

La Centralizzazione della produzione di emocomponenti: nuove tecnologie vantaggi e criticità'

Dott. Vanda Randi

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Area Metropolitana Bologna –

CRS-RER

Il/La sottoscritto/a, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



Panorama europeo

N. Blood Establishment (BE)	n. Medio di Unità di SI lavorate
<ul style="list-style-type: none"> • Francia : 14 BE  • Olanda : 1 BE  • Inghilterra e Galles del Nord : 1 BE  • Scozia: 2 BE  	<ul style="list-style-type: none"> • 214.000 in Francia • 450.000 in Olanda • 850.000 in Inghilterra e Galles del Nord • 250.000 in Scozia

La maggior parte dei Paesi europei ha scelto di organizzare i propri Sistemi trasfusionali in forma di "agenzie" nazionali deputate a garantire la fornitura di emocomponenti agli ospedali e, in alcuni casi, la gestione anche di altre fasi del processo trasfusionale.



Panorama nazionale



Nel 2015 in Italia erano censiti:

- 288 ST, con 1.111 articolazioni organizzative
- 254 UdR, con 1.183 articolazioni organizzative,

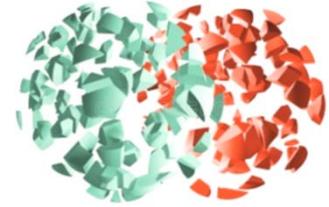


Rapporto ISTISAN 16/38
Attività del Sistema Trasfusionale Italiano (2015)

Unitarietà del processo trasfusionale (processo vein-to-vein): elemento qualificante e peculiare del sistema italiano, possibilità di governare, in via diretta e in modo facilitato, l'appropriatezza della medicina trasfusionale



Panorama nazionale

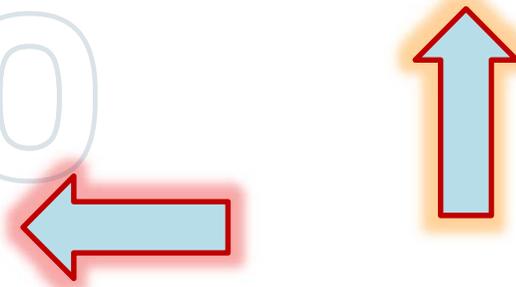


- frammentazione delle attività
- necessità di conformare il sistema trasfusionale italiano alle normative europee:
 - Direttiva 2002/98/CE, (direttiva madre) impone di autorizzare/accreditare i BE sulla base della rispondenza a requisiti tecnici e organizzativi, delineati dalle direttive tecniche e dalle buone pratiche (Good practices)
 - DECRETO LEGISLATIVO 19 marzo 2018 , n. 19: Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE (recepita con D.Lgs 9 novembre 2007, n 208, per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali)
 - Linee direttrici di buone prassi : (Good Practice Guidelines - GPGs), elaborate congiuntamente dalla Commissione europea e dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali e dell'assistenza sanitaria (EDQM) del Consiglio d'Europa nel novembre 2016 e pubblicate dal Consiglio d'Europa nella Guida alla preparazione, uso e garanzia di qualità degli emocomponenti - 19ª edizione 2017
 - Principi e orientamenti delle buone prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP) di cui all'articolo 47, primo comma, della direttiva 2001/83/CE, per quanto di pertinenza dei servizi trasfusionali, incluso il plasma come materia prima per la produzione di medicinali plasmaderivati

Normativa di riferimento



- Linee Guida (LG) per l'accreditamento dei ST e delle UdR emanate dal Centro Nazionale Sangue (CNS)
 - approvate dalla Conferenza Stato- Regioni (CSR) il 25 luglio 2012 (Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 26 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: «Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti». (Rep.atti n.149/CSR).
- Prevedono standard minimi di :
 - **40.000** unità per la lavorazione /trattamento
 - **70.000-100.000** per i test di qualificazione biologica delle donazioni.



GUIDA EDQM 19° edition 2017

2. Personnel and organisation

2.3.1 a 'Responsible Person' following Article 9 of Directive 2002/98/EC;

2.3.2. a processing manager, responsible for all processing activities;

2.3.3. a quality control manager, responsible for all quality control activities;

2.3.4. a quality assurance manager, responsible for ensuring that there are appropriate quality systems and protocols in place for the safe and secure release of all materials, equipment, reagents and blood and blood components;

2.3.5. a physician with the responsibility for ensuring the safety of donors and a physician or pharmacist with responsibility for the safety of the distributed blood components



Standard SIMTI organizzazione

- La Direzione della ST individua le figure chiave all'interno della Struttura:
 - La persona responsabile della ST
 - Un responsabile della funzione di garanzia della qualità
 - Un responsabile della produzione degli emocomponenti, qualora la ST svolga questa attività
 - Un responsabile del controllo qualità
 - Un referente per l'emovigilanza
 - Un responsabile per la gestione dei richiami di prodotto, degli incidenti, delle reazioni indesiderate gravi e dei *near miss*



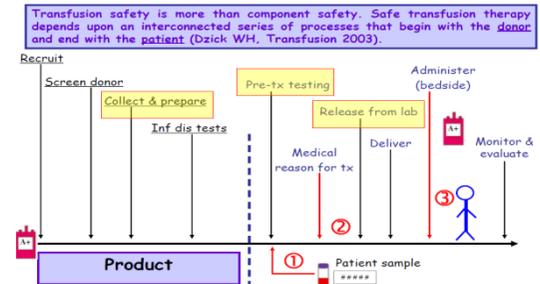
Processo trasfusionale

tre aree principali:

- la raccolta del sangue donato in modo anonimo, gratuito e volontario;
- la validazione biologica e la lavorazione delle unità di emocomponenti donate;
- l'assegnazione del sangue ai pazienti (la Medicina Trasfusionale propriamente detta).

Le prime due aree costituiscono la **prima parte del processo, dalla quale scaturiscono due prodotti diversi** :

- 1. gli emocomponenti labili che, possono essere conservati da pochi giorni ad alcune settimane per essere poi trasfusi direttamente ai pazienti;
 - 2. il plasma ad uso medicinale, che rappresenta una vera e propria materia prima in quanto viene inviato alla azienda farmaceutica ed è finalizzato alla produzione di farmaci plasmaderivati.
- La Medicina Trasfusionale gestisce **la seconda fase del processo: è prevalentemente clinica**



Il nuovo percorso: vantaggi e criticità

- Piano Sanitario Regionale/Piano sangue Regionale
- Analisi degli aspetti amministrativo/economici e dei rapporti tra Aziende
- Analisi del processo:
 - Assicurare la qualità degli emocomponenti prodotti
 - Valutare i requisiti relativi a:
 - **ambienti,**
 - **area di preparazione e di conservazione,**
 - **apparecchiature ,**
 - **processo produttivo**
 - Analisi **dell'assetto logistico-strutturale ed organizzativo già esistente e di quello futuro**
- Pianificazione della realizzazione della centralizzazione



Aree di intervento

1. apparecchiature e loro collocazione
2. trasporti (ridefinizione dei percorsi e monitoraggio degli stessi con conseguente piano di validazione dei trasporti)
3. assetto organizzativo (durata delle diverse attività e redistribuzione nei diversi turni di servizio con conseguente rivalutazione della dotazione delle risorse umane)
4. stoccaggio e conservazione degli emocomponenti prodotti (definizione della sede, definizione delle scorte minime per Struttura Operativa e piano di ripristino delle scorte)
5. Sistema di gestione qualità e controlli di qualità (stesura di un calendario, definizione della tipologia e del numero di controlli da eseguire ai sensi della normativa nazionale ed europea vigente)
6. software

1) Apparecchiature

- ricognizione delle apparecchiature e della loro dislocazione
- per quanto riguarda i **congelatori**, è **opportuno raccogliere anche dati relativi alle caratteristiche tecniche**:
 - se verticale od orizzontale, la temperatura di esercizio , l'anno di fabbricazione e la capienza
 - possibilità di acquisire 1 o 2 camere a -30° con elevato risparmio in costi di acquisto e di manutenzione, e in termini energetici.
- adeguamenti elettrici (alimentazione e collegamento ad allarmi remoti) e logistici
- Lavorazione sangue intero
- pianificazione degli acquisti di nuove apparecchiature



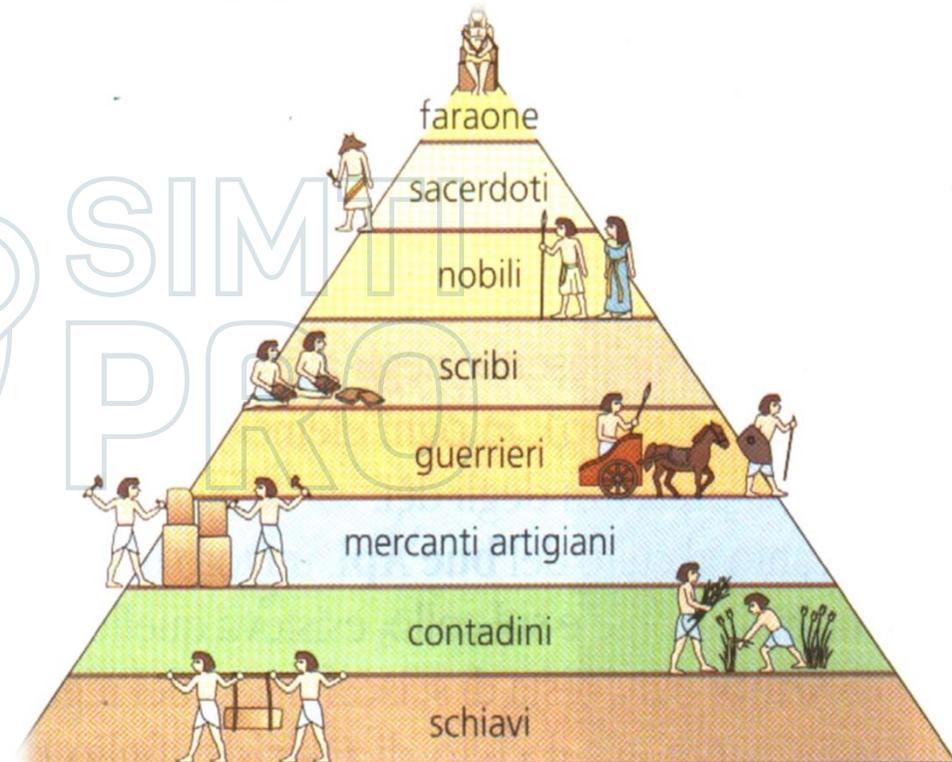
1) Apparecchiature

- La continua evoluzione tecnologica nella materia trasfusionale e i possibili nuovi virus emergenti (*West Nile Virus, Chikungunya, Zika, ToscanaV, Usutu V, Dengue*) possono rendere obbligatorio l'adozione in tempi rapidi di nuove tecnologie, quale la inattivazione virale degli emocomponenti o la esecuzione di test di screening in biologia molecolare.
- EMC irradiati
- Queste sfide possono essere affrontate più prontamente e con minori costi, da poche strutture specializzate



1) Apparecchiature

- La centralizzazione degli acquisti produce:
 - Una diminuzione delle procedure di gara regionali
 - Una riduzione dei costi di strumentazioni e reagenti coinvolti nella raccolta, lavorazione e validazione del sangue.



2) Trasporti

- *fondamentali e di grande impatto organizzativo*
- Uno dei problemi più importanti che emergono nella pianificazione delle attività di un Centro Unico di Produzione e /o validazione è quello della riorganizzazione dei percorsi degli autisti incaricati del trasporto delle unità di sangue intero da lavorare e dei campioni necessari alla qualificazione biologica, in base alle caratteristiche del territorio interessato



2) Trasporti

- comprendere i flussi di lavoro (gli orari di accettazione dei donatori e di chiusura effettiva dell'attività di raccolta nelle diversi sedi del territorio) anche in giornate di particolare affluenza di donatori soprattutto nei centri periferici (week-end?)
- aperture straordinarie



2) Trasporti

- il personale adibito a trasporti non è dedicato solo a questo servizio ma deve svolgere prima e dopo altre attività aziendali.



le fasce orarie dentro le quali riorganizzare i percorsi dei trasporti sono abbastanza vincolate così come il numero di viaggi a disposizione

condizioni di temperatura per il trasporto dei diversi emocomponenti: necessario il monitoraggio delle temperature per la rilevazione anche dei picchi di massima e minima durante il viaggio.

2) Trasporti

- piano di validazione dei trasporti , tenendo conto di:
- *localizzazione geografica delle varie strutture,*
- *numero minimo e massimo di unità raccolte*
- *condizioni climatiche*



La complessità ed il numero abbastanza elevato di variabili che intervengono sui trasporti rendono complesso la tenuta in conformità del processo

3) Assetto organizzativo

- quantificare in minuti/ore il tempo per portare le unità di una centrifuga completa allo stoccaggio finale per:
 - definire il numero di professionisti da impiegare nel settore,
 - collocare tutte le attività correlate nell'intero arco della giornata,
 - individuare l'orario di servizio che garantisca la migliore efficacia ed efficienza lavorativa.



4) Stoccaggio e conservazione degli emocomponenti prodotti

- per ogni Struttura del Dipartimento /Area Vasta : definizione delle scorte minime dei diversi emocomponenti (soprattutto di emazie)
- definizione della sede e delle modalità di ripristino delle scorte nelle diverse sedi del Dipartimento / Area Vasta (definizione delle modalità di ripristino)



problematica di creare spazi qualificati (aggiuntivi ?) dove svolgere le lavorazioni e lo stoccaggio, anche al di fuori dell'Ospedale.

Se infatti le provette occupano poco spazio, la gestione di migliaia di unità di sangue richiede spazi tecnici e attrezzature dedicate



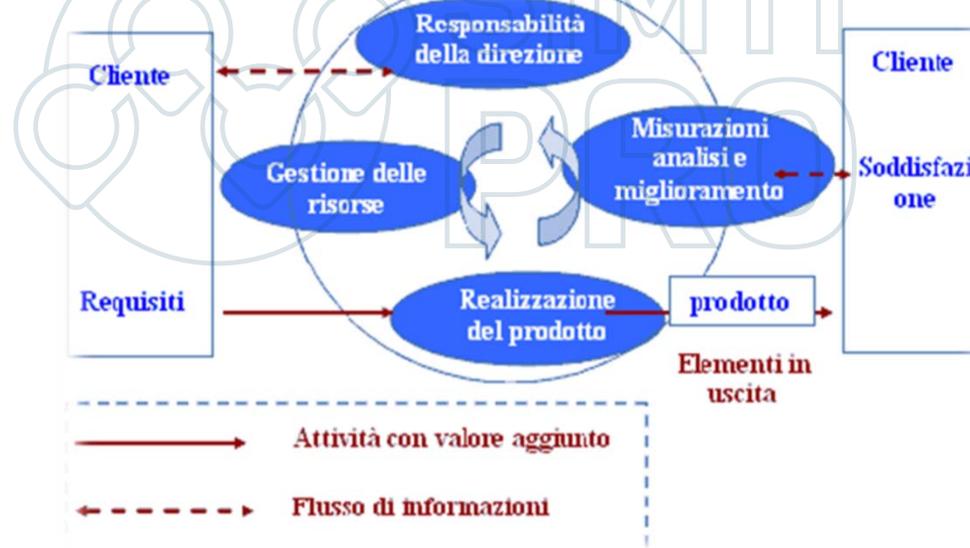
4) Stoccaggio e conservazione degli emocomponenti prodotti



- La centralizzazione in una sede unica , in cui concentrare validazione biologica e lavorazione, pone l'obbligo di prevedere il **back-up** con un altro centro, in caso di impossibilità a operare del centro unico (**disaster plan**).
- La lavorazione e validazione biologica delle unità di sangue deve, infatti, avvenire tutti i giorni dell'anno e non si può mai bloccare.
- Valutare la flessibilità e diversificazione delle linee produttive e di validazione biologica

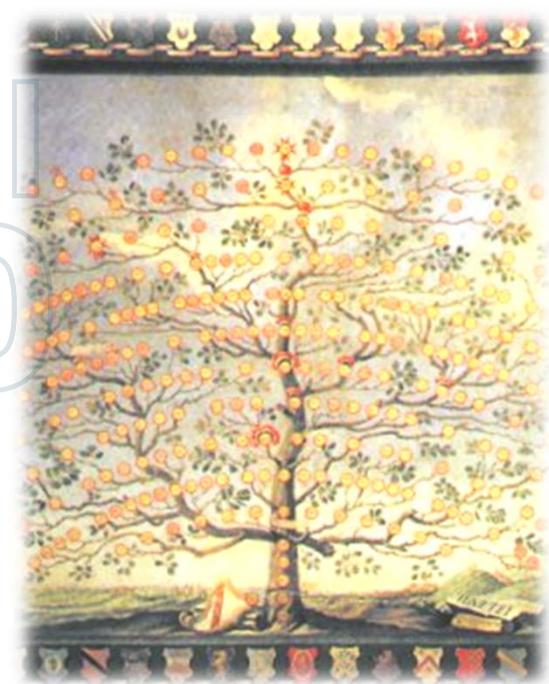
5) Sistema di gestione qualità e Controlli qualità

- approccio sistematico per governare l'intero processo,
- sistema di gestione e controllo della qualità robusto
- mantenerlo nel tempo (personale dedicato e responsabilità identificate).



5) Controlli di qualità

- L'attività di controllo del prodotto è una delle *fasi più importanti di tutto il processo*.
- gli *standard di prodotto e di produzione degli emocomponenti si avvicinano sempre di più a quelli dell'industria farmaceutica: i requisiti da soddisfare e gli intervalli di accettabilità sono sempre più complessi da verificare e rispettare.*
- Garantire la tracciabilità e il controllo e la tenuta in conformità di tutte le fasi del processo (SGQ robusto!)



Standard SIMTI organizzazione

- La Direzione della ST individua le figure chiave all'interno della Struttura:
 - La persona responsabile della ST
 - Un responsabile della funzione di garanzia della qualità
 - Un responsabile della produzione degli emocomponenti, qualora la ST svolga questa attività
 - Un responsabile del controllo qualità
 - Un referente per l'emovigilanza
 - Un responsabile per la gestione dei richiami di prodotto, degli incidenti, delle reazioni indesiderate gravi e dei *near miss*



6) software

- Interoperabilità software tra tutti i centri trasfusionali : unico gestionale regionale
- Garanzia della tracciabilità completa del processo



Lavorazione : Requisiti strutturali

- **Locale** riservato alla produzione di emocomponenti,
 - con accesso solo a personale autorizzato
 - Monitoraggio periodico della contaminazione microbica di aria, superfici, e attrezzature
- **Area** destinata al ricevimento delle unità di sangue e emc
- Adeguata illuminazione, ventilazione, controllo della temperatura

Lavorazione : Requisiti tecnologici

Apparecchiature automatizzate per la **scomposizione** del sangue intero che garantiscono:

- Profili di scomposizione previsti dalla normativa vigente (emc leucodepleti)
- Registrazione dei dati relativi ad ogni unità lavorata, ed il loro trasferimento, attraverso sistemi di interfacciamento, ai gestionali (MPD)

Sistema di connessione sterile

- Convalida
- Impiegato per ogni fase di lavorazione o trattamento che preveda l'apertura del circuito
- **Attività critica per la qualità e la sicurezza degli emc**

Per i sistemi di centrifugazione non sono previste modifiche

Lavorazione : Requisiti tecnologici

Gli apparecchi per il congelamento del plasma, qualificati in relazione agli usi specifici previsti, garantiscono:

- Conformità alle specifiche previste (uso clinico o al fraz.)
- Registrazione dei dati relativi al congelamento per singola unità (MPD)
- Requisiti di cui al DM 2 novembre 2015

Gli apparecchi per lo scongelamento del plasma garantiscono:

- Lo scongelamento a T controllata (mantenimento proprietà biologiche)

Lavorazione : Requisiti organizzativi

- **Tutte le unità di sangue intero allogenico** raccolte sono utilizzate per la preparazione di emc
- I prodotti ottenuti devono essere formalmente dichiarati in un **repertorio** (informazione ai valutatori prima della verifica !)
- Per ciascun prodotto devono essere definite e formalizzate le specifiche qualitative (all. V del DM 2 novembre 2015), da utilizzare come riferimento per i CdQ

Lavorazione : Requisiti organizzativi

Sono **sempre soggetti** a convalida i processi di:

- Scomposizione del sangue intero
- Congelamento del plasma
- Congelamento di emazie e plt per uso trasfusionale

Gli altri processi di lavorazione/trattamento degli emc sono sottoposti a convalida sulla base di adeguate attività di **analisi e valutazione dei rischi** (es. riduzione dei patogeni e irradiazione) ai fini della qualità e della sicurezza del prodotto

Per alcuni processi può essere sufficiente la qualificazione di alcune componenti dei processi (apparecchiature o materiali impiegati)

Lavorazione : Requisiti organizzativi

Nei processi di scomposizione del sangue intero e di congelamento del plasma devono essere definite e formalizzate:

- Responsabilità
- Modalità per il rilascio delle unità prima della validazione

Il rilascio

- è a cura di personale competente e autorizzato
- Può avvenire a seguito di controllo di conformità del prodotto e della risoluzione di eventuali non conformità riscontrate, sempre documentato

Lavorazione : Requisiti organizzativi

Il sistema documentato per l'esecuzione dei CdQ degli emc prevede:

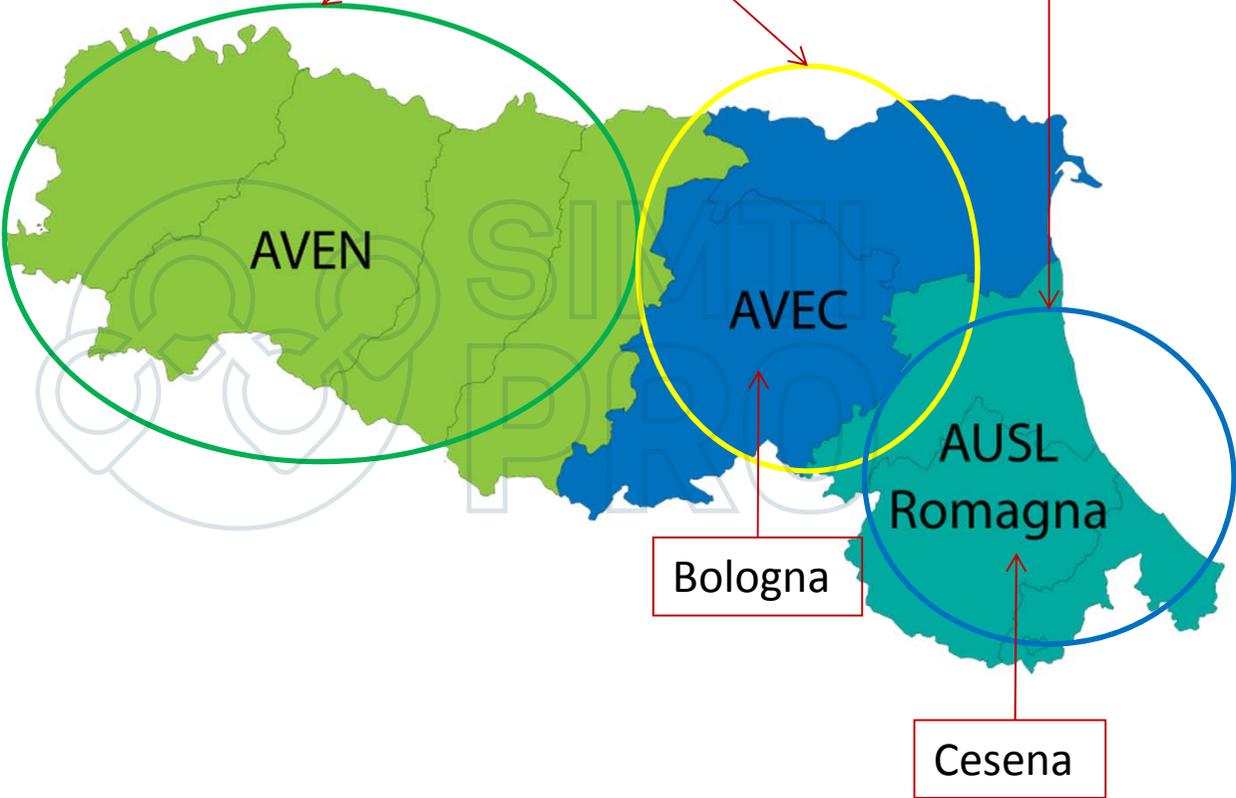
- Modalità di campionamento dei prodotti
 - Registrazioni relative alla applicazione delle prescrizioni legate alle fasi critiche
 - I CdQ effettuati, gli esiti e le azioni intraprese devono essere sempre documentati, monitorati e sottoposti a verifica
- Responsabile produzione emc # Responsabile controllo Qualità

REGIONE EMILIA
ROMAGNA

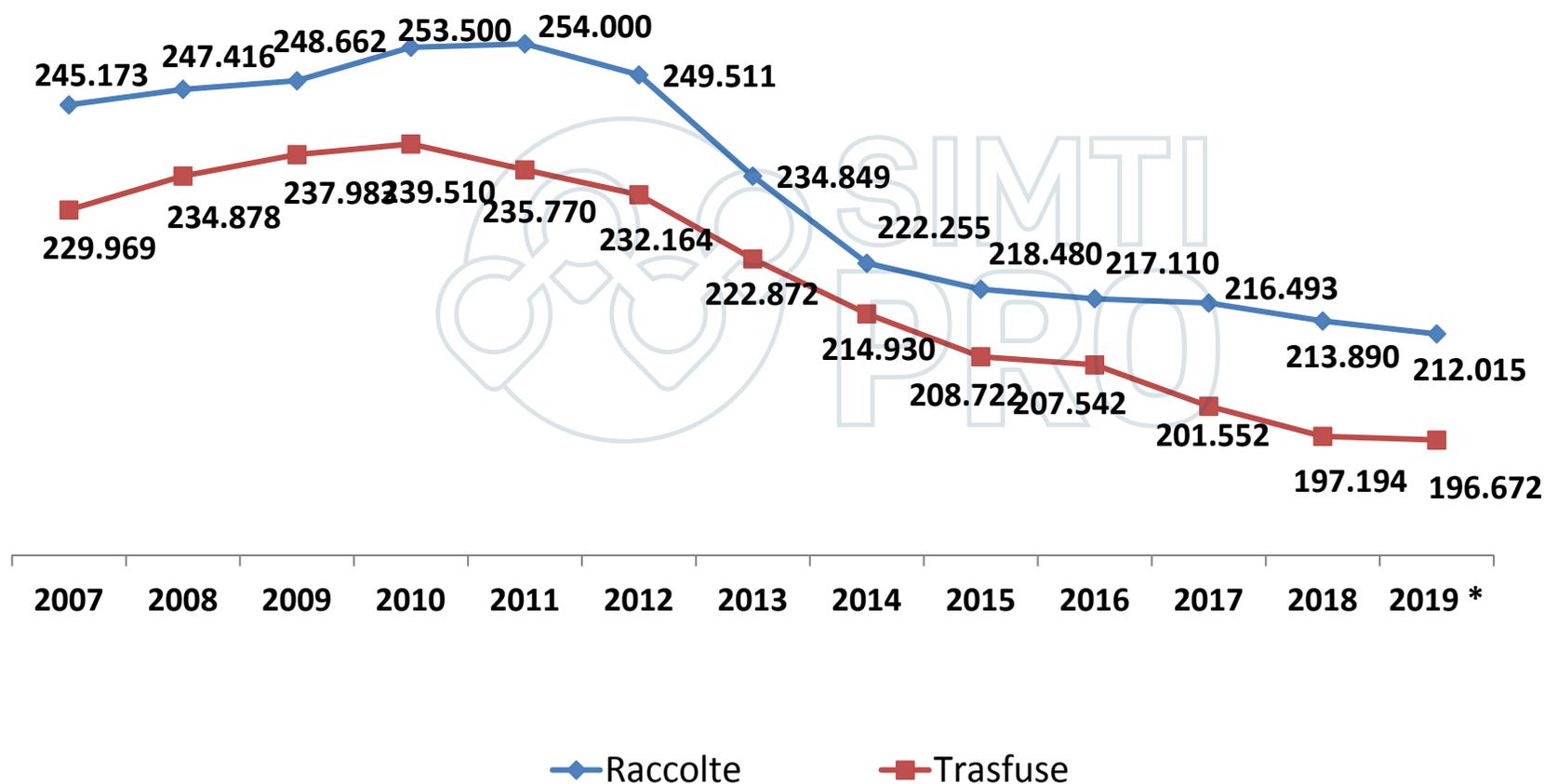
CENTRO REGIONALE
SANGUE

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

CENTRO
REGIONALE
SANGUE
Emilia-Romagna



Dati di attività Regione Emilia Romagna: Andamento raccolte e trasfuse 2007-2019*



* Dato 2019 non ancora validato

Dati di attività Regione Emilia Romagna: Confronto anno 2019* – anno 2018

Procedure eseguite

	Aferesi			Sangue Intero			Totale procedure		
	anno 2019	anno 2018	Δ	anno 2019	anno 2018	Δ	anno 2019	anno 2018	Δ
Piacenza	2.012	1.962	3%	13.159	13.386	-2%	15.172	15.348	-1%
Parma	3.880	3.976	-2%	23.290	23.227	0%	27.169	27.203	0%
Reggio E	8.518	8.083	5%	20.635	20.698	0%	29.153	28.781	1%
Modena	19.897	18.998	5%	33.836	34.098	-1%	53.734	53.096	1%
AVEN	34.307	33.019	4%	90.920	91.409	-1%	125.227	124.428	1%
Bo AOSP	3.533	2.505	41%	6.085	6.134	-1%	9.618	8.639	11%
Bo AUSL	6.720	6.454	4%	39.653	40.030	-1%	46.373	46.484	0%
Ferrara	1045,2	1.006	4%	21.127	21.490	-2%	22.172	22.496	-1%
AVEC	11.298	9.965	13%	66.865	67.654	-1%	78.163	77.619	1%
Forli/Cesena	6.667	6.130	9%	18.732	18.392	2%	25.399	24.522	4%
Rimini	2.544	2.188	16%	14.648	14.881	-2%	17.192	17.069	1%
Ravenna	8.750	8.120	8%	20.849	21.547	-3%	29.599	29.667	0%
AVR	17.962	16.438	9%	54.229	54.820	-1%	72.191	71.258	1%
Totale	63.566	59.422	7%	212.015	213.883	-1%	275.581	273.305	1%

Dati di attività Regione Emilia Romagna: Confronto anno 2019* – anno 2018

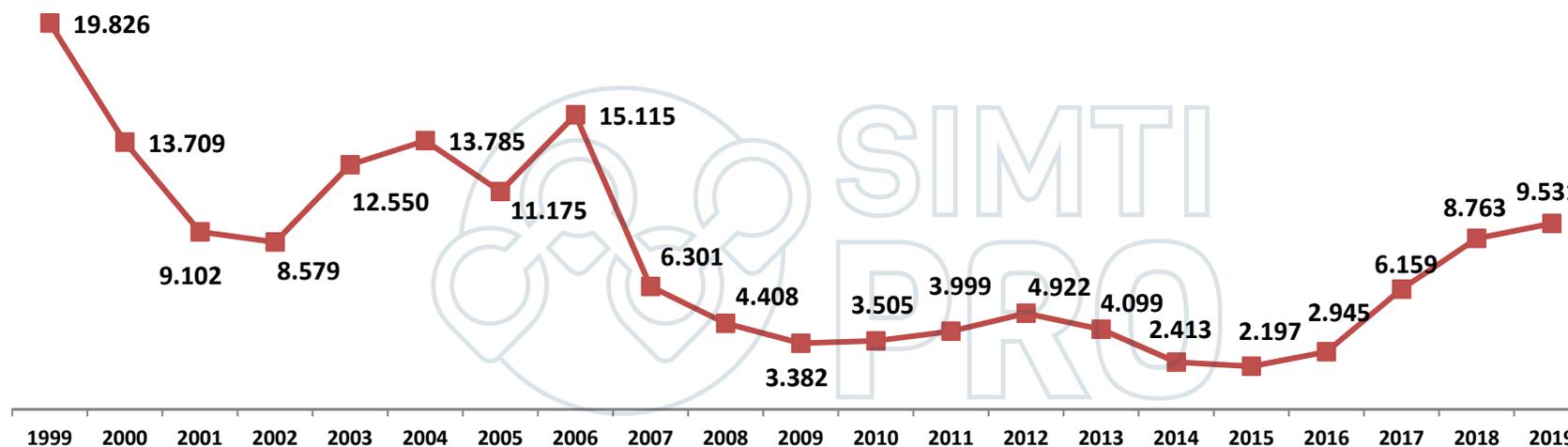
Unità trasfuse

	Raccolte			Trasfuse		
	anno 2019	anno 2018	Δ	anno 2019	anno 2018	Δ
Piacenza	13.159	13.386	-2%	11.072	10.671	4%
Parma	23.290	23.227	0%	19.430	18.991	2%
Reggio E	20.635	20.698	0%	15.382	15.843	-3%
Modena	33.836	34.098	-1%	27.398	28.261	-3%
AVEN	90.920	91.409	-1%	73.283	73.766	-1%
Bo AOSP	6.085	6.134	-1%	27.355	27.800	-2%
Bo AUSL	39.653	40.030	-1%	22.194	22.120	0%
IOR				3.365	3.648	-8%
Ferrara	21.127	21.490	-2%	23.801	23.695	0%
AVEC	66.865	67.654	-1%	76.715	77.263	-1%
Forli/Cesena	18.732	18.392	2%	14.179	13.366	6%
Rimini	14.648	14.881	-2%	12.913	13.252	-3%
Ravenna	20.849	21.547	-3%	19.582	19.547	0%
AVR	54.229	54.820	-1%	46.674	46.165	1%
Totale	212.015	213.883	-1%	196.672	197.194	0%

* Dato 2019 non ancora validato

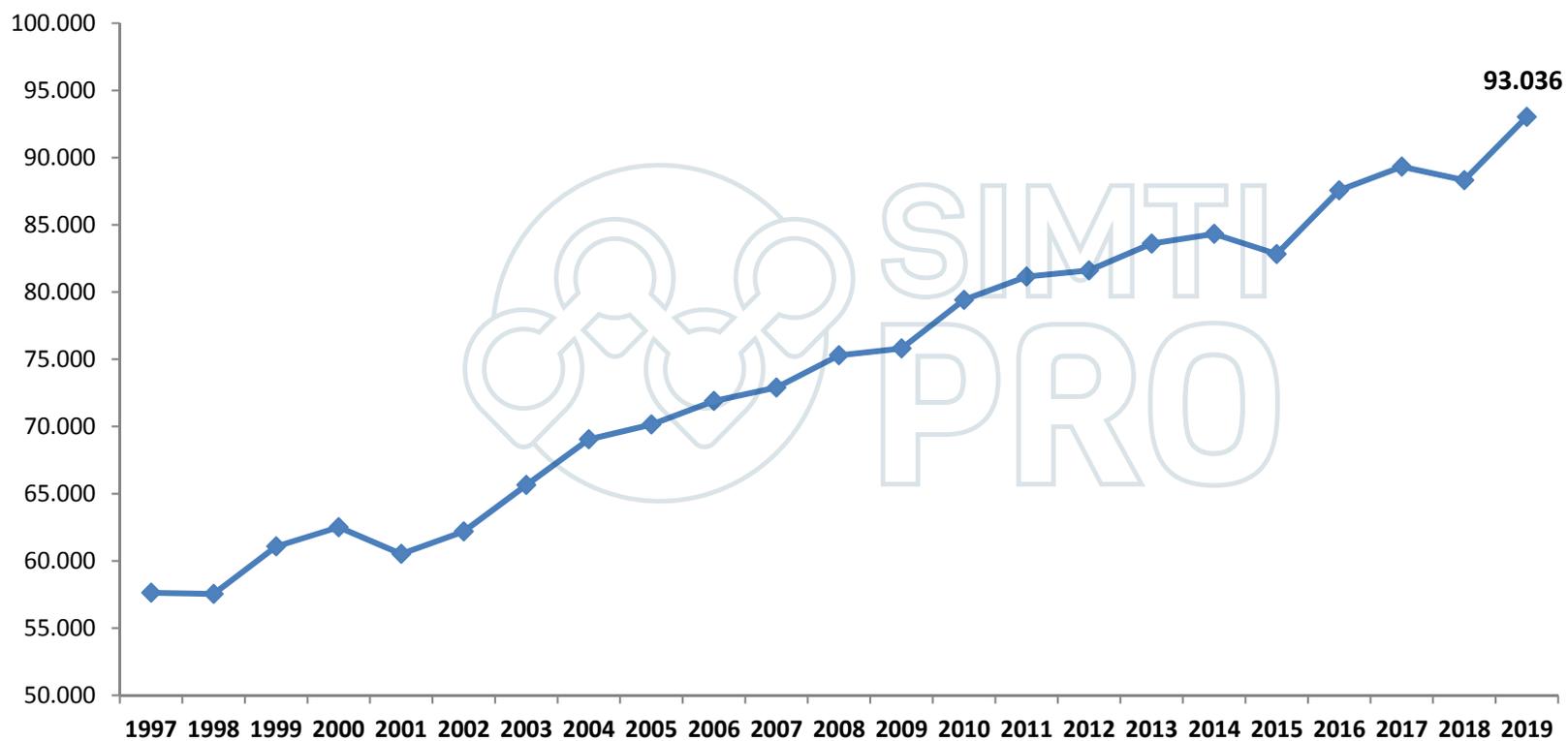
Dati di attività Regione Emilia Romagna: Anni 1999 - 2019

Unità inviate extrareregione



Dettaglio 2019	Totale
CAMPANIA	5344
LAZIO	2
SICILIA	2340
TOSCANA	1845
Totale	9531

Dati di attività Regione Emilia Romagna: Anni 1999 - 2019 plasma inviato all'industria



Emazie prodotte ed eliminate nei due Poli di Produzione ed in Area Vasta Nord

Produzione - Polo di Lavorazione Area Metropolitana Bologna



AVEC	
Emazie prodotte 2019	66.213
Emazie eliminate 2019	1356 (2,0%)



Produzione - Polo di Lavorazione Pievesestina/ Cesena

AVR	
Emazie prodotte 2019	53.339
Emazie eliminate 2019	500 (0,9%)



Produzione - SIMT Parma e Modena Area Vasta Emilia Nord

AVEN	
Emazie prodotte 2019	90.963
Emazie eliminate 2019	1.599 (1,8%)



(dati 2019 non ancora validati)

Standard regionale unità eliminate: \leq a 3%

Piano Sangue e plasma 2017-2019 (approvato 14/3/18): obiettivi previsti

❖ ADEGUAMENTO ORGANIZZATIVO DELLE ATTIVITA' TRASFUSIONALI PRODUTTIVE:

- la DGR 2040 del 10/12/2015 “Riorganizzazione dalla rete ospedaliera secondo gli standard previsti dalla legge 135/2012, dal Patto per la Salute 2014/2016 e dal Decreto Ministeriale 70/2015” indica l’obiettivo di unificare, nella sede già operativa a Bologna, le attività di qualificazione biologica e di lavorazione degli emocomponenti raccolti nelle due Aree Vaste Emilia Centrale e Nord e di mantenere la sede già operativa a Cesena-Pievesestina
- si prevede di concentrare nella sede già operativa a Bologna, secondo un’adeguata programmazione e con una pianificazione definita e condivisa, le attività di qualificazione biologica e di lavorazione degli emocomponenti raccolti nelle due Aree Vaste Emilia Centro e Nord, mantenendo la sede dell’Officina Trasfusionale di Cesena-Pievesestina quale Centro di produzione di riferimento per l’Area Vasta Romagna. Per pervenire all’ampliamento dell’Officina Trasfusionale di Bologna, si stabilisce la costituzione di uno specifico Gruppo di lavoro regionale con mandato di produrre un documento da formalizzare con atto regionale.



Trasfusionale Unico Metropolitan Bologna

- Per l'AVEC la sede del Polo Trasfusionale di Lavorazione e Qualificazione Biologica è il SIMT di Bologna cui afferiscono gli emocomponenti raccolti presso le Aziende Usl di Bologna e Imola e le AOU di Bologna e Ferrara.
- Il progetto di riorganizzazione dei Servizi Trasfusionali delle Aziende AVEC, presentato al Comitato dei Direttori Generali AVEC il 17 febbraio del 2016, prevede:
- Integrazione dei Servizi Trasfusionali dell'Area Metropolitana Bolognese in unico SIMT con unica Direzione e svolgimento coordinato di tutte le attività trasfusionali: selezione, raccolta, validazione biologica, lavorazione distribuzione, assegnazione, medicina trasfusionale, valutazione di appropriatezza, emovigilanza (SIMT Area Metropolitana Bologna: SIMT AMBO);
- concentrazione di alcune fasi del processo (lavorazione e validazione biologica) al fine di garantire standard elevati di qualità, sicurezza e la tracciabilità degli emocomponenti. (Polo Trasfusionale di Lavorazione e Qualificazione Biologica di AVEC);
- riorganizzazione, sulla base dei criteri di accreditamento, della raccolta del sangue sul territorio bolognese (SIMT AMBO sede AUSL Bologna) e ferrarese (SIMT AOSP Ferrara)

Piano Sangue e plasma 2017-2019 (approvato 14/3/18): obiettivi previsti

- Per gli aspetti di programmazione e pianificazione descritti, sarà valutata la possibilità di introdurre nell'organizzazione della Rete Trasfusionale Regionale modelli organizzativi su base dipartimentale, in accordo con l'attuale strutturazione in Aree Vaste.
- In questa esperienza, avranno grande importanza il confronto e la più ampia condivisione con la componente associativa ed istituzionale regionale



Grazie per l'attenzione



Vanda Randi