



SOCIETÀ ITALIANA  
DELLA RIPRODUZIONE  
UMANA (SIRU)

2° SEMINARIO NAZIONALE

## RISCHIO CLINICO E TUTELE DELLA SALUTE DELLE COPPIE NELLA PMA

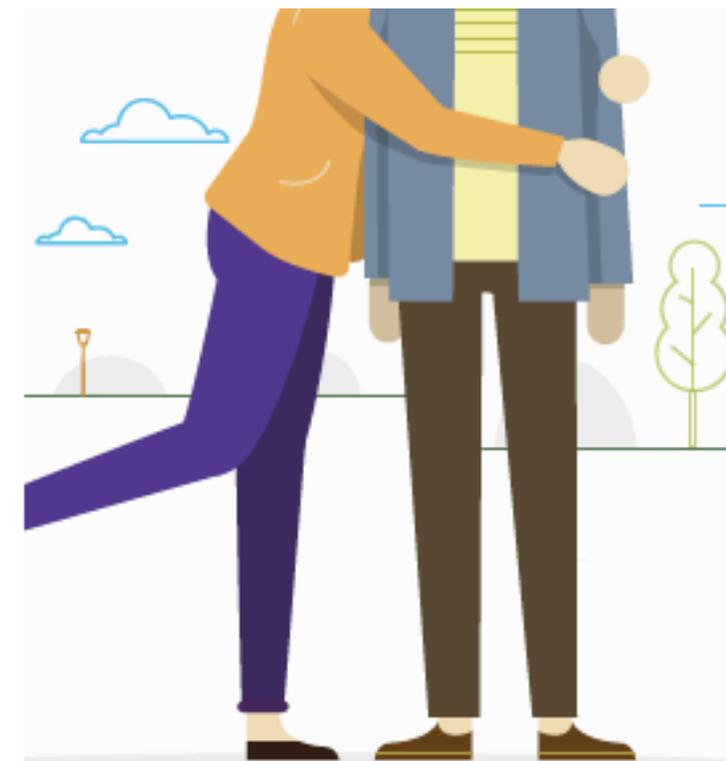
Principali deviazioni dalle indicazioni del  
DL.gs191  
riscontrate dalle autorità competenti nei  
centri PMA italiani e azioni consigliate

Simona Cuomo



15 DICEMBRE 2018  
PADERNO DUGNANO

CLINICA SAN CARLO - AUDITORIUM NUOVO  
OSPEDALE - VIA OSPEDALE 21





SOCIETÀ ITALIANA  
DELLA RIPRODUZIONE  
UMANA (SIRU)

S.I.R.U.

2° SEMINARIO NAZIONALE

## RISCHIO CLINICO E TUTELE DELLA SALUTE DELLE COPPIE NELLA PMA

### Dichiarazione di interesse:

-la partecipazione a questo evento non è retribuita.

-sono Laboratory Director presso Procrea SA (Lugano) e Casa di Cura le Betulle (CO)

-Per lo svolgimento della mia attività sono in contatto con aziende portatrici di interessi nell'ambito della PMA

15 DICEMBRE 2018  
PADERNO DUGNANO

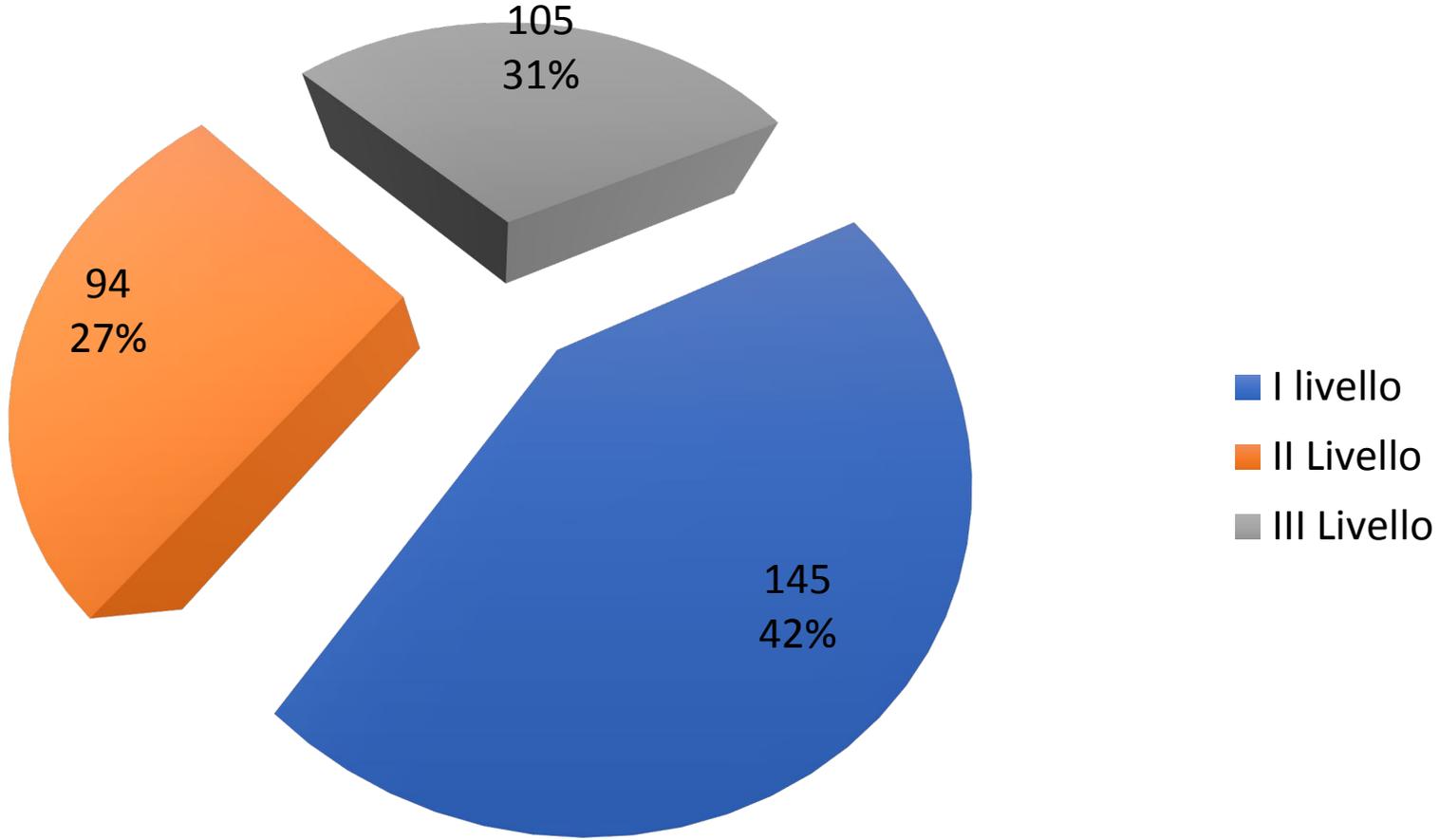
CLINICA SAN CARLO - AUDITORIUM NUOVO  
OSPEDALE - VIA OSPEDALE 21

# Introduzione

## Obiettivi dell'intervento:

- I centri in Italia
- Oggetto delle ispezioni
- Gli ispettori
- Analisi dei report del CNT
- Scomposizione dei rilievi complessivi in rilievi di dettaglio
- Stratificazione dei rilievi di dettaglio
- Analisi dei rilievi maggiormente riscontrati
- Considerazioni
- Conclusioni

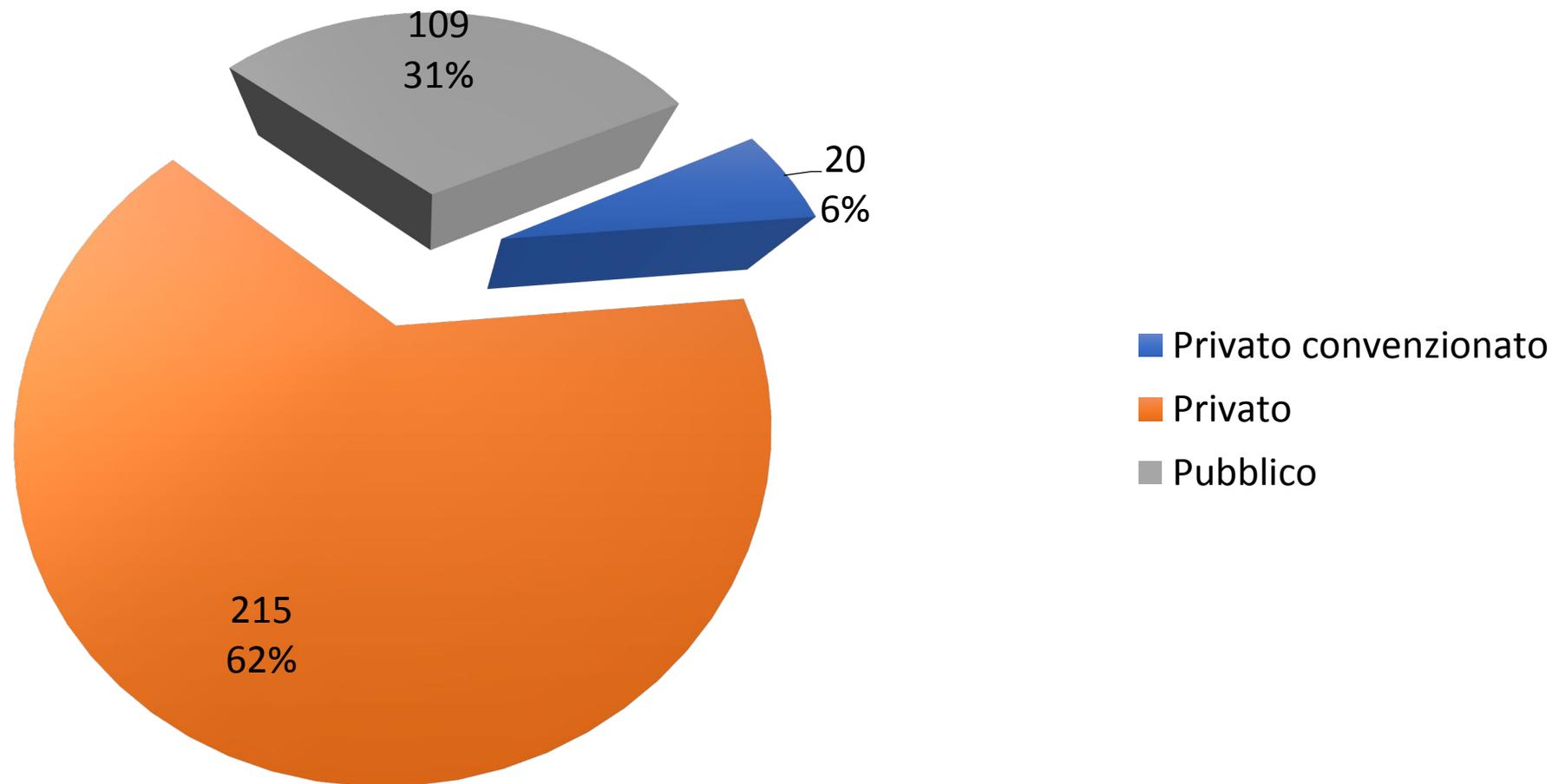
# Centri di PMA in Italia <sup>1</sup>



<sup>1</sup>Dati ISS - Registro Italiano PMA 12.12.18

**Totale: 344**

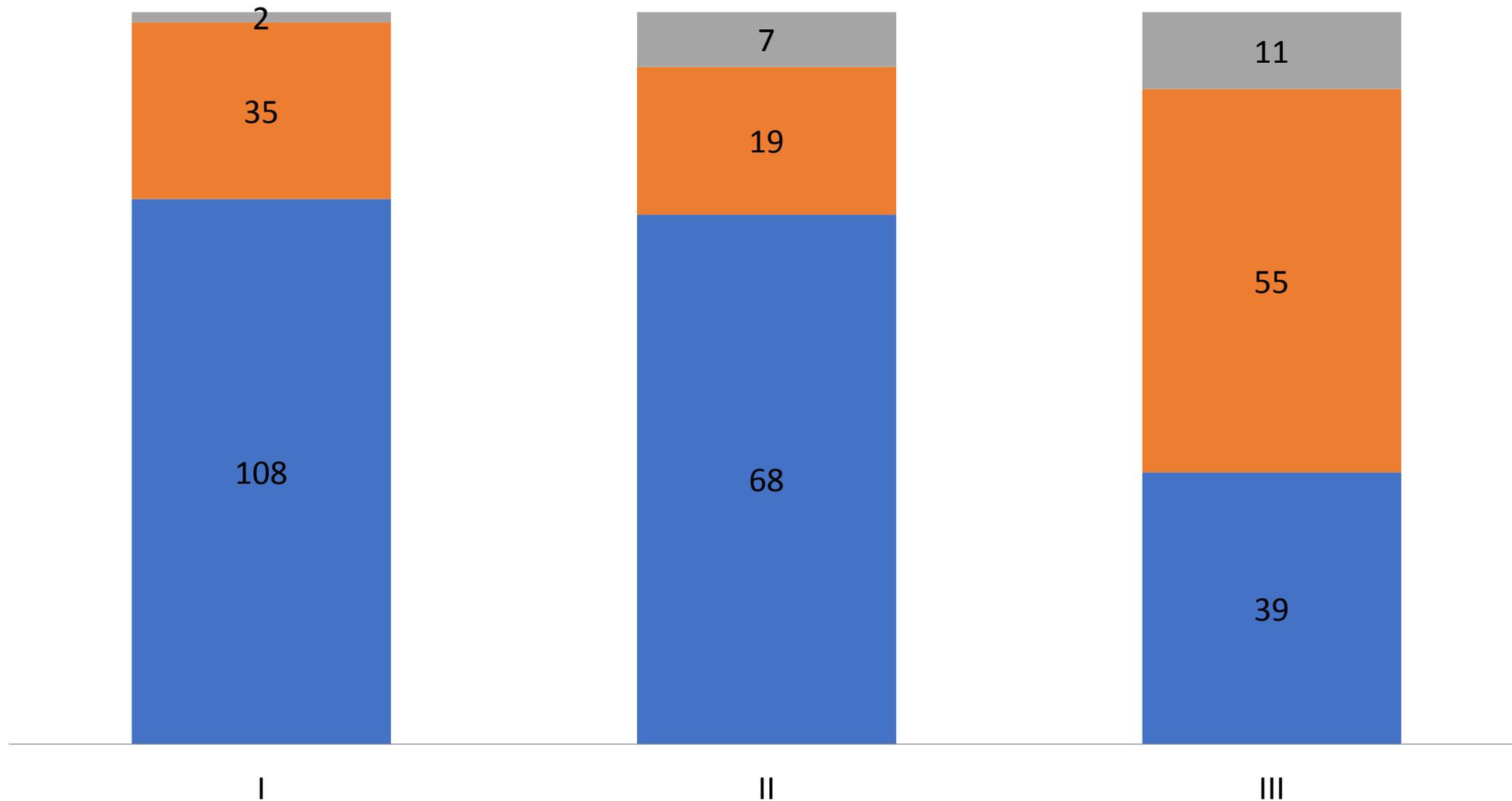
# Centri di PMA in Italia <sup>1</sup>



<sup>1</sup>Dati ISS - Registro Italiano PMA 12.12.18

**Totale: 344**

■ Privato ■ Pubblico ■ Privato convenzionato



<sup>1</sup>Dati ISS - Registro Italiano PMA 12.12.18

**Totale: 344**

# Oggetto delle Ispezioni – La normativa

## **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"

## **Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16**

"Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"

## **Decreto Legislativo 30 maggio 2012 , n. 85**

**Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16**, recante attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE [...]

## **Documento 59/CSR del 15 Marzo 2012**

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40 per la qualità, e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane".

**E altro...**

# Oggetto delle Ispezioni – I riferimenti alle ispezioni

## Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16

"Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani

[...]

Art. 1

Campo d'applicazione

[...]

3. Ai fini dell'attuazione delle disposizioni recate in materia di cellule riproduttive dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e dal presente decreto, **il Ministero della salute e le Regioni si avvalgono della collaborazione del Centro nazionale trapianti, in seguito indicato come «CNT».** ~~Sono fatte salve le competenze dell'Istituto superiore di sanità di cui alla legge 19 febbraio 2004, n.40.~~ Sono fatte salve le competenze dell'Istituto superiore di sanità, di seguito denominato: "ISS", di cui agli articoli 11 e 15 della legge 19 febbraio 2004, n. 40.\*

\*Modificato dal DLgs 85/2012

# Gli Ispettori - Competenza

“DECISIONE DELLA COMMISSIONE del 3 agosto 2010 che stabilisce orientamenti relativi alle condizioni delle ispezioni e delle misure di controllo, nonché alla formazione e alla qualificazione del personale interessato, nel campo delle cellule e dei tessuti umani, di cui alla direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio”[...]

## ALLEGATO

Orientamenti relativi alle ispezioni e alle misure di controllo nonché alla formazione e alla qualificazione del personale interessato nel campo delle cellule e dei tessuti umani

### 1. Finalità degli orientamenti

I presenti orientamenti hanno lo scopo di fornire agli Stati membri indicazioni che permettano di raggiungere un livello omogeneo di competenze e rendimento delle ispezioni nel campo dei tessuti e delle cellule. [...]

### 3. Qualifiche degli ispettori

Gli ispettori devono disporre almeno di:

a) un diploma, certificato o altro attestato di qualificazione formale nel campo delle scienze mediche o biologiche, rilasciato alla conclusione di un corso di studi universitari o di un corso riconosciuto come equivalente dallo Stato membro interessato;

e

b) un'esperienza pratica nei campi di intervento pertinenti in un istituto di tessuti, cellule o sangue. Anche altre esperienze precedenti possono essere considerate pertinenti.

Le autorità competenti possono esentare dal requisito di cui al punto a) le persone in possesso di una notevole e pertinente esperienza.

# Gli Ispettori - Chi sono gli ispettori?

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 25 marzo 2015 (Rep. Atti n. 58/CSR) sul documento recante "Criteri per le visite di verifica dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei centri di procreazione medicalmente assistita (PMA) di cui al decreti legislativi n. 191/2007 e n. 16/2010 e per la formazione e qualificazione dei valutatori addetti a tali verifiche".

Deliberazione del CNT n. 1 del 23 febbraio 2017

**ELENCO NAZIONALE DEI VALUTATORI ADDETTI ALLE VISITE DI VERIFICA DEI CENTRI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)**

*Presenti nell'elenco "Valutatori designati dalle Regioni e Province autonome"*

# Analisi dei report del CNT

- Sono stati analizzati 23 report del CNT di visite effettuate dal 2012 al 2017, provenienti da 7 regioni.
- L'elaborazione effettuata sui dati consente la valutazione in forma completamente anonima

# Scomposizione dei rilievi complessivi in rilievi di dettaglio

I report del CNT riportano i rilievi riepilogati per singolo punto, ma può essere necessario, per la loro risoluzione e corretta catalogazione, scomporli in rilievi puntuali.

Esempio di rilievo CNT

### **3.3. Accordo con Centro di PMA per la gestione di eventuale cessazione di attività (DLgs 191 Art. 21,4)**

Manca una specifica della richiesta ai pazienti di consenso al trasferimento del materiale crioconservato prima del trasferimento stesso.

Nella revisione della procedura è prevista presa in carico dei pazienti per continuità assistenziale, è da modificare in tal senso l'accordo con XXX.

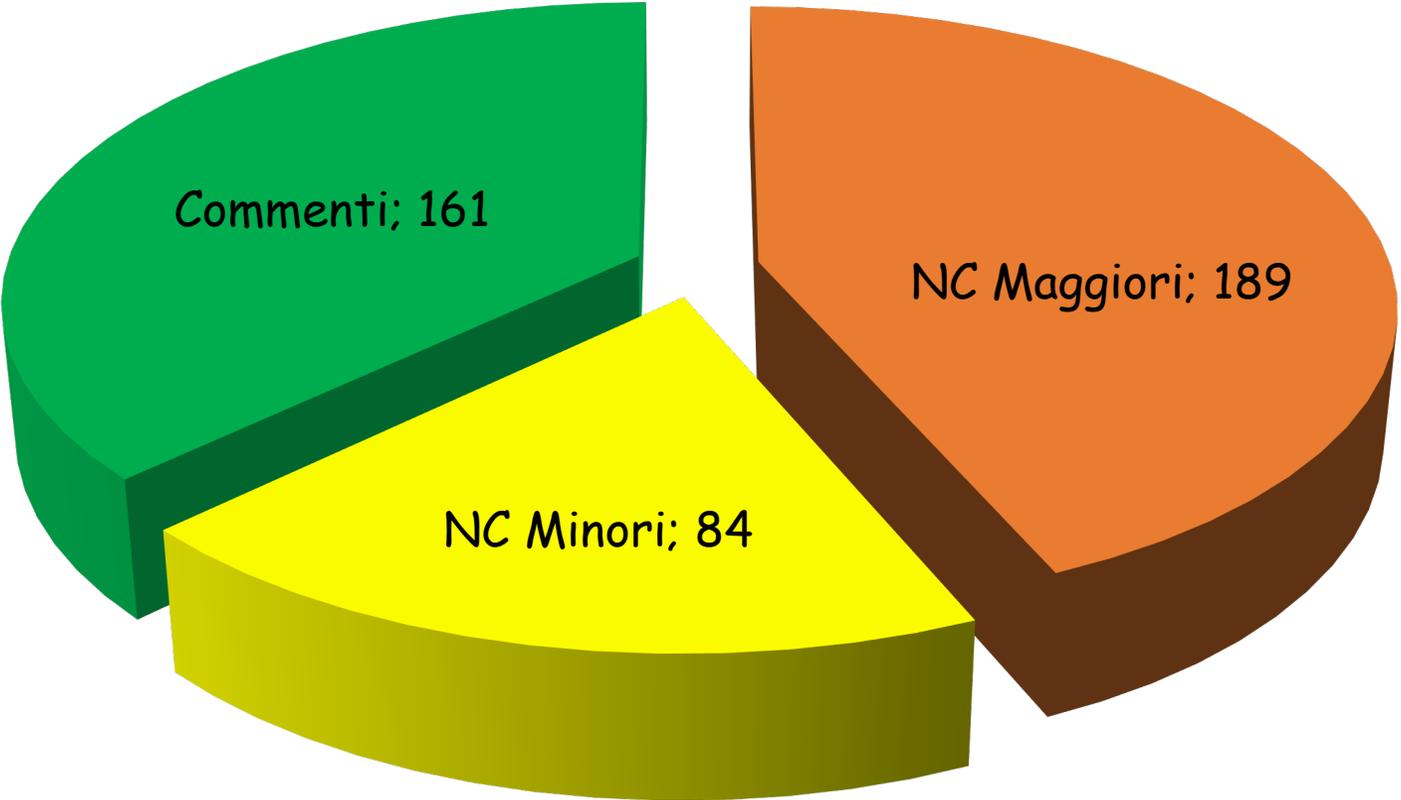
**Nel report CNT è un rilievo, nell'elaborazione statistica di questa presentazione sono 2**

# Esito delle Ispezioni

Nei centri oggetto della presente analisi non sono state rilevate non conformità tali da pregiudicare la prosecuzione delle attività (NC Critiche).

