatare che nonostante alcune dichiarazioni ufficiali tese a regolamentarlo, il trapianto aploidentico era diventato un trapianto "ad libitum", fattibile da tutti, senza alcuna regola di accreditamento specifico dell'unità di trapianto, né di verifica preliminare dell'avvenuta ricerca, senza esito, di un donatore HLA identico al di fuori della famiglia, oltre che tra i familiari; né di una valutazione esperta della reale indicazione al trapianto e, in particolare al trapianto aploidentico, e senza l'obbligo di segnalare a qualcuno l'avvenuto trapianto; né di riferire dati trasparenti sul paziente, sul donatore, sulle modalità del trapianto, sul suo andamento a breve e a lungo termine, e sul suo esito.
La Prof.ssa Bonifazi ha precisato in proposito che diversi trapianti aplo non vengono comunicati a IBMDR, ma che a Gennaio 2018 sarà resa obbligatoria la registrazione a IBMDR del trapianto aplo programmato, senza la quale il trapianto non sarà contato per l'accreditamento. Intanto è mancata qualunque informazione statisticamente significativa sui risultati di questa procedura e, alla fine del 2017, il GITMO non era in grado di fornire dati precisi di comparazione del trapianto aploidentico con gli altri trapianti allogenici tradizionali. In modo generico, senza alcuna validità statistica, era stato affermato che il trapianto aplo dava risultati sovrapponibili a quelli dei donatori del Registro HLA compatibili. Il Prof. Ciceri ha dichiarato tuttavia che il trapianto MUD rimane la prima scelta dopo quello da fratello HLA identico, e che il trapianto MUD 10/10 identico dà risultati migliori dell'aplo che però è sovrapponibile a quello MUD 8-9/10 identico. Il Dr. Nanni Costa ha precisato che è quasi pronto un decreto sui requisiti minimi dei CT, sui criteri di accreditamento e sulla revisione dei CT.

4) Il Costo delle tipizzazioni HLA. Non solo la qualità delle tipizzazioni HLA eseguite in Italia per trapianto di CSE è, come già detto al punto 1), insufficiente, ma i costi sono scandalosamente più alti di quelli praticati in altri Pesi europei, specialmente in quelli che utilizzano le tecniche di tipizzazione basate sulla "Next-Generation Sequencing", in assoluto quelle più precise, performanti, rapide e meno costose. Da anni, chiediamo in tutte le occasioni e nelle sedi competenti di affrontare e risolvere questo problema nell'unica maniera possibile: affidare a 3-4 laboratori italiani in grado di fare le tipizzazioni HLA con la tecnica NGS, il compito di eseguire tutte le tipizzazioni dei donatori da iscrivere nel Registro IBMDR. In 10-12 anni circa il Registro Italiano potrebbe avere un inventario di 550 mila donatori tutti tipizzati per i loci A,B,C,DRB1, DQB1 e DPB1, al massimo grado di risoluzione, ad un costo di circa 70 € ciascuno.
A Settembre 2017 avevamo constatato che purtroppo c'erano ancora ufficialmente in Italia 76 laboratori HLA (il 70% in Centri trasfusionali), 41 dei quali accreditati per la tipizzazione a scopo di trapianto di CSE. Questi laboratori continuavano a tipizzare i donatori e i candidati al trapianto con tecniche superate (che comportano il 10-15% circa di errori e di ambiguità nell'assegnazione degli alleli HLA), definite "tecniche molecolari ad alta risoluzione", con le quali si stabilivano e si stabiliscono ancora gli alleli HLA dei soli loci A,B,C, e DRB1, a costi, variabili da una regione ad un'altra, di 300-700 € per tipizzazione. Costi peraltro giustificati dai 700 € pagati da IBMDR per ogni tipizzazione nel programma "riqualificazione", oltre che dal tariffario nazionale relativo alle tipizzazioni HLA, che risale a più di 25 anni fa, che le ditte commerciali hanno interesse a non modificare, e che il Ministero della Salute, per misteriose ragioni, non ha mai voluto aggiornare. Nessuno di questi laboratori aveva manifestato interesse alla tipizzazione HLA mediante NGS, a parte il laboratorio HLA dell'IBMDR e quello del Registro Regionale del CD01 di Cagliari. Quest'ultimo aveva già dato ampia dimostrazione di possedere la tecnologia NGS per la tipizzazione HLA e aveva già manifestato in Commissione CSE la disponibilità a contribuire alla soluzione dei problemi del nostro Registro. Ma l'ipotesi NGS non sembrava in realtà interessare agli Enti decisionali: si poteva tranquillamente continuare a sperperare i soldi pubblici per mantenere in piedi laboratori tecnologicamente arretrati, costruire un Registro qualitativamente e quantitativamente insufficiente, continuare a pagare ai Registri esteri la grande maggioranza dei

donatori per i trapianti, e alimentare ditte commerciali con l'acquisto di kit superati, a prezzi eccessivi.

5) L'Informazione. L'informazione posseduta dalla popolazione, e in particolare dai giovani, sulle cellule staminali emopoietiche, sul loro possibile impiego terapeutico, attraverso il dono solidale e il trapianto allogenico, dopo decine di anni di programmi informativi realizzati dalle istituzioni, dai centri operativi e specialmente dalle Associazioni di volontariato, continuava ad essere insufficiente come livello di diffusione, frammentaria e piuttosto scadente nella qualità, e non raramente erronea. Senza entrare in dettagli che tutti conoscono, basta ricordare quanto è accaduto nel Paese in occasione di appelli per la ricerca di donatori di CSE per singoli pazienti, specialmente se bambini, e quanto contribuiscono alla disinformazione, non solo in tali occasioni, anche organi di stampa, operatori sanitari, personaggio dello spettacolo e, purtroppo, anche qualche spezzone del volontariato. La nostra Federazione ha sottolineato, più volte anche a Cagliari la necessità di adottare nuove strategie di informazione, di comunicazione e di promozione su tutte le problematiche relative alla donazione e al trapianto delle CSE da midollo osseo, da sangue periferico e da sangue cordonale, compresi gli aspetti legislativi, organizzativi, etici ed economici.
Noi abbiamo bisogno di donatori molto ben informati, affidabili, liberi da condizionamenti emotivi o personali, consapevoli del valore etico e civile della loro scelta e disposti a donare le proprie CSE a chiunque ne abbia bisogno nel mondo, a titolo volontario, gratuito e anonimo. La Prof.ssa Bonifazi ha sottolineato, a questo proposito, il grave problema della indisponibilità dei donatori che ha assunto negli ultimi anni proporzioni inammissibili (un donatore su tre è indisponibile all'invio del campione e un donatore su cinque si perde al work-up. E' necessaria una revisione anche dei criteri di formazione degli addetti all'informazione e al reclutamento, sia nelle associazioni che nei CD e nei PR.

6) Il Ruolo delle Associazioni. Un altro problema che a Cagliari è rimasto aperto, senza la dovuta attenzione e che attende da anni dei chiarimenti, anche legislativi, riguarda il ruolo e i compiti delle Associazioni di volontariato impegnate nel settore delle donazioni delle CSE a scopo di trapianto, nonché i loro rapporti con le istituzioni e i Centri operativi. Anche su questo tutto è lasciato a norme generali e alquanto vecchie. Mancano criteri vincolanti di "inclusione ed esclusione" e "regole di ingaggio", non solo per le Associazioni di volontariato. Queste devono svolgere, in primis, attività di informazione sul dono solidale delle CSE a scopo di trapianto. E' un compito delicato che deve tener conto dei rapidi progressi della scienza e della tecnologia. Ma le Associazioni e i gruppi di volontari che si costituiscono, spesso per ragioni emotive e personali, senza alcuna seria conoscenza dei problemi, sono sempre in grado di dare buona, efficace e coerente informazione ? Non bisognerebbe forse fare un adeguata selezione preliminare ? Ma su quali criteri ? O forse, non bisognerebbe predisporre dei corsi preparatori idonei per chi vuole impegnarsi seriamente in tale settore ? Ma chi dovrebbe svolgerli e come ? E' un problema serio lasciato finora al "fai da te". Serio, anche perché quanto detto per l'informazione riguarda allo stesso modo le attività di sensibilizzazione e di promozione del dono solidale delle CSE, e ancora di più di quelle della ricerca e del reclutamento dei volontari che vogliono aderire al Registro nazionale. Vedremo che cosa sarà deciso, in merito a questo problema dal decreto ministeriale sulla convenzione Associazioni-Regioni, in discussione da molti mesi.

Di altri problemi importanti per la nostra Federazione, si parlerà più avanti, come previsto nell'ordine del giorno. Ora vorrei considerare, in ordine cronologico, **le proposte** che sono state avanzate dalla Federazione ADOCES per risolvere, almeno in parte, i problemi sopra esposti, e come tali proposte siano rimaste inascoltate dagli enti decisionali che hanno invece continuato a cercare soluzioni marginali e inefficaci, e ad adottare piccoli provvedimenti migliorativi.

B. Le Proposte e i provvedimenti adottati

1) Proposte sul Sangue Cordonale. Il 27 ottobre 2017 si è presentata a Cagliari la prima occasione ufficiale per avanzare una proposta in merito alle problematiche del dono e dell'impiego clinico del sangue cordonale. Si è trattato di un Convegno con Corso ECM per ostetriche, medici ginecologi e trasfusionisti, sulla donazione e trapianto del sangue del SCO, al quale hanno partecipato anche rappresentanti nazionali.
Come già un anno prima, durante la riunione ufficiale delle banche italiane del sangue cordonale organizzata dal CNS e dal CNT, ho voluto presentare la posizione prevalente nella Federazione Italiana ADOCES sui problemi della donazione e del trapianto del SCO in Italia, e ho messo in discussione, sul piano scientifico, la validità delle ragioni ufficiali che avrebbero causato il calo progressivo dei trapianti di SCO e la diminuzione dell'indice di bancaggio dal 28% circa del 2008 al 5% circa del 2017. Ho evidenziato che i risultati migliori nei trapianti di SCO si ottengono nei casi di identità HLA completa donatore-ricevente 10/10 con una cellularità $\geq$ 1,5-2,0 TNCx10^7/kg, e che, in tali condizioni, aumenti anche importanti della cellularità rimangono senza effetto. Al contrario, nei trapianti mismatch per uno o più alleli HLA, l'esito del trapianto migliora nettamente con l'aumento della cellularità. Ora, le unità di SCO disponibili nelle banche a causa delle dimensioni troppo piccole degli inventari, specie in Italia, sono quasi sempre mismatch. (>95%). Perciò gli ematologi chiedono unità con cellularità molto alte (5,0-10,0x10^7/kg o più) che non si trovano quasi mai per gli adulti e raramente per i bambini, nonostante sia stata aumentata la cellularità richiesta per il bancaggio a non meno di 160 TNCx10^7. E' come "un cane che si morde la coda": Più aumenta la cellularità richiesta per il bancaggio, più diminuisce l'indice di bancaggio e, alla lunga, il numero di unità di SCO in inventario, e quindi la probabilità per i pazienti di trovare unità di SCO HLA identiche. E più cresce la richiesta di alte cellularità, più diminuisce il numero di trapianti di SCO possibili. Il trapianto aploidentico non è la causa del progressivo abbandono del trapianto di SCO. La causa principale è l'insufficienza dell'inventario nazionale. Perciò ho sempre proposto di invertire la rotta. Bisogna aumentare l'inventario di unità di SCO almeno a 150.000 unità, riducendo la cellularità minima richiesta per il bancaggio a 100x10^7TNC, in modo da aumentare la probabilità di trovare unità HLA identiche con cellularità sufficiente. Bisogna inoltre tener conto del fatto che i lavori più recenti hanno dimostrato la possibilità di utilizzare nel trapianto due unità di SCO, in caso di cellularità insufficiente
Come Federazione Italiana ADOCES dobbiamo sostenere questa posizione, che è basata su solidi dati scientifici e dobbiamo chiedere che le istituzioni si muovano in questa direzione. Arrendersi e rinunciare alla promozione del dono del SCO alle banche pubbliche a scopo di trapianto solidale da parte delle Associazioni di volontariato sarebbe un grave errore che pagherebbero i nostri malati.
Alla proposta di aumentare l'inventario nazionale di unità di SCO, che ho avanzato anche nella Commissione nazionale CSE e ribadito in una intervista sul Messaggero di S.Antonio nel dicembre u.s., è stato obiettato che la conservazione del SCO ha già oggi dei costi eccessivi e che un aumento dell'inventario non è perciò praticabile. Si tratta di una obiezione priva di fondamento.
L'orientamento del CNS e del CNT, per risolvere il problema, è di ridurre a 6 le banche che ricevono , processano, conservano e rilasciano le unità di SCO per trapianto (banche Hub). Le altre 12 banche italiane (banche Spoke) forniranno le unità di SCO che ricevono dai Punti-nascita alle banche Hub, e potranno conservare gli inventari che attualmente possiedono, fino ad esaurimento Il prevedibile risultato sarà un incremento della conservazione privata, una diminuzione dell'inventario pubblico e, alla fine, un abbandono definitivo del SCO come fonte di CSE per i trapianti allogenici.

2) Commissione Nazionale CSE. La riunione della Commissione Nazionale CSE svoltasi a Roma il 27 novembre 2017 è stata molto ricca di informazioni e di suggerimenti, ma altrettanto povera di decisioni in grado di migliorare sostanzialmente i problemi della nostra organizzazione. Espongo in sintesi quanto è emerso:

a) Dati internazionali (Dr.ssa N.Sacchi):

- ✓ Donatori adulti di CSE nel mondo > 30 milioni;
- ✓ Trapianti non familiari > 20.000 (stabili quelli da midollo osseo, in aumento quelli da sangue periferico, in calo quelli da SCO;
- ✓ Trapianti di SCO = 3274 nel 2016, di cui più di 1500 in Giappone;
- ✓ La Germania è il maggior fornitore di CSE adulte nel mondo, col 45% delle donazioni di CSE da sangue periferico. Nel 2016 La Germania ha iscritto 820.000 nuovi donatori.

b) Dati Italiani (Dr.ssa N.Sacchi):

- ✓ Numero totale di donatori iscritti in IBMDR = 392.873, di cui 126.000 tipizzati in molecolare ad alta risoluzione per i loci HLA A,B,C, e DRB1;
- ✓ Nuovi iscritti a Novembre 2017 = 16.250;
- ✓ Numero di unità di SCO esposte in IBMDR = 35.289, ma il trend del rilascio è in forte calo sia nell'import (da 28 a 18) che nell' export (da 34 a 27) che nell'uso interno (da 4 a 3);
- ✓ Trapianti non familiari = 778 nel 2016 e 840 nel 2017, ma solo il 20% circa da donatori italiani.

c) Disponibilità finanziaria per nuovi donatori.

Il SSN copre ogni anno il reclutamento di 16.752 donatori con una quota forfettaria di 150 € a donatore per la tipizzazione HLA. Il totale di 16.752 possibili donatori viene suddiviso per regione in base all'attività storica e alla richiesta di ciascuna regione.

Nel 2017, solo 10 regioni hanno utilizzato la quota SSN loro assegnata e 1420 quote sono rimaste inutilizzate. Va tuttavia sottolineato che la quota forfettaria rimborsata dal SSN copre meno della metà del costo reale della tipizzazione HLA di un donatore. Il resto è a carico della Regione. Ciononostante, il CNT ha proposto per il 2018 di coprire con le stesse somme messe a disposizione dal SSN per 16752 donatori, la tipizzazione di 25.000 donatori/anno semplicemente riducendo da 150 € a 90 € la quota forfettaria rimborsata per la tipizzazione HLA di un donatore. E' un vero colpo di genio ! secondo il Dr. Nanni Costa, qualcuno pagherà comunque la differenza. Oppure diminuirà sensibilmente il numero delle tipizzazioni HLA eseguite sulla quota SSN, specie nelle Regioni meno ricche. Anziché risolvere il problema razionalmente, imponendo alle ditte commerciali una revisione del tariffario sulle tipizzazioni HLA e ai laboratori l'aggiornamento delle tecnologie, con l'adozione della NGS, si ricorre a incredibili stratagemmi. Per ora la proposta del CNT non è stata ancora accettata dalla Commissione salute, ed è stato richiesto di modificare i criteri di assegnazione della quota SSN alle regioni.

Ma il Dr. Nanni Costa ha precisato ulteriormente il suo pensiero affermando :"Se le strutture pubbliche italiane non riescono a competere con le tariffe praticate dai laboratori privati esteri per la tipizzazione HLA dei donatori (<50 €) questo compito può essere affidato ad un laboratorio privato all'estero".

Per quanto riguarda il tariffario, la Prof.ssa Miotti, ha riferito che è in fase di approvazione il nuovo tariffario per il typing HLA, e che purtroppo non è stata inserita alcuna distinzione di prezzo per la metodica utilizzata, né una aliquota specifica per la metodologia NGS.

d) Programma di reclutamento e typing per il 2018.

I donatori reclutati e tipizzati nel 2017 sulla quota del SSN sono stati.15.332.

10 regioni hanno utilizzato solo in parte la quota loro assegnata per questo scopo, ma la parte non utilizzata non può essere trasferita alle regioni "virtuose".

Nel 2014 è stato stipulato un accordo tra IBMDR e Histogenetics per la tipizzazione in HR di 10.000 donatori/anno, per 4 anni, grazie a un misterioso benefattore. Alla fine del 2017, cioè dopo 3 anni, i nuovi donatori del registro IBMDR tipizzati in Histogenetics erano 14.744, e altri 809 erano in corso di tipizzazione. Dunque non siamo stati capaci neppure di inviare in America più di 15.553 campioni in 4 anni, e abbiamo perduto l'occasione di avere gratis altre 24.000 tipizzazioni. Ora, l'accordo con Hisotogenetics è finito e, dal 2018, le

tipizzazioni HLA in HR richieste ai laboratori esteri bisognerà pagarle. Ci sono ancora disponibili 70.000 € di fondi ADMO che potranno essere utilizzati per le tipizzazioni. Histogenetics ha fatto un offerta a IBMDR di 20 € a tipizzazione. Dunque per il 2018 si potrebbero fare ancora 3.500 nuovi donatori, che sommati ai 16752 previsti nella quota SSN, porta la previsione per il 2018 ad un totale di 20.252 possibili nuovi donatori. Ma si tratta di una previsione verosimilmente lontana dalla realtà.

e) Progetto di riqualificazione 2018.

La Dr.ssa Sacchi ha riferito che nel 2016 il progetto di riqualificazione ha dato buoni risultati e che molti donatori riqualificati sono giunti alla donazione delle CSE.

Anche per questo progetto, diverse regioni hanno però fatto ricorso a Histogenetics per la tipizzazione HLA. Alla fine del 2017, 2.984 donatori selezionati per la riqualificazione erano stati già tipizzati in Histogenetics e altri 368 donatori erano in corso di tipizzazione. Purtroppo il costo della riqualificazione (tipizzazione HLA A,B,C e DRB1 in HR) è compensato con 700 € a donatore (a differenza del compenso di 150 € a donatore stabilito per i nuovi iscritti !). Per questo il progetto di riqualificazione per il 2018 dovrà essere molto contenuto.

La Prof.ssa Bonifazi ha suggerito di riqualificare i donatori maschi fino a 45 anni e le femmine fino a 35 anni, così da poter riqualificare 1.000-1.500 donatori nel 2018.

f) Altre decisioni

- ✓ **Plerixafor**. L'introduzione del Plerixafor per i donatori di CSE "scarsi mobilizza tori" ha determinato la necessità di una revisione del protocollo di donazione delle CSE da sangue periferico. Con il Plerixafor il tempo di raccolta delle CSE deve essere anticipato alla quarta giornata : uno studio SIDEM ha dimostrato indubbi vantaggi nell'anticipazione della raccolta alla quarta giornata. Ma è importante che la data della raccolta delle CSE venga comunicata con esattezza. Dal 2015, l'anticipazione, rispetto a quanto già programmato, della raccolta delle CSE, ha causato grossi inconvenienti in 35 casi.
- ✓ **Futuro delle banche di SCO**. I risultati del lavoro del tavolo tecnico costituito dal Ministero della Salute (CNT, CNS,IBMDR e i rappresentanti delle regioni Lombardia, Veneto, Toscana, Marche e Campania) per la razionalizzazione della rete delle banche di sangue cordonale hanno portato ad una proposta che sarà esaminata nella prossima Conferenza Stato-Regioni. E' prevista la riduzione delle banche per la processazione ed il bancaggio a scopo di trapianto (Banche Hub) a 6 (una ogni 10 milioni di abitanti). Queste riceveranno le unità di SCO dalle altre 12 banche italiane (Banche Spoke) che rimarranno attive come poli di reclutamento e dovranno coordinare e gestire i punti-nascita afferenti, valutare il volume delle unità raccolte e, se idoneo, inviarle alle banche Hub. Le banche Spoke potranno produrre emocomponenti ad uso non trasfusionale, e manterranno l'inventario fino ad esaurimento. E' una decisione che dovrebbe servire a diminuire le spese di conservazione delle unità di SCO ma che, prevedibilmente ridurrà ulteriormente la donazione pubblica delle SCO e l'inventario nazionale, e per contro favorirà la conservazione privata.
- ✓ **Convenzione Associazioni-Regioni**. La Dr.ssa Lombardini ha riferito che è pronta una bozza di decreto ministeriale sul ruolo delle associazioni di volontariato e sui loro rapporti con le regioni e con i centri operativi. Che il testo esaminato dalle Federazioni ADOCES e ADMO, va bene per ADOCES, che ne sollecita la emanazione, mentre non va bene per ADMO che chiede diverse modifiche. Il testo è stato inviato alle due Federazioni per ulteriori eventuali rilievi.

3) Il Progetto NGS Il 20.01.2018 ho inviato al CNT, come Federazione Italiana ADOCES, un progetto dettagliato per risolvere, in tempi ragionevolmente brevi, i problemi qualitativi, quantitativi, finanziari e di dipendenza dall'estero del Registro IBMDR. Il progetto, concordato con

il Registro regionale e il laboratorio di Tissue Typing del CD01 di Cagliari (Direttore Prof. Carlo Carcassi), nonostante diverse sollecitazioni, non ha mai avuto finora alcuna risposta dal CNT e, che io sappia, non è stato inviato, come io avevo richiesto, a nessun organo competente, per una valutazione. Il progetto è riportato integralmente nel sito della Federazione italiana ADOCES.

Il progetto parte dalla considerazione che, da diversi anni, l'80% circa dei trapianti allogenici non familiari di CSE eseguiti in Italia è stato fatto grazie a donazioni estere, (con un costo per il SSN di circa 12 milioni €/anno.), e appena il 20% con donazioni del Registro IBMDR. Questo è accaduto perché i donatori dei migliori Registri esteri (Germania e Stati Uniti) erano tutti tipizzati per 6 loci HLA (A,B,C,DRB1,DQB1 e DPB1), mediante Next Generation Sequencing, con il massimo grado di risoluzione (8 digits) ed erano 10-20 volte più numerosi di quelli del nostro registro. Questo contava nel 2017 circa 390.000 donatori, in grande maggioranza inutili per i trapianti, in quanto tipizzati con metodiche HLA primordiali, abbandonate da anni. Il nostro registro aveva appena 110-115 mila donatori tipizzati in molecolare ad alta risoluzione, ma solo per 4 loci (HLA A,B,C e DRB1) e con metodiche superate. Tuttavia, in assenza di un donatore estero HLA identico per almeno 9-10 alleli, si è fatto ricorso a donatori con identità HLA 8/8 o meno, reperibili anche nel registro IBMDR. E questo si è verificato nel 20% dei casi, indicando che il registro italiano per essere autosufficiente e competitivo con i migliori registri esteri dovrebbe avere un inventario di almeno 500-600 mila donatori tipizzati a livello allelico per i loci HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 e DPB1, al massimo grado di risoluzione.
Con le misure adottate nel 2014 (accordi con Histogenetics, progetto di riqualificazione di donatori già iscritti, e programma annuale di reclutamento di nuovi donatori con tipizzazione HLA dei loci A,B,C e DRB1 in HR, per un costo di 180 € l'una), occorrerebbero circa 40 anni per avere un registro nazionale di 550 mila donatori e per interrompere la dipendenza dall'estero per i trapianti. Il costo totale sarebbe di 325 milioni di €, di cui 80 milioni per le tipizzazioni HLA dei nuovi donatori e 245 milioni per le donazioni richieste all'estero. Il livello qualitativo dei nostri donatori rimarrebbe comunque inferiore a quello dei migliori registri esteri, tutti tipizzati in NGS per 6 loci HLA, a 8 digits.

Con la realizzazione del progetto ADOCES di 2-3 laboratori NGS che eseguano in totale almeno 36 mila tipizzazioni in NGS sui donatori IBMDR, al costo di circa 70 € ciascuna, in 12 anni circa si potranno ottenere i seguenti risultati:

a) ampliamento del registro IBMDR a 550 mila donatori tutti tipizzati in NGS per i loci HLA A,B,C,DRB1, Dqb1 e DPB1, con il più alto livello di definizione allelica oggi possibile;
b) disponibilità di un Registro nazionale altamente competitivo con i migliori registri del mondo;
c) riduzione annuale media del 6,7% del ricorso a donatori esteri per i trapianti allogenici non familiari, fino all'annullamento totale di tale dipendenza;
d) risparmio di circa 47 milioni di € sulle tipizzazioni HLA eseguite in Italia e di quasi 89 milioni di € sulle somme pagate all'estero per i donatori di CSE, che costituisce un risparmio totale per le casse del SSN di circa 135 milioni di €, pari ad una media di oltre 10 milioni all'anno.
e) mantenimento e sviluppo in Italia di una tecnologia di indagine genetica estremamente avanzata come la NGS, che potrà produrre risultati di grande valore anche in campi diversi dall'analisi dei geni HLA.

4) Riunione Centri donatori-Roma 23.01.2018 La riunione si apre con l'intervento del Prof.Ciceri, coordinatore GITMO-MUD che aggiorna i dati già presentati in Commissione CSE il 27 novembre 2018, come segue:
a) in Italia ci sono 65 Centri trapianto (CT) adulti, 9 CT pediatrici e 15 CT misti, per un totale di 89 CT per MUD allo-familiari;

b) cresce ancora il trapianto aplo, è stabile quello MUD e cala quello di SCO;
c) secondo i dati EBMT, in generale il trapianto aplo e quello MUD danno risultati simili, sia nell'adulto che nel bambino. Ma il trapianto MUD HLA identico 10/10 dà migliori risultati, mentre quello 8-9/10 è sovrapponibile all' aploidentico;
d) il trapianto di SCO rimane un ottima alternativa all'aplo identico, poiché è privo di rischi per il donatore ed è subito disponibile;
e) i donatori giovani e più compatibili sono quelli che danno i migliori risultati.

La Dr.ssa Sacchi prende la parola e fornisce i seguenti dati:
a) nel registro IBMDR ci sono 130 mila donatori tipizzati in HR per HLA A,B,C,DRB1; il trend del rilascio di unità di SCO è ancora in calo; i trapianti MUD nazionali sono stati 778 nel 2016 e 840 nel 2017; Dal 2012 al 2017 la percentuale di coppie donatore/ricevente 8/8 identiche è aumentata in Italia dal 54% al 64%, ma quasi l'80% dei trapianti è stato fatto con donatori esteri;
b) l'indice di iscrizione per regione va dal 26,8 per mille della Sardegna al 25,2 per mille del Veneto al 24,2 per mille dell'Emilia Romagna al 4,7 per mille della Sicilia, al 4,1 per mille del Lazio e al 1,3 per mille della Campania, con una media nazionale del 13,0 per mille;
c) per il programma "Match it now"è stata respinta la richiesta di ADMO Federazione mirante ad anticiparne la data, che viene confermata per il 15-23 settembre.;
d) per il programma di riqualificazione viene ribadito quanto già emerso nella Commissione CSE di novembre.
e) in merito agli appelli alla donazione di CSE verificatisi in alcuni casi di pazienti presuntivamente privi di donatore compatibile (vedi caso Elisa), sono emerse le seguenti criticità:
1) protesta per i limiti di età a 35 anni per il reclutamento dei donatori;
2) cattivo funzionamento e scarsa disponibilità di alcuni PR e CD, che tendono a creare liste di attesa;
3) casi di grave violazione dell'anonimato, con pubblicazione di foto, nomi e cognomi in chiaro;
4) incitamento al reclutamento per vie non ordinarie.
Si è deciso perciò di costituire un apposito comitato "di crisi" che: # deve essere punto di riferimento per la rete nazionale nei casi di problematiche acute; # deve far sempre far riferimento all'IBMDR; # deve intervenire sul territorio nazionale col supporto di CNT e CNS, per adottare una strategia comune di comunicazione e reclutamento.
Il Dr Nanni Costa ha sottolineato la necessità di monitorare la reale operatività dei PR e dei CD. In merito all'evento Elisa ha precisato che, a parte le criticità che ha creato, ha spinto molti giovani ad iscriversi nel registro IBMDR. Il Dr Nanni Costa ha inoltre ringraziato la rete dei CD e dei RR per come hanno saputo rispondere a questi eventi non pianificati, e ha confermato che si sta lavorando al Ministero per definire meglio il ruolo delle Associazioni.

5) Campagna di comunicazione. Un originale contributo in favore della divulgazione delle conoscenze sulla donazione delle CSE a scopo di trapianto e sulla sua promozione è stato fornito dalla Federazione Italiana ADOCES il 29.01.2018 con il lancio della Campagna di comunicazione "Sai cosa sono le CSE e come si donano?", rivolta ai giovani e presentata al CNT, al CNS e all'IBMDR, con allegati un video, delle slide e un'app "Stem Cell Game". Le informazioni vengono date come in un gioco. Il giocatore viene invitato a registrarsi in una pagina dedicata nel sito della Federazione in quanto è previsto un premio a sorte fra tutti coloro che partecipano al gioco e che saranno capaci di produrre l'attestato che si ottiene, solo a fine percorso, e con una percentuale di risposte corrette >7/10. I livelli del gioco sono tre. Al termine di ognuno appare una medaglia che segnala il percorso che è stato completato con successo. Se non si supera un livello si ritorna all'inizio del gioco. Al termine del tre livelli appare l'attestato finale con il punteggio conseguito e i complimenti. L'attestato si può scaricare, stampare e condividere sui social. Sulla app saranno disponibili i link al video, al Registro IBMDR, alla rete e ai recapiti dei CD, oltre che una dispensa di approfondimento sulle CSE. Questo progetto di comunicazione, in base ad un

sondaggio presso alcuni Istituti superiori potrebbe rientrare nei crediti formativi. Gli strumenti formativi prodotti (video, app e slide) a supporto degli incontri promozionali e delle conferenze, saranno diffusi nelle biblioteche scolastiche e universitarie e, tramite uno spot radiofonico, proposti alle emittenti vicine al mondo giovanile, a tutti i giovani.

6) Decreto convenzione Associazioni-Regioni Nel tentativo di regolamentare il ruolo e le funzioni delle Associazioni e delle Federazioni impegnate nella promozione del dono di CSE a fini di trapianto, il CNT ha predisposto alla fine del 2017 una bozza di decreto ministeriale che prevede che le regioni stipulino delle apposite convenzioni con dette associazioni. Dopo alcuni mesi di confronti con le due Federazioni ADOCES e ADMO. e tre versioni diverse del decreto, il CNT ha convocato una call-conference per definire la versione finale del decreto. La Federazione ADMO non si è presentata, facendo di fatto saltare la call, e ha proposto un nuovo tavolo di concertazione per il 13 marzo 2018. La Federazione Italiana ADOCES ha ritenuto il decreto assolutamente valido e ne ha sollecitato una rapida approvazione dal Ministro Lorenzin. Mentre la Federazione ADMO, il cui vero obiettivo era il blocco del decreto, ha proposto ancora una lunga serie di modifiche che ne hanno rinviato la valutazione e l'eventuale approvazione successivamente alle elezioni politiche, e dunque al nuovo Ministro della Salute. Vedremo che cosa accadrà.

7) Pre-iscrizione online su procedura IBMDR. Il Dr. Marciano illustra il sistema di pre-iscrizione online messo a punto da IBMDR e già attivo dai primi di gennaio. Il sistema prevede che:
a) l'interessato all'iscrizione nel Registro Donatori prenda visione della normativa sulla privacy e dei principali requisiti di base di un donatore;
b) che cominci compilando i suoi dati anagrafici;
c) che scelga, o lasci non indicato, il CD che prenderà in carico la sua richiesta di iscrizione;
d) che possa compilare o meno il questionario anamnestico.
La Dr.ssa Vassanelli della Commissione SIMTI precisa che è in corso una revisione del questionario anamnestico per semplificarlo.
Il Dr Marciano aggiunge che questa prima versione delle modalità di pre-iscrizione sarà verificata con i Registri regionali per la sua operatività e che potrà quindi essere migliorata, specie per quanto riguarda la richiesta degli appuntamenti, dei richiami e dei successivi contatti con i potenziali donatori.

8) Standard IBMDR. La Dr.ssa Pollichieni illustra le principali modifiche che saranno introdotte nella prossima edizione degli standard IBMDR.
a) le raccolte autologhe non saranno più considerate per l'accreditamento dei CP-P;
b) sarà inserita la possibilità di pre-iscrizione online per chi vuole diventare donatore
c) saranno meglio definiti i ruoli e le funzioni delle Associazioni e quali interazioni devono avere con gli organi tecnici (CD,PR e RR);
d) Sarà inserita la procedura per la gestione del donatore di PBSC "poco mobilizzante" con il nuovo protocollo Plerixafor;
e) verrà ribadito che, a tutela della privacy, nessuna informazione può essere trasmessa al donatore sul follow-up del paziente;
f) ci sarà una revisione del percorso di comunicazione CD-CP-CT-TE;
g) ci sarà una revisione delle indicazioni all'attivazione della ricerca di donatore con possibile attivazione per pazienti di 66-70 anni affetti da AL, CML, MDS, e NLH.

La Dr.ssa Pollichieni ricorda che è stato istituito un tavolo tecnico per le seguenti tematiche:
a) Gestione degli accessi vascolari nel donatore di CSE da sangue periferico;
b) Revisione del protocollo di gestione donatore non familiare di PBSC (raccolta in IV-V giornata).
Riferisce inoltre che nel primo semestre 2017, la percentuale di indisponibilità dei MUD-IBMDR richiamati al work-up è stata del 19%, mentre il target della WMDA è 5%):

9) Match-it now. Anche per quest'anno è stata rilanciata la settimana nazionale della donazione di CSE "Match it now" che si svolgerà dal 15 al 23 settembre 2018, e che il 15 settembre coinciderà con il "World Marrow Donor Day"promosso in tutto il mondo dalla WMDA. L'evento avrà gli stessi obiettivi e sarà organizzato in modo simile agli anni precedenti, in molte città d'Italia, dai RR, i CDR e i PR e con la partecipazione facoltativa delle Associazioni regionali di volontariato aderenti alle Federazioni ADOCES e ADMO. L'auspicio è quello di migliorare sensibilmente i risultati ottenuti negli anni precedenti, specie in termini di nuove iscrizioni nel Registro IBMDR, poiché finora il contributo di tale evento all'efficienza del Registro IBMDR è stato piuttosto modesto. Va però sottolineato che l'Italia, per l'organizzazione annuale dell'evento match it now è risultata vincitrice del premio WMDD 2017, e che il 26.06.2018 la Dr.ssa N.Sacchi riceverà il premio, per tutto il sistema Italia, a Monaco di Baviera.

10) Requisiti minimi Centri di Trapianto. Il 26.06.2018, Avrà luogo a Roma, presso l'ISS, un incontro della Consulta del CNT, della Sezione trasfusionale, del Comitato tecnico sanitario e della Commissione CSE, per l'approvazione di un documento sui "Requisiti minimi dei Centri di Trapianto di CSE e sulle linee guida per l'accreditamento. La Federazione ADOCES sarà rappresentata dalla Vice-presidente sig.ra Alice Bandiera.