

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza | 24-26 maggio 2023



Stato delle reti produttive in Italia: quali opportunità per il consolidamento

Vincenzo De Angelis

*Direttore
Centro Nazionale Sangue, Roma*



7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza, 24-26 maggio 2023



Il sottoscritto, 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 sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Le attività trasfusionali

Modello già previsto dal DM 1° marzo 2000
"Adozione del progetto relativo al piano nazionale sangue e plasma per il triennio 1999 – 2001"

1. Attività di produzione

- 1) Raccolta del sangue e plasma (plasmaferesi produttiva)*
- 2) Produzione e validazione biologica degli emocomponenti*
- 3) Invio del plasma alla lavorazione industriale*
- 4) Conservazione dei prodotti e distribuzione alle strutture ospedaliere afferenti*

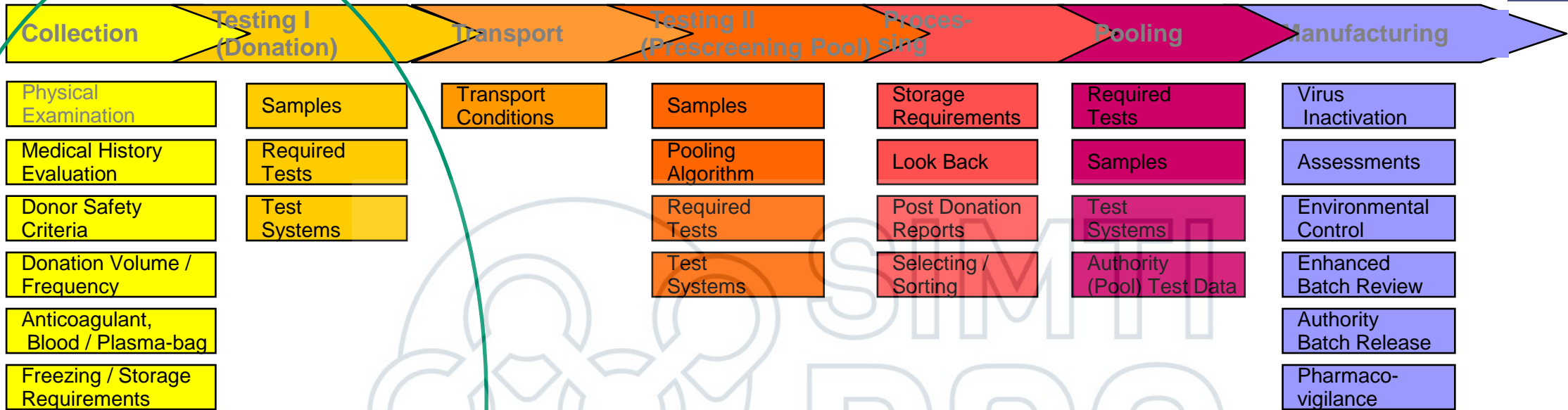
2. Attività di Medicina trasfusionale

- 1) L'assegnazione del sangue, la consulenza trasfusionale e il supporto al sistema urgenza/emergenza
- 2) L'aferesi terapeutica L'autotrasfusione
- 3) L'attività di supporto per la diagnosi e terapia delle malattie oncologiche ed ematologiche, le terapie cellulari avanzate, i trapianti, le attività di diagnostica di laboratorio

L'evoluzione delle attività produttive

- Dagli anni '80 ad oggi l'Unione Europea ha continuamente emanato norme per garantire elevati standard di qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti
- Si è assistito ad una rilevante trasformazione delle *attività produttive* dei servizi trasfusionali, che hanno assunto aspetti di grande complessità
- Oggi la produzione degli emocomponenti risponde agli standard farmaceutici delle “good practice guidelines” – GPGs - definite dalla direttiva 2016/1214/CE corrispettivo delle “good manufacturing practices” – GMPs - dell'industria farmaceutica

Human Plasma for Fractionation



Requirements:

- EU Blood Directive + Annexe
- Directive 89/381/EEC
- Council Recom. 98/463/EC
- C. of Europe Recom. R(95) 15
- Annex 14 to the EU Guide to GMP ENTR/III/5/17/99
- Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products CPMP/BWP/269/95
- 'Human Plasma for Fractionation', European Pharmacopoeia
- 'Plasma Master File' (CPMP/BWP/3794/03) CPMP/BWP/4663/03
- Plasma Protein Therapeutics Association: Voluntary Industry Standards
- 'Plasma Master File' (CPMP/BWP/3794/03)
- 'Plasma Master File' CPMP/BWP/125/04
- Guide line Risk Assessment (CPMP/BWP/5180/03)

L'evoluzione delle attività produttive

L'incremento della sicurezza è accompagnato da complessità e spesa crescenti per:

- investimenti logistici e tecnologici
- specializzazione del personale;

Per tale motivo le funzioni di lavorazione del sangue e di qualificazione biologica seguono criteri di concentrazione di volumi in modo da garantire:

- efficacia all'apparato produttivo
- standardizzazione delle metodiche di analisi e lavorazione
- elevata qualificazione del personale
- importanti economie di scala ottenibili grazie alla concentrazione delle attività.

Centralizzazione

1. Centralizzazione delle attività di produzione e controllo degli emocomponenti
2. Logica dell'economia di scala
3. Benefici organizzativi
 - convalida e gestione unitaria dei processi
 - gestione integrata tecnologie e materiali
 - specializzazione del personale (riduzione variabilità operativa)
 - valutazione generale attività e analisi deviazioni

Introduction

> Situation Service du Sang in 2010:

- 3 blood transfusion sites:

A 4th main site to cover part of Brussels created by end of 2010.

- Those 3 sites performed:

- Collection

- Production

- Distribution

=> DECISION IN 2009: CENTRALISATION
PRODUCTION & DISTRIBUTION ON 1 SITE

CROIX-ROUGE 
de Belgique

OBJECTIVES

- > One central stock for labile blood components
- > Operating 7d/7d 24h/24h
- > New facility for Production & Distribution
- > New logistic organization
- > Central location to cover south of Belgium

CROIX-ROUGE 
de Belgique

LOGISTIC ORGANIZATION

- > Collects donations from 80 collection sites
- > 15 to 20 shipments per day
(Blood, Platelets and Plasma)
- > Service du Sang own drivers & fleet (9 FTE's)
- > 3 external shipment contractor's
- > Logistic operating from Monday to Saturday
- > Sunday only by exception
- > From 6 am till 12 pm

PRODUCTION DEPARTMENT

- > Production team (30.9 FTE's)
- > Operating 7d/7D 24h/24h (3 shifts) 365d/year
- > Separating WB donation ~175000/year (TB)
- > Leucodepleted RBC's (~170000/year)
- > Methylene Blue Pathogen Reduced Plasma (~32000/year)
- > Intercept Pathogen Reduced Platelets (~25000/year)
- > Fresh Frozen Plasma for Fractionation (~195000/year)

La logistica

Il Centro di Produzione emocomponenti prevede

- lo spostamento di unità trasfusionali di sangue intero e in ritorno di emocomponenti lavorati
- lo spostamento di tutto il plasma prodotto all'azienda farmaceutica convenzionata
- lo spostamento delle unità trasfusionali per compensazione intraregionale ed interregionali
- l'attivazione meccanismi di trasporto urgente di prodotti emocomponenti in caso di necessità in sedi specifiche della regione (es. maxiemergenze).

Sono quindi elementi essenziali

- baricentricità d'area e/o e prossimità ad assi viari a veloce scorrimento
- vicinanza ad aeroporti e a sedi operative per maxiemergenze (es. c.o. della protezione civile)



Vlaamse Dienst vh
Bloed:
350.000 donations
Service du Sang :
200.000 donations



Central production facility for
labile blood products
Service du Sang, Croix-Rouge
de
Belgique, Rhisnes

I trasporti

I trasporti costituiscono elementi fondamentali e di grande impatto organizzativo.

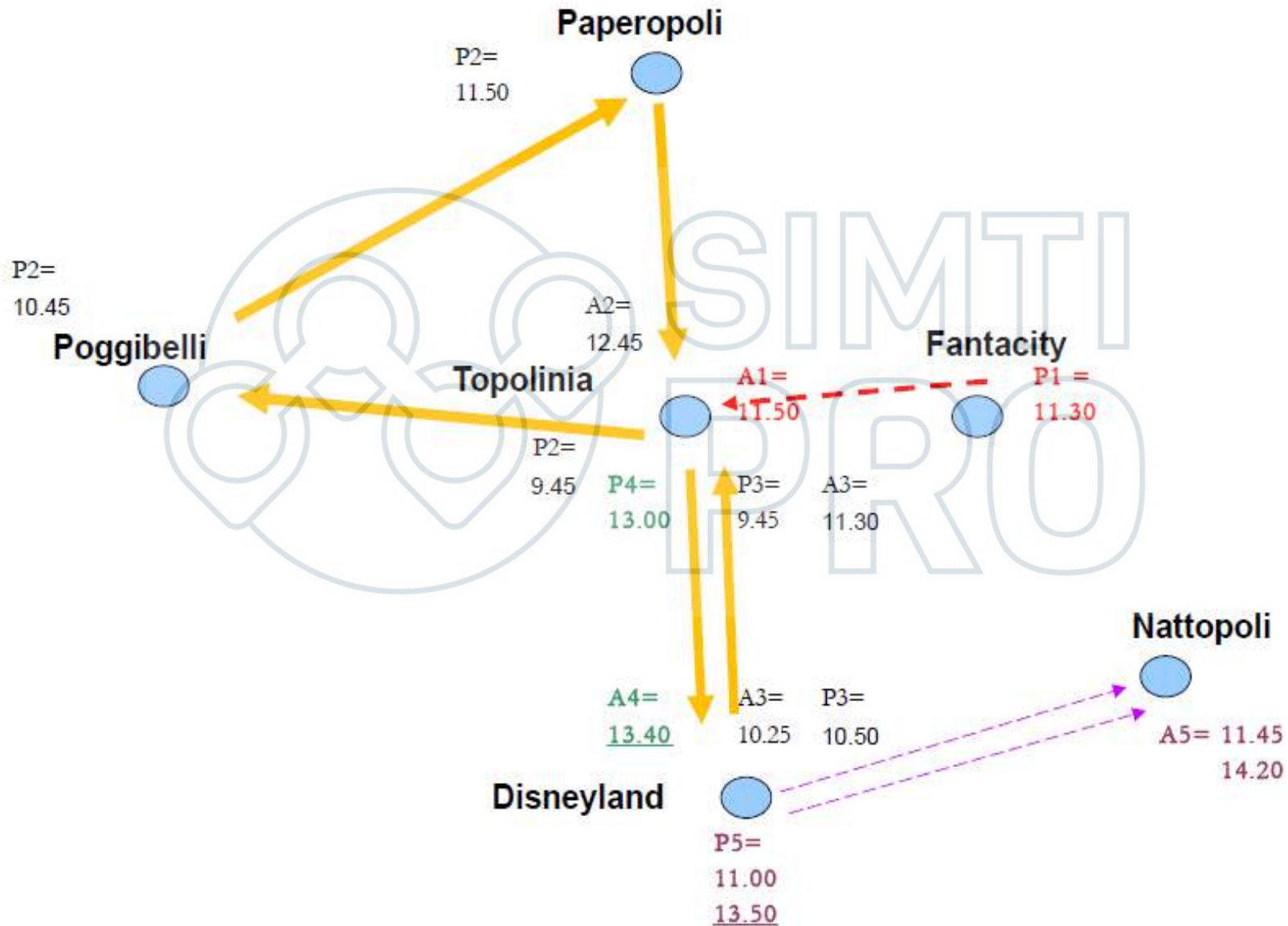
- organizzazione dei percorsi dei trasporti delle unità trasfusionali e dei campioni per la qualificazione biologica,
- ripristino scorte (emazie concentrate, plasma, piastrine) verso le strutture trasfusionali afferenti.

La pianificazione dei trasporti deve tener conto della razionalizzazione degli itinerari, con flussi di attività non sovrapponibili per fascia oraria, giornate di apertura e flussi di lavoro (gli orari di accettazione dei donatori e di chiusura effettiva dell'attività di raccolta nelle diversi sedi)

E' necessario effettuare un **piano di convalida dei trasporti** stessi.

IL TRASPORTO DEL SANGUE E DEGLI EMOCOMPONENTI (ST-UdR)

Flusso giornaliero dei trasporti di emocomponenti



Trasporti giornalieri di emocomponenti

Tratta	Partenza	Arrivo	Vettore
1 Topolinia-Disneyland	9:45	10:25	Azienda 1
2 Disneyland-Nattopoli	11:00	11:45	Azienda 2
3 Fantacity-Topolinia	11:30	11:50	Azienda 3
4 Topolinia-Poggibelli	09:45	10:15	Azienda 4
Poggibelli-Paperopoli	10:45	11:35	Azienda 4
Paperopoli-Topolinia	11:50	12:45	Azienda 4
5 Topolinia-Disneyland	13:00	13:40	Azienda 4
6 Disneyland-Nattopoli	13:50	14:20	Azienda 2

La tipologia delle unità trasportate ed il materiale di cui è costituita la sacca sono elementi che vanno tenuti in considerazione per formulare il piano di convalida

- sangue intero
- emazie concentrate
- piastrine da aferesi
- *buffy-coats*
- plasma fresco congelato da singola donazione
- plasma da aferesi

Le tecnologie

L'approccio alla gestione delle tecnologie derivante dalla concentrazione delle attività in un'unica sede si articola:

1. nell'utilizzo della strumentazione già presente nelle strutture dismettenti l'attività; la concentrazione delle attrezzature se adeguate sotto il profilo tecnologico, permette la tenuta sotto controllo dell'efficienza tecnologica e miglior utilizzo del back-up;
2. nell'innovazione tecnologica al fine di standardizzare il prodotto, rendere più rapido il processo e migliorare l'utilizzo delle risorse umane (HTA)

Il Sistema Informativo

Gestione informatizzata di un centro unico regionale o d'area vasta per la produzione di emocomponenti: concettualmente si traduce nello spostamento informatico e tracciato dei prodotti ad una sede unica, la successiva lavorazione con la generazione di una serie di prodotti derivati e il loro successivo ri-trasferimento ad uno o più punti della rete

Ne consegue che il disegno della rete richiede almeno

- la strutturazione “regionale” o “d’area vasta” del sistema informatico
- l'adozione di strumenti che rendano gli spostamenti tra le sedi sicuri, agevoli e tracciabili (es. tecnologia RFID)
- la creazione di un “magazzino virtuale regionale” con diversi sottomagazzini (corrispondenti alle sedi di conservazione emocomponenti) in modo che gli spostamenti informatici siano velocemente gestiti e perfettamente tracciati

Logistica interna

Concept of the building

▾ Dimensions

- length 99 m de long
- Width 35 m de large
- +/- 4000 m²

▾ 4 levels building each level 600 to 900 m²

- Production
- Central Laboratory
- Offices



CROIX-ROUGE
de Belgique



CENTRO
NAZIONALE
SANGUE



• Politiche del personale: Quantità, Tipologia professionale, Impiego di profili “nuovi”

Labile Blood Components Production Unit

- > 622 m² for production area
- > Divided in 2 sectors:
 - RECEPTION / SEPARATION
 - PATHOGEN REDUCTION / VALIDATION
- > 34 production TEC's (30.9 FTE)
- > 3 Supervisors
- > 3 shifts 24/24 7/7
- > Including PRT Platelets and Plasma

Achievements

- > Merged 3 production teams
- > Introduced 3 shifts work 7/7 24/24
- > Despite non stop operations almost same number of FTE's (30.9) as before (29.5) and Supervision performed by 3 FTE
- > Maintained or improve Quality Level (Change Control, ISO9001)

Perchè concentrare le attività produttive ?

- Economie di scala (tecnologie, logistica, kits & reagents....)
- Risorse umane (riallocazione risorse non mediche)
- Gestione degli stock di sangue
 - Iperdatazione piastrine ed emazie
 - Distribuzione pool da buffy coat
 - Invio plasma all'industria
- Investimenti in SGQ
 - Convalide e change control
 - QC (controllo statistico di processo e campionamento significativo)
 - Novelties

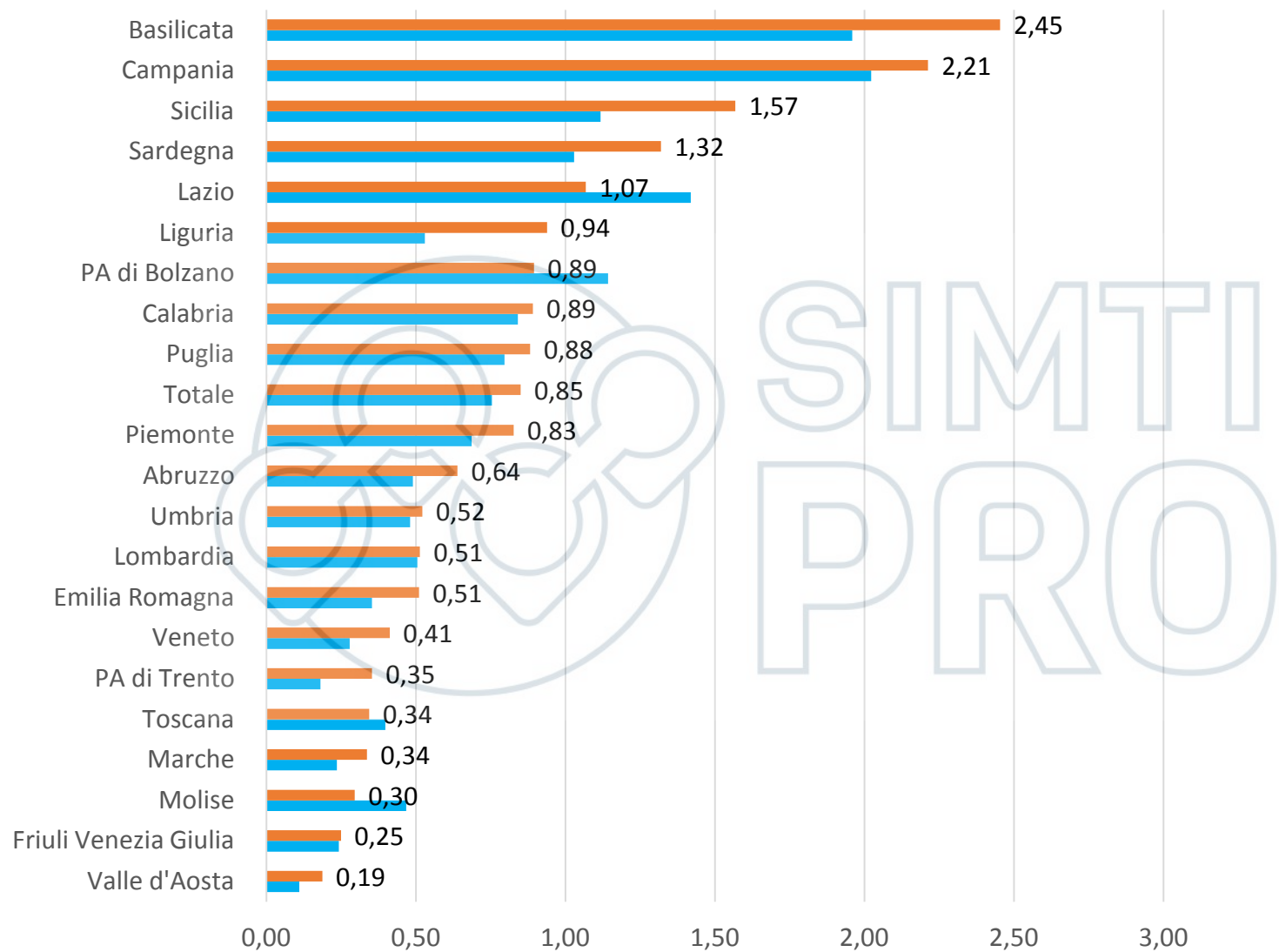
Le “opportunità”

La qualità della terapia trasfusionale

Il controllo di qualità degli emocomponenti

Le “novelties”

Globuli rossi non utilizzati per scadenza rispetto ai globuli rossi prodotti anni 2021 - 2022



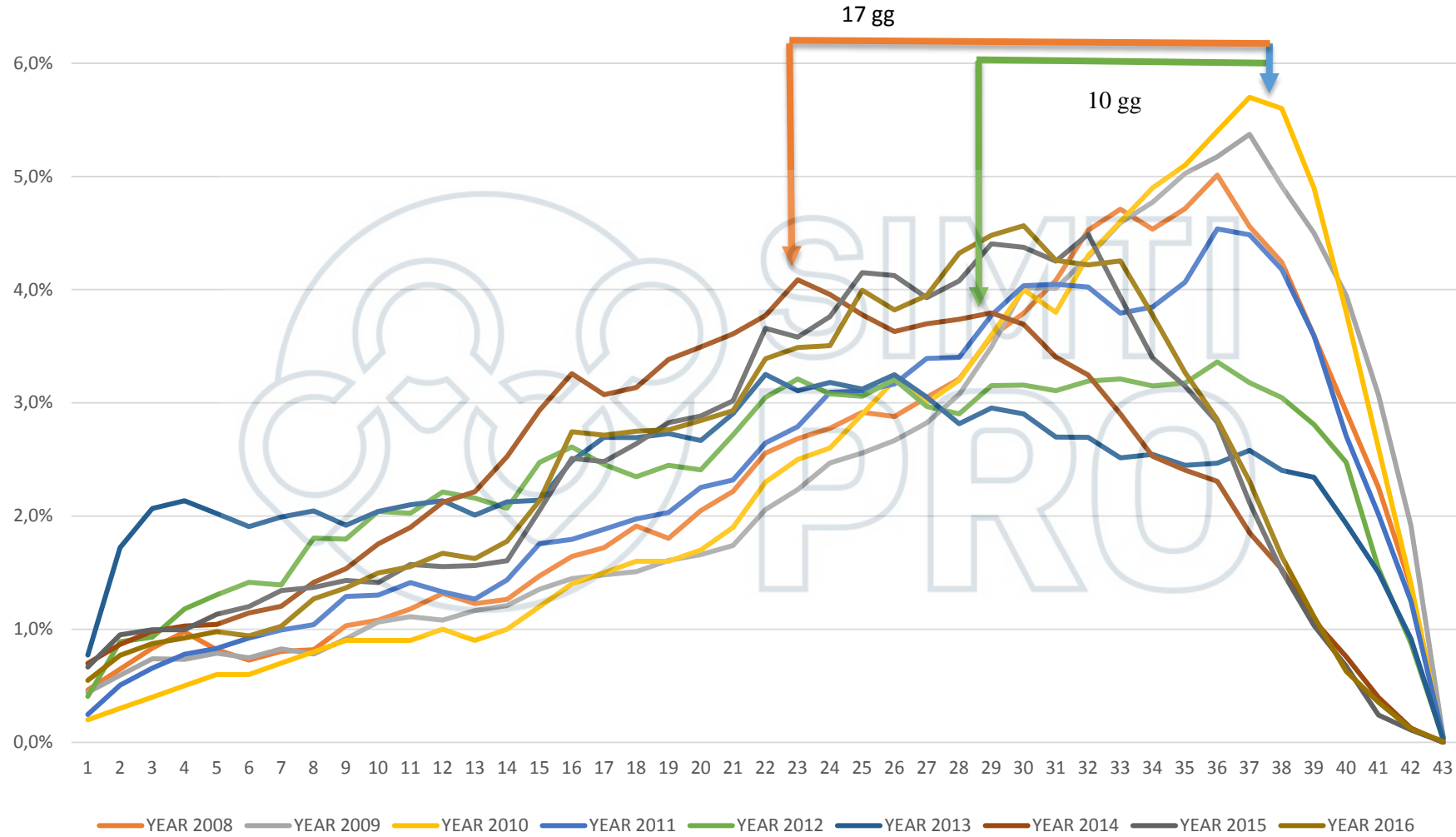
■ GR % non utilizzati scadenza/totale prodotti 2022
 ■ GR % non utilizzati scadenza/totale prodotti 2021

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza, 24-26 maggio 2023

RBC STORAGE LENGTH AT TRANSFUSION



Effetto del magazzino unico: assegnazione e trasfusione di emazie con minore lunghezza di conservazione

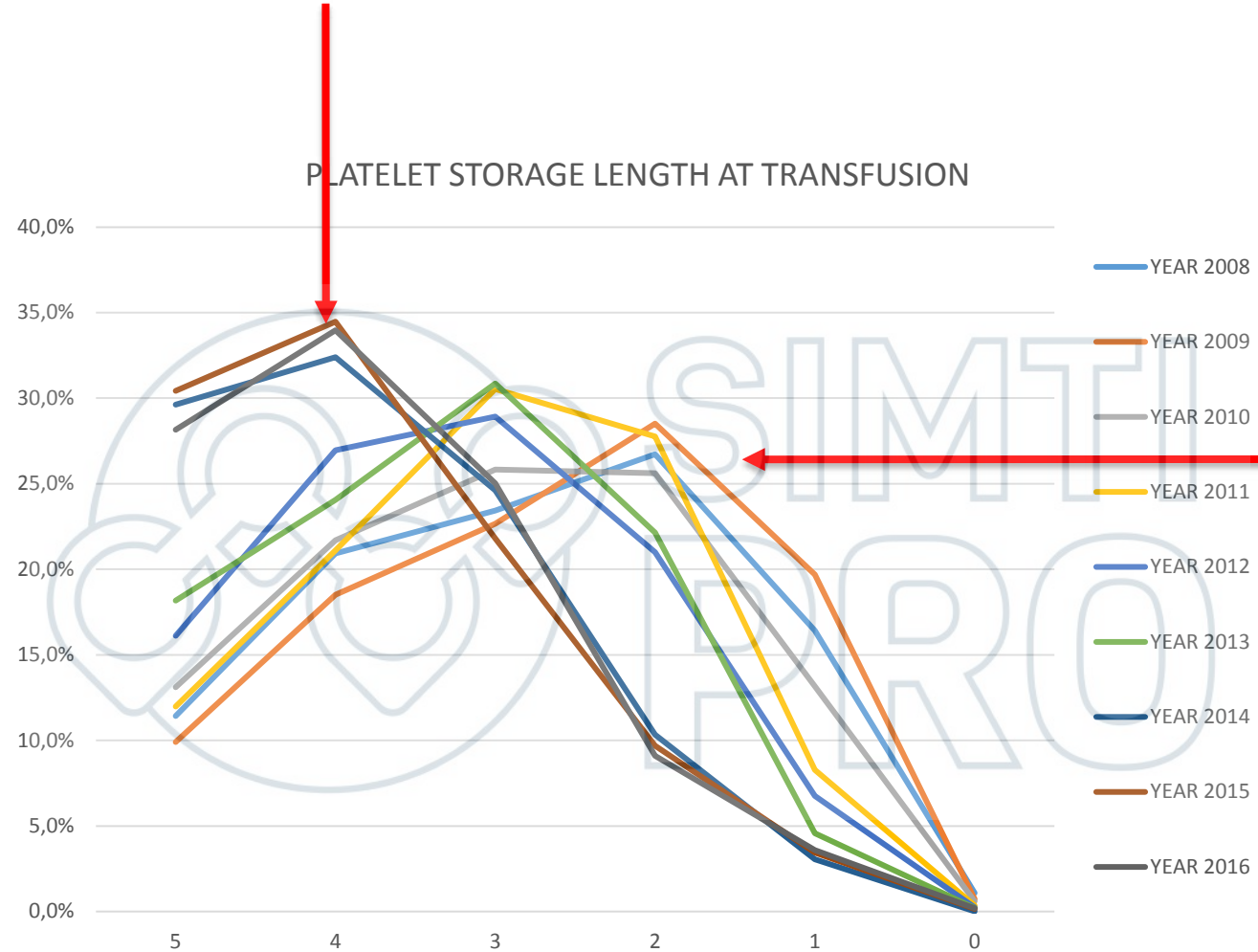
7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza, 24-26 maggio 2023



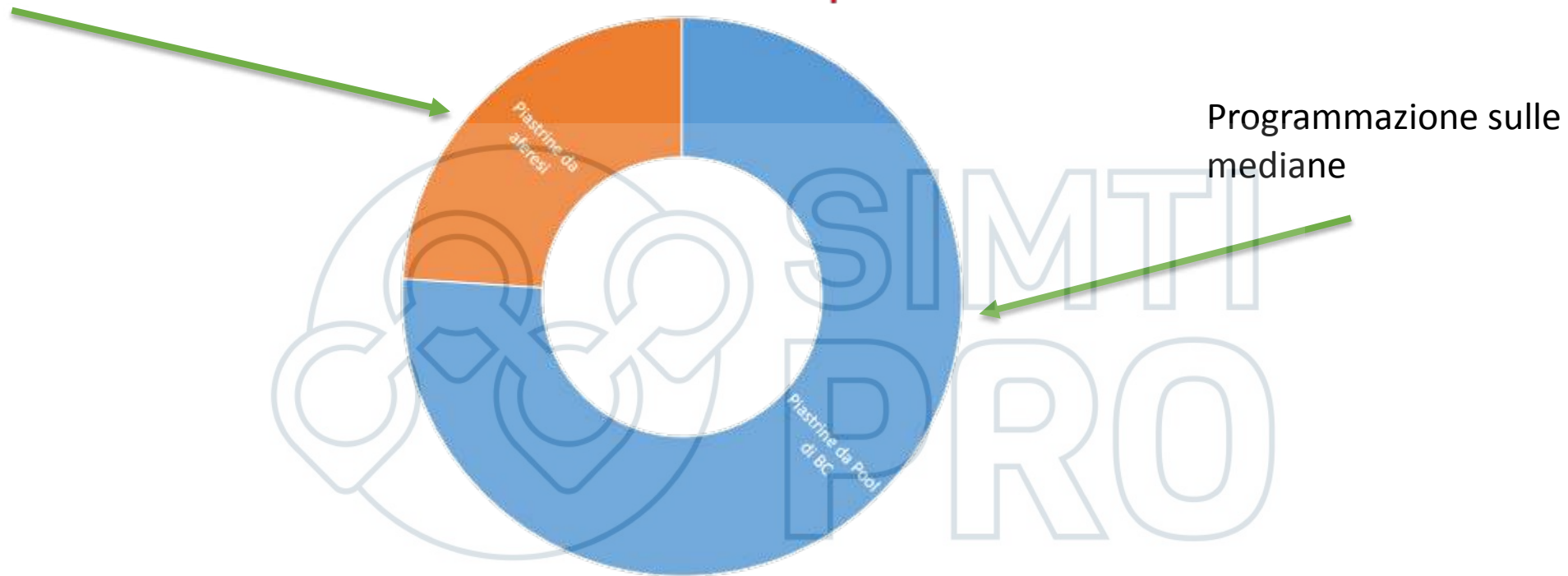
Modifica della politica di gestione dei Buffy Coat: preparazione a G 0 e conservazione a 5 giorni



Eliminazione della maggior parte di buffy coat non assemblati

Programmazione sui picchi

FVG Anno 2019: trasfusione piastrinica



Piastrine da Pool di BC	Piastrine da aferesi	Totale
4.740	1.495	6.235

LA GESTIONE DEL PAZIENTE REFRAATTARIO ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

Il protocollo ha come obiettivo l'identificazione e la trasfusione di piastrine compatibili per pazienti con sospetta refrattarietà piastrinica.

- Il protocollo comprende le seguenti fasi:
 - Identificazione di pazienti che presentino una allo-immunizzazione
 - Prova di compatibilità piastrinica per l'identificazione dei donatori idonei
 - Creazione del pool di PLT dedicato
 - Trasfusione emocomponente compatibile
 - Verifica dell'efficacia della trsfusione mediante CCI (a 1h, a 24h)

Vantaggi:

- Disponibilità PRP dei donatori della giornata in sede di Centro Unico Produttivo (centinaia di prodotti)
- Esecuzione test di crossmatch piastrinico con metodo automatizzato

Criticità:

- Tempo di min 24h dall'esecuzione del test, alla disponibilità del pool
- Più tardi inizia la ricerca, minori sono le possibilità di trovare donatori compatibili

Le “opportunità”

La qualità della terapia trasfusionale

Il controllo di qualità degli emocomponenti

Le “novelties”

Schema di piano di campionamento

L'oggetto di questo elaborato è la determinazione della numerosità campionaria per il controllo della qualità del processo di produzione di emocomponenti, a tal fine sono stati adottati i seguenti criteri:

- TERRITORIO di RIFERIMENTO: Area Vasta Udinese
- PERIODO di OSSERVAZIONE: 01/07/2011-30/06/2012
- UNITA' di RILEVAZIONE: sacche (raccolta mensile)
- TIPO di CAMPIONAMENTO PROPOSTO: campionamento stratificato ottimale
- STRATI: centri di raccolta sangue
- LIVELLO di CONFIDENZA (grado di certezza del risultato): 95%
- INTERVALLO di CONFIDENZA (margine di errore statistico o precisione delle stime): +/- 5%
- FENOMENI di OSSERVAZIONE e VARIABILI analizzate:
 - EMAZIE CONCENTRATE SENZA BUFFY COAT (HB, HT, VOLUME)
 - EMAZIE FILTRATE (HB, HT, VOLUME)
 - PLASMA DA SINGOLA DONAZIONE (GR, GB, PLT)
 - PLASMA DA AFERESI (GR, GB, PLT)
- VARIABILE di RILEVAZIONE: proporzione di sacche non conformi agli standard di riferimento
- STANDARD di RIFERIMENTO: *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components (16° ed. 2010)*



Piano di campionamento

Sample size to estimate a proportion with specified precision

Emazie concentrate senza buffy coat

periodo di riferimento 01/07/2011-31/12/2013

Livello di confidenza (fiducia delle stime)

95%

Precisione delle stime (margine di errore)

5%

N

95 657

Distribuzione numero di sacche per azienda

Azienda	Universo di riferimento	Campione 2%	Frazione di campionamento	Campione nuovo	Frazione di campionamento
AOU Udine	40 722	806	2.0	11	0.0
AOU Udine_AT	10 344	121	1.2	37	0.4
ASS 3 Gemona	1 295	91	7.0	33	2.5
ASS 3 Tolmezzo	11 017	179	1.6	17	0.2
ASS 4 Cividale del Fr.	6 766	144	2.1	31	0.5
ASS 5 Latisana	4 051	126	3.1	24	0.6
Totale	95 657	1509	1.6	153	0.2

Piano di campionamento

Sample size to estimate a proportion with specified precision

Plasma da aferesi	Livello di confidenza (fiducia delle stime)	95%
periodo di riferimento 01/07/2011-31/12/2013	Precisione delle stime (margine di errore)	5%
N		30 186

Distribuzione numero di sacche per azienda

Azienda	Plasma da aferesi	Campione 2%	Frazione di campionamento	Campione nuovo	Frazione di campionamento
AOU Udine	10 852	190	1.8	16	0.1
AOU Udine_AT	2 721	67	2.5	0	0.0
ASS 3 Tolmezzo	2 405	174	7.2	213	8.9
ASS 4 Cividale del Fr.	2 069	175	8.5	212	10.2
ASS 4 San Daniele del Fr.	3 876	178	4.6	237	6.1
ASS 5 Latisana	1 553	181	11.7	229	14.7
ASS 5 Palmanova	3 645	175	4.8	188	5.2
Totale	30 186	1 143	3.8	1 095	3.6

Piano di campionamento

Sample size to estimate a proportion with specified precision

Plasma da singola donazione	Livello di confidenza (fiducia delle stime)	95%
periodo di riferimento 01/07/2011-31/12/2013	Precisione delle stime (margine di errore)	5%
N		110 551

Distribuzione numero di sacche per azienda

Azienda	Plasma da singola donazione	Campione 2%	Frazione di campionamento	Campione nuovo	Frazione di campionamento
AOUD SMM	40 722	697	1.7	75	0.2
Ass 3 Tolmezzo	11 017	183	1.7	116	1.1
Ass 4 Cividale del Fr.	6 766	184	2.7	122	1.8
Ass 4 Dan Daniele del Fr.	12 323	168	1.4	70	0.6
Ass 5 Latisana	4 051	177	4.4	112	2.8
Ass 5 Palmanova	10 088	182	1.8	116	1.1
Ass 2 Monfalcone e Gorizia	10 848	24	0.2	168	1.5
AO TS Maggiore	13 997	24	0.2	0	0.0
Burlo	739	6	0.8	341	46.1
Totale	110 551	1 645	1.5	1 120	1.0

Le “opportunità”

La qualità della terapia trasfusionale

Il controllo di qualità degli emocomponenti

Le “novelties”

PUNTI DI DEBOLEZZA DELLA LEGISLAZIONE BTC

- iv) Some citizen groups, such as donors and offspring are not adequately protected
 - protezione donatori di gameti e PMA
- v) **The legislation does not keep pace with innovation**
 - **nuovi prodotti e nuovi processi senza cornice regolatoria**
- v) Requirements are insufficient to support sufficiency and a sustainable supply for all BTC
 - scarsi strumenti a supporto dell'autosufficienza (PMDP)

Obiettivi

1. garantire la sicurezza e la qualità ai pazienti trattati con terapie SoHO e a proteggerli pienamente rispetto ai rischi evitabili legati a dette sostanze;
2. garantire la sicurezza e la qualità ai donatori di SoHO e ai bambini nati da ovuli, sperma o embrioni donati;
3. rafforzare e consentire l'armonizzazione delle prassi di supervisione tra gli Stati membri;
4. **agevolare lo sviluppo di terapie SoHO innovative che siano sicure ed efficaci;**
5. migliorare la resilienza del settore, attenuando il rischio di carenze.

Validation - general principles

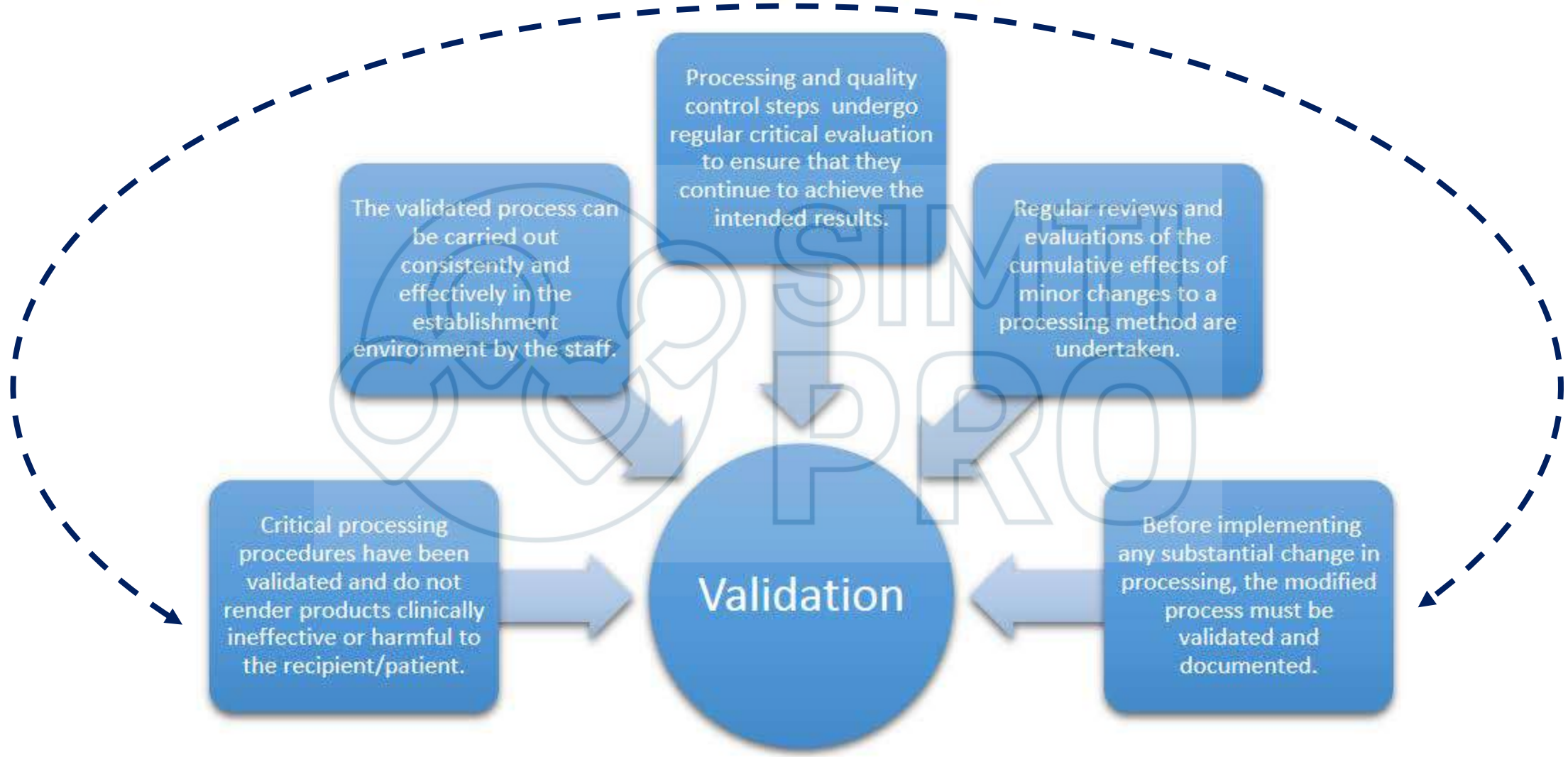


Figure 2: Principles of validation

Riorganizzazione rete trasfusionale

- Identificazione di **Poli di produzione** e di **qualificazione** effettuata sulla base degli standard organizzativi previsti dall'ACSR 25/7/2012 e dal DM 70:
- **Poli di produzione**: strutture trasfusionali che lavorano almeno 40.000 unità di sangue intero donate/anno
- **Poli di qualificazione biologica**: strutture trasfusionali che eseguono la qualificazione biologica per almeno 70.000-100.000 unità di emocomponenti donate/anno
- *N.B.: limite regionale...*

REORGANIZATION OF THE BLOOD ESTABLISHMENTS



20%



55%



20%



15%

In evoluzione

G. Grazzini 2016

CENTRO
NAZIONALE
SANGUE



Aspetti disomogenei dell'organizzazione trasfusionale

Regioni Italiane	n° centri lavorazione sangue (ACSR 25/7/2012, DM 70, pianificazione regionale)	Presenti (SISTRA)
Abruzzo	1	4
Basilicata	1	2
Calabria	1	3
Campania	3	17
Emilia- Romagna	3-4	5
Friuli Venezia Giulia	1	1
Lazio	3	10
Liguria	1	2
Lombardia	8	9
Marche	1	1
Molise	1	2
PA di Bolzano	1	1
PA di Trento	1	1
Piemonte	4	14
Puglia	3	18
Sardegna	1	10
Sicilia	3-4	23
Toscana	3	9
Umbria	1	2
Valle d'Aosta	1	1
Veneto	5	7
Forze Armate	1	1
ITALIA	48-50	143

“La medicina trasfusionale è prevista dal DM 70/2015 per ogni DEA (bacino di utenza compreso tra 150.000 e 300.000 abitanti), con la nota che i bacini devono essere coerenti con le previsioni dell’accordo stato-regioni del 16 dicembre 2010 e del 25 luglio 2012, con riferimento alle attività di preparazione e trattamento degli emocomponenti.

Per il servizio di medicina trasfusionale occorre determinare un cd. “Turno Minimo” per garantire l’esecuzione delle attività.

Tabella 15: Medicina Trasfusionale

Tipologia	Presidi di I livello	Presidi di II livello
Presenza necessaria	Prep o dosp rete (H24)	Presenza (H.24)
Bacino di utenza	150.000-300.000	600.000-1.200.000
Dirigenti Sanitari Medici e Non Medici	1-6	3-16
Infermieri	3-4	5-6
OSS	1	1

(*) comprese guardie e apicalità”

AOO-ISS - 16/03/2023 - 0013314 Class: CNS.01.00



Al Dott. Domenico Mantoan
Direttore Generale
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali –
AGENAS

OGGETTO: Organizzazione e determinazione del fabbisogno di personale delle strutture eroganti attività di Medicina Trasfusionale – Reti della medicina trasfusionale.



Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 291 del 18/03/2023

STRUTTURA PROPONENTE: U.O.S. Reti Cliniche ospedaliere e monitoraggio DM 70/2015

OGGETTO: Istituzione del “CTS avente la finalità: definizione degli standard di organizzazione e gestione delle attività dei servizi di medicina trasfusionale- organizzazione di rete”

Il presente atto si compone di n. 6 pagine

ACCERTATO che, tra le attività dell’Agenzia è prevista l’articolazione e la riorganizzazione delle reti per patologia come previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 2 Aprile 2015 n. 70: “Regolamento recante gli standard qualitativi, strutturali, tecnologici, quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”

CONSIDERATO che il suddetto DM 70/2015 prevede la medicina trasfusionale per ogni DEA (bacino di utenza compreso tra 150.000 e 300.000 abitanti), con la nota che i bacini devono essere coerenti con le previsioni dell’Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 e del 25 luglio 2012, con riferimento alle attività di preparazione e trattamento degli emocomponenti;

TENUTO CONTO che quanto suddetto si può realizzare solamente se le strutture che svolgono le attività di cui ai due citati accordi (attività di lavorazione, testing e distribuzione delle unità trasfusionali) sono analizzate in maniera separata dalle strutture che effettuano attività clinica in medicina trasfusionale; per le prime, infatti, si dimensiona l’attività sul numero di unità trasfusionali da lavorare e testare (a sua volta connesso col numero di donatori di sangue, e quindi con le persone sane), mentre le seconde hanno il loro dimensionamento quali-quantitativo sui bacini di popolazione o di complessità ospedaliera e di patologia (e quindi fanno riferimento all’epidemiologia delle persone ammalate);



La sapienza è figliola dell'esperienza.



*Grazie
per la vostra
attenzione!*