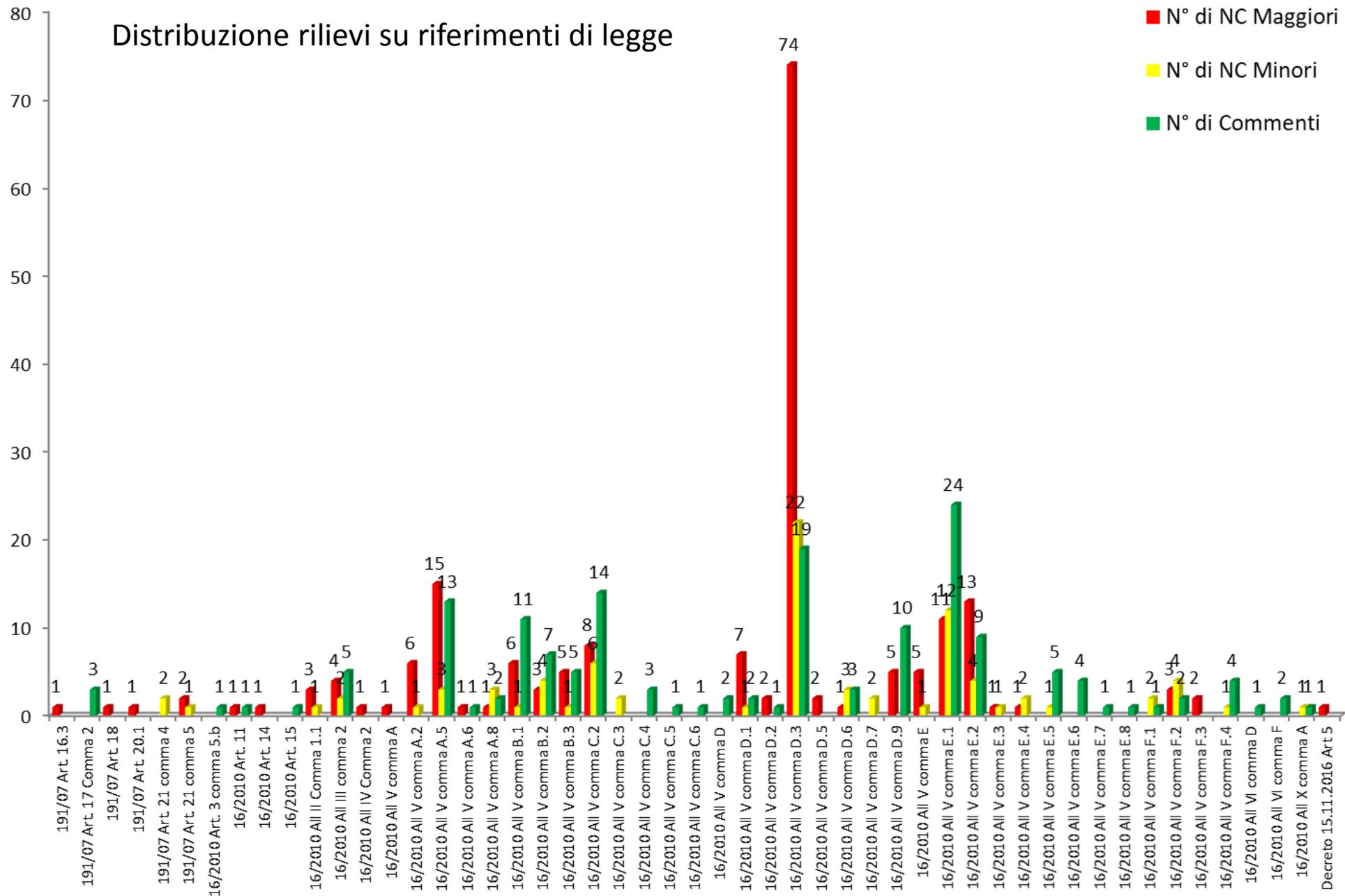
# Rilievi

NC Critiche; 0

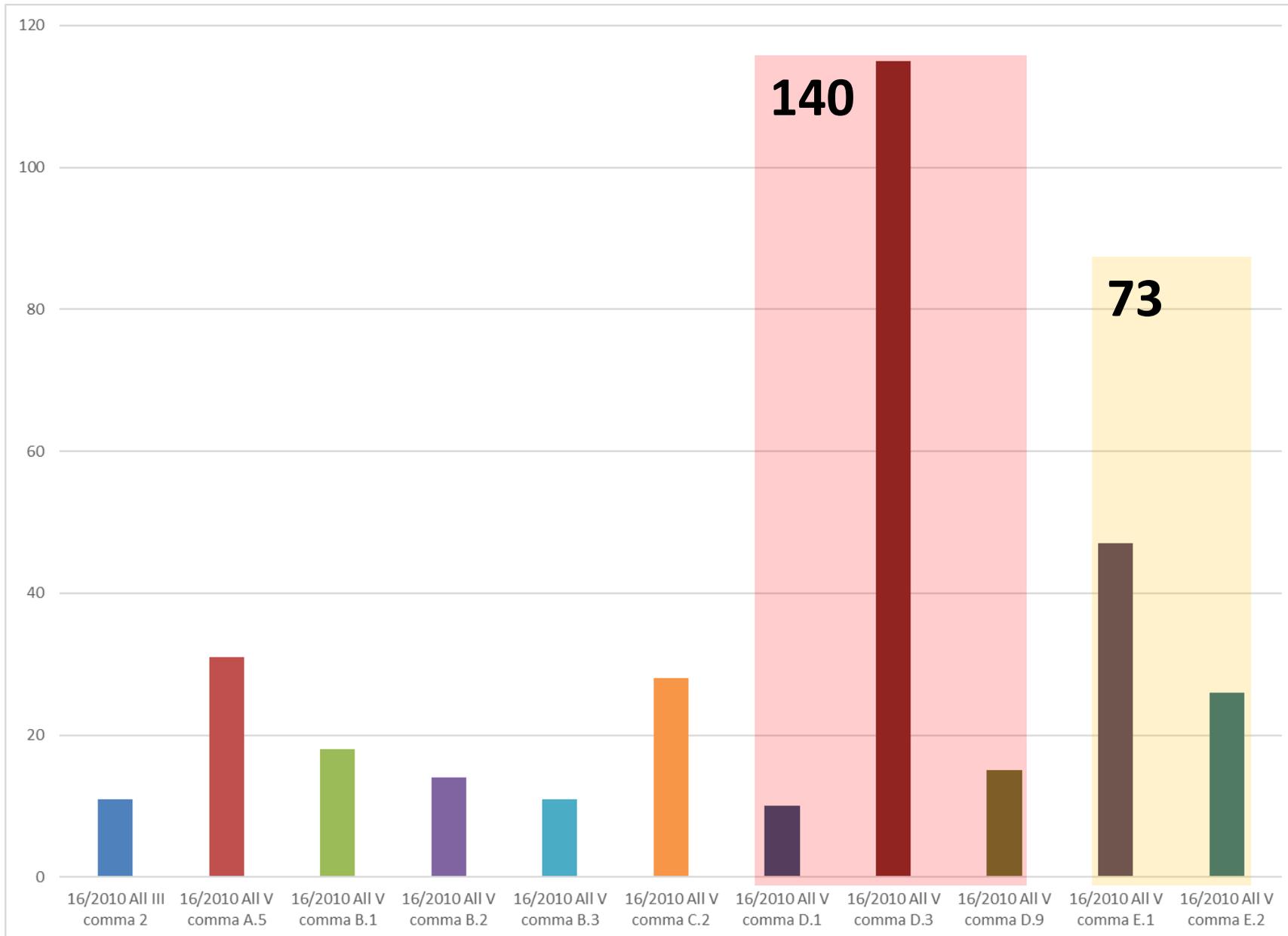


Totale rilievi: 434

# Distribuzione rilievi su riferimenti di legge



## Distribuzione rilievi su riferimenti di legge ( $\geq 10$ rilievi per riferimento di legge)



# Rilievi principali

## D.Lgs 16/2010

- **ALLEGATO III Criteri di selezione ed esami di laboratorio richiesti per i donatori di cellule riproduttive (Articolo 4, lettera b) - Articolo 5, comma 2)**
  
- **ALLEGATO V Prescrizioni per l'autorizzazione e l'accreditamento degli istituti dei tessuti (Articolo 8):**
  - **A. Organizzazione e gestione**
  - **B. Personale**
  - **C. Attrezzature e materiali**
  - **D. Servizi e locali**
  - **E. Documentazione e registrazioni**

# **Decreto Legge 16-2010**

**ALLEGATO III Criteri di selezione ed esami di laboratorio richiesti per i donatori di cellule riproduttive (Articolo 4, lettera b) - Articolo 5, comma 2)**

# ALLEGATO III Criteri di selezione ed esami di laboratorio richiesti per i donatori di cellule riproduttive (Articolo 4, lettera b) - Articolo 5, comma 2)



■ N° di NC Maggiori  
■ N° di NC Minori  
■ N° di Commenti

## 2. Donazione del partner (casi diversi dall'impiego diretto)

Le cellule riproduttive lavorate o conservate e le cellule riproduttive crioconservate che daranno origine ad embrioni devono essere conformi ai seguenti criteri.

**2.1. Il medico clinico che segue il donatore deve definire e documentare [...] una giustificazione della donazione e la sua sicurezza per il ricevente e per gli eventuali bambini che possono nascere.**

**2.2. Al fine di valutare il rischio di contaminazioni incrociate, vanno effettuati i seguenti test biologici:**

**Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV Ab.**

Nel caso di sperma lavorato per l'inseminazione intrauterina non destinato alla conservazione, [...] è possibile rinunciare all'obbligatorietà dello svolgimento di test biologici.

**2.3. Ove i risultati dei test dell'HIV 1 e 2, dell'epatite B o dell'epatite C siano positivi oppure non disponibili, o qualora risulti che il donatore comporta un rischio d'infezione, occorre predisporre un sistema di conservazione separata.**

**2.4. L'esame degli anticorpi HTLV-I va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.**

**2.5. In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami, in base ai viaggi e all'esposizione del donatore a fattori di rischio e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. in caso di cardiopatia reumatica, malaria, CMV, T. cruzi).**

**2.6. I risultati positivi non impediscono necessariamente la donazione del partner in base alla normativa vigente.**

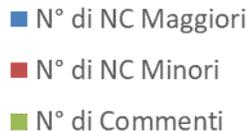
## **Decreto Legge 16/2010**

**ALLEGATO V Prescrizioni per l'autorizzazione e  
l'accreditamento degli istituti dei tessuti  
(Articolo 8)**

# A. Organizzazione e gestione

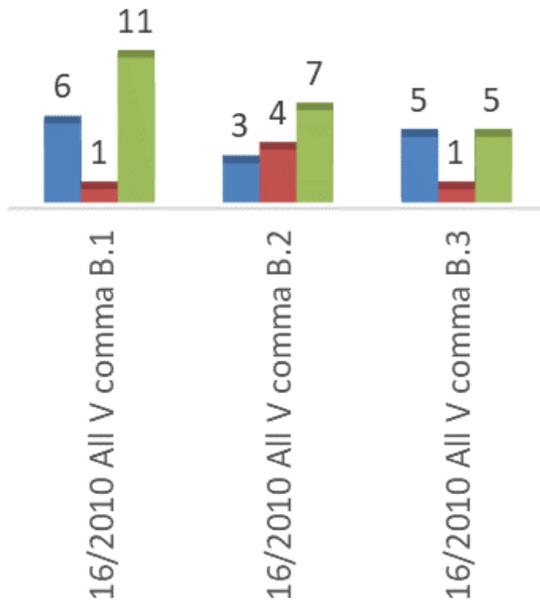


**A.5. L' istituto dei tessuti garantisce l'individuazione e la minimizzazione dei rischi, ivi compresi quelli specificamente relativi alle procedure, ambiente e stato di salute del personale dell'istituto dei tessuti, inerenti all'uso e alla manipolazione di materiale biologico, coerentemente con il mantenimento di qualità e sicurezza adeguate alla destinazione prevista dei tessuti e cellule.**



# B. Personale

B.1. L' istituto dei tessuti è dotato di personale in numero sufficiente e qualificato per lo svolgimento dei compiti assegnati. La competenza del personale è valutata ad intervalli di tempo adeguati, specificati nell'ambito del sistema di qualità.



■ N° di NC Maggiori  
■ N° di NC Minori  
■ N° di Commenti

B.2. Le funzioni di tutto il personale sono regolate in modo da risultare chiare, documentate ed aggiornate. I relativi compiti, competenze e responsabilità sono definiti in modo da risultare ben documentati e compresi.

B.3. L'istituto dei tessuti garantisce una formazione iniziale del personale e gli aggiornamenti occorrenti nel caso di modifica delle procedure o di sviluppo delle conoscenze scientifiche, nonché possibilità di adeguata crescita professionale.

Il programma di formazione garantisce e documenta che ciascun soggetto:

- abbia dimostrato competenza nello svolgimento dei compiti assegnati;
- abbia conoscenza e comprensione adeguate dei procedimenti e dei principi scientifici e tecnici afferenti ai compiti assegnati;
- comprenda il quadro organizzativo, il sistema di qualità e le norme di salute e sicurezza dell'istituto in cui opera;
- sia adeguatamente informato del più ampio contesto etico, legislativo e normativo del proprio lavoro.

# C. Attrezzature e materiali



- N° di NC Maggiori
- N° di NC Minori
- N° di Commenti

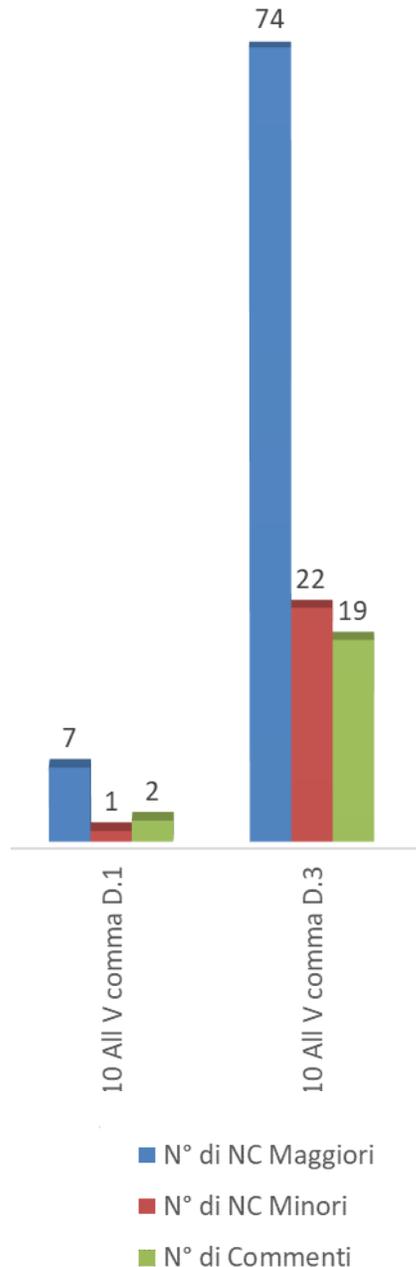
C.2. Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici sono identificati e convalidati, periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante. ~~Le attrezzature o i materiali che incidono su parametri critici di lavorazione o stoccaggio (ad esempio temperatura, pressione, numero di particelle, livello di contaminazione microbica) sono identificati ed eventualmente sottoposti a osservazioni, vigilanza, allarmi e interventi correttivi adeguati per individuarne le disfunzioni e i difetti e per garantire che i parametri critici rimangano costantemente al di sotto dei limiti accettabili.~~ *Le attrezzature o i materiali che incidono su parametri critici di lavorazione o stoccaggio (ad esempio temperatura, pressione, numero di particelle, livello di contaminazione microbica) sono identificati e sottoposti in modo adeguato a osservazioni, vigilanza, allarmi ed agli eventuali interventi correttivi necessari per individuare le disfunzioni e i difetti e per garantire che i parametri critici rimangano costantemente **al di sotto dei limiti accettabili**.*\* Tutte le attrezzature che dispongono di una funzione di misurazione critica sono tarate di riferimento reperibile, qualora esista.

**\*Modificato dal DLgs 85/2012**

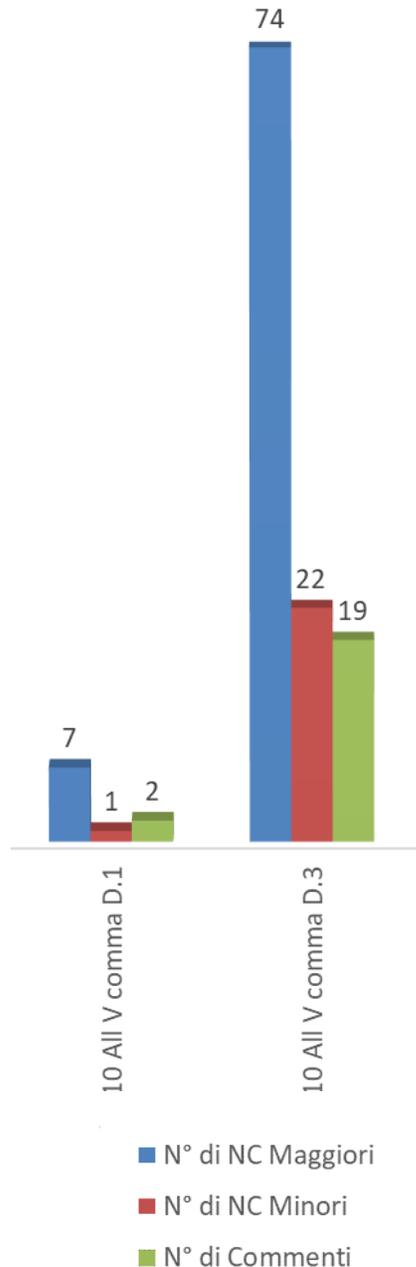
## D. Servizi e locali

D.1. Un istituto dei tessuti possiede servizi adeguati allo svolgimento delle attività per le quali è richiesta l'autorizzazione e l'accreditamento, in conformità ai parametri stabiliti dal presente decreto .

D.3. Fatte salve le disposizioni indicate al punto 4, se i tessuti o le cellule vengono a contatto con l'ambiente durante la lavorazione senza essere poi sottoposti a procedimento di inattivazione microbica, per la qualità dell'aria è prescritto quale requisito un numero di particelle e un numero di colonie microbiche equivalente a quelli di grado A di cui all'allegato 1 [*Manufacture of Sterile Medicinal Products*] della guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice: GMP), e al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", con un ambiente di fondo adeguato alla lavorazione dei tessuti/cellule interessati, ma almeno equivalente a GMP di grado D in termini di numero di particelle e di colonie microbiche.



# D. Servizi e locali



## ANNEX 1

### MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

#### Principle

The manufacture of **sterile products** is subject to special requirements in order to **minimize risks of microbiological contamination**, and of **particulate** and **pyrogen contamination**. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

particelle e un numero di colonie microbiche equivalente a quello di grado A di cui all'allegato 1 [**Manufacture of Sterile Medicinal Products**] della guida europea alle buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practice: GMP), e al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", con un ambiente di fondo adeguato alla lavorazione dei tessuti/cellule interessati, ma almeno equivalente a GMP di grado D in termini di numero di particelle e di colonie microbiche.

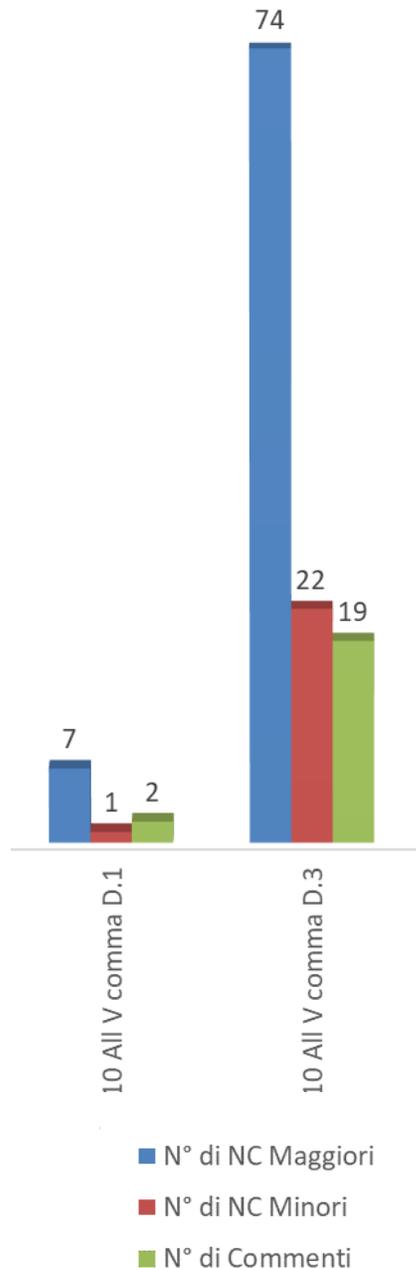
# D. Servizi e locali

D.1. Un istituto dei tessuti possiede servizi adeguati allo svolgimento delle attività per le quali è richiesta l'autorizzazione e l'accreditamento, in conformità ai parametri stabiliti dal presente decreto .

**4. Condizioni ambientali meno rigorose di quelle sopraindicate possono essere accettabili qualora:**

- a) si applichi un procedimento convalidato di inattivazione microbica o di sterilizzazione finale, oppure**
- b) sia dimostrato che il contatto con un ambiente di grado A ha effetti nocivi sulle proprietà richieste per i tessuti o cellule di cui si tratta, oppure**
- c) sia dimostrato che le modalità e il percorso di applicazione di tessuti o cellule al ricevente comportano un rischio di trasmettere al ricevente infezioni batteriche o fungine, notevolmente inferiore rispetto al trapianto di cellule e tessuti, oppure**
- d) non sia tecnicamente possibile eseguire il procedimento richiesto in un ambiente di grado A (ad esempio perché nella zona di lavorazione occorrono attrezzature specifiche non del tutto compatibili con il grado A).**

2007/21/CE, con un ambiente di grado adeguato alla lavorazione dei tessuti/cellule interessati, ma almeno equivalente a GMP di grado D in termini di numero di particelle e di colonie microbiche.



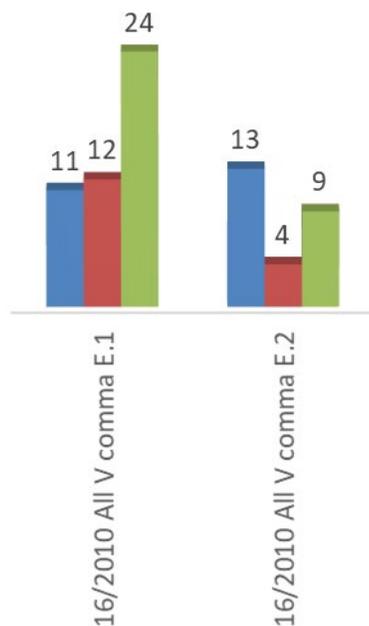
## D. Servizi e locali



■ N° di NC Maggiori  
■ N° di NC Minori  
■ N° di Commenti

9. L'istituto dei tessuti dispone di un regolamento e di procedure scritte per l'accesso controllato, la pulizia, la manutenzione e lo smaltimento dei rifiuti, nonché per garantire la riorganizzazione della prestazione dei servizi in situazioni di emergenza.

# E. Documentazione e registrazioni



**E.1. L'istituto dei tessuti organizza un sistema in grado di fornire la documentazione, chiaramente definita ed efficace, registrazioni, schede corrette nonché procedure operative standard (POS) per le attività di cui si chiede l'autorizzazione e l'accreditamento. Tutti i documenti sono periodicamente verificati ed essere conformi ai parametri indicati dal presente decreto. Il sistema garantisce la standardizzazione dell'attività svolta e la rintracciabilità di tutte le sue fasi, ovvero codifica, idoneità di donatori, approvvigionamento, lavorazione, conservazione, stoccaggio, trasporto, distribuzione o smaltimento, compresi gli aspetti relativi al controllo di qualità e alla garanzia di qualità.**

**E.2. Il materiale, le attrezzature e il personale coinvolti in ogni attività critica sono identificati e registrati.**



## Considerazioni

Sulla base di quanto rilevato è possibile ipotizzare un programma di miglioramento e di standardizzazione del soddisfacimento dei requisiti di legge che consenta ad ogni singolo centro di lavorare in conformità e sicurezza mantenendo le proprie caratteristiche distintive.

L'autorità competente, parte interessata di questo processo, in quanto garante per gli utenti della qualità e della sicurezza, è quindi un interlocutore fondamentale affinché questo programma di miglioramento continuo sia lo strumento per garantire nel tempo la conformità ai requisiti

# Conclusioni

1. Migliorare la sistematicità dei report con l'obiettivo di offrire maggiori informazioni/formazione possibili al personale dei centri ispezionati (es. inserire sempre i riferimenti di legge relativi al rilievo riportato nel documento, anche per i commenti) e ottimizzare quindi risorse e tempistiche per l'adeguamento richiesto in sede ispettiva.
2. Interazione tra gruppi di lavoro regionali che valutano le problematiche dei centri ispezionati ed in accordo con i direttori generali o la proprietà e le autorità competenti identificano soluzioni appropriate.
3. Raccogliere sistematicamente i risultati delle ispezioni in un documento, periodicamente aggiornato e messo a disposizione dei centri di PMA, come avviene da tempo in altri settori.
4. Commissione di valutazione di fornitori di servizi e prodotti al fine di selezionare quelli in grado di garantire forniture conformi alle aspettative dell'autorità competente.
5. I dati retrospettivi dei 25 anni di PMA potrebbero essere utilizzati per l'interpretazione della legge attualmente in vigore.

Grazie per l'attenzione

# Simona Cuomo



Direttore dei Laboratori IVF e Andrologia  
Procrea SA – Lugano (CH)



**Casa di Cura Le Betulle srl**  
**Appiano Gentile (CO)**  
**Unità di Procreazione Assistita**

Direttore Laboratorio PMA e Coordinatore Scientifico