



COMMISSARIO AD ACTA
per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario
Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 07.12.2018

DECRETO

N. 64

IN DATA 22/10/2020

OGGETTO:

D.M. 2 novembre 2015 «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti» e successive modifiche di cui al D.M. 1° agosto 2019: Linee di indirizzo regionali per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale ed approvazione dello schema-tipo di convenzione per la regolamentazione dei rapporti tra l'Azienda sanitaria regionale (ASReM) e la struttura sanitaria per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale.

Il Responsabile dell'istruttoria
Dott. Ermanno Paolitto

Il Direttore del Servizio Prevenzione
Dott. Michele Colitti

Il Direttore Generale per la Salute
Dr.ssa Lolita Gallo

Il Sub Commissario Ad Acta
Dr.ssa Ida Grossi



COMMISSARIO AD ACTA
per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario
Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 07.12.2018

DECRETO

N. 64

IN DATA 22/10/2020

OGGETTO:

D.M. 2 novembre 2015 «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti» e successive modifiche di cui al D.M. 1° agosto 2019: Linee di indirizzo regionali per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale ed approvazione dello schema-tipo di convenzione per la regolamentazione dei rapporti tra l'Azienda sanitaria regionale (ASReM) e la struttura sanitaria per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale.

COMMISSARIO AD ACTA

PREMESSO che, con delibera adottata in data 7 dicembre 2018 il Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro dell'Economia e delle Finanze, di concerto con il Ministro della Salute, ha nominato il dott. Angelo Giustini quale Commissario ad acta per l'attuazione del vigente Piano di Rientro dai disavanzi del Servizio Sanitario Regionale Molisano, con l'incarico prioritario di attuare i Programmi Operativi 2015-2018 nonché tutti gli interventi tesi a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei LEA in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, ivi compresa l'adozione e l'attuazione dei Programmi Operativi 2019-2021, laddove richiesti dai predetti Tavoli tecnici, nell'ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle azioni ed interventi prioritari riportati nella delibera stessa;

DATO ATTO che con la suddetta delibera il Consiglio dei Ministri ha nominato la dott.ssa Ida Grossi quale Subcommissario ad acta, con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione del relativo mandato commissariale;

RICHIAMATO l'Accordo Stato-Regioni del 3 agosto 2016, recante: "Accordo concernente l'intervento straordinario per l'emergenza economico-finanziaria del Servizio Sanitario della Regione Molise e per il riassetto della gestione del Servizio Sanitario Regionale ai sensi dell'articolo 1, comma 604, della legge 23 dicembre 2014, n.190" (Repertorio Atti n. 155/CSR del 03/08/2016);

VISTO il decreto commissariale n. 52 del 12.09.2016: “Accordo sul Programma Operativo Straordinario 2015-2018 della Regione Molise. (Rep. Atti n. 155/CSR del 03/08/2016). Provvedimenti.”;

DATO ATTO del “Programma Operativo Straordinario 2015 – 2018”;

VISTA la legge 21 giugno 2017 n. 96 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 24 aprile 2017, n. 50, recante disposizioni urgenti in materia finanziaria, iniziative a favore degli enti territoriali, ulteriori interventi per le zone colpite da eventi sismici e misure per lo sviluppo.” pubblicata sulla GU Serie Generale n.144 del 23-06-2017 - Suppl. Ordinario n. 31 - ed in particolare l’art. 34-bis, rubricato: “Programma Operativo Straordinario della Regione Molise”;

DATO ATTO che il presente decreto è conforme a quanto previsto nella citata delibera del Consiglio dei Ministri del 7 dicembre 2018;

ATTESO che tanto rileva a titolo di istruttoria tecnica in fatto ed in diritto del responsabile del procedimento, secondo le disposizioni di cui alla legge regionale n. 10 del 23 Marzo 2010 e ss.mm.ii;

VISTA la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante «Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati» e successive modificazioni ed integrazioni;

RICHIAMATI, in particolare,

- l'articolo 3, comma 4 della citata legge che prevede che i protocolli per l'accertamento della idoneità fisica del donatore e della donatrice e le modalità della donazione di sangue e di emocomponenti, nonché del prelievo di cellule staminali emopoietiche periferiche e da cordone ombelicale, sono definiti con decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentiti il Centro nazionale sangue e la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale;
- l'articolo 21, comma 2 che prevede che le direttive relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti sono emanate, sentita la Consulta e previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, dal Ministro della salute con apposito decreto;
- l'articolo 21, comma 2 che prevede che le direttive di cui al comma 1 riguardano tutti gli aspetti scientifici e tecnologici relativi alla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, con particolare riferimento: alle informazioni da fornire ai donatori e alle donatrici; alle informazioni da richiedere ai donatori e alle donatrici; alla definizione delle procedure per l'accertamento dell'idoneità alla donazione; alle modalità di raccolta e lavorazione del sangue e degli emocomponenti; ai controlli di laboratorio praticati su ogni singola donazione ed ai controlli periodici; ai requisiti di qualità del sangue e degli emocomponenti; ai requisiti in materia di etichettatura; alle modalità di conservazione e congelamento; alle procedure e ai test di laboratorio relativi alla distribuzione;

VISTO il decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015, recante «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti», ed, in particolare, l’art. 20 relativo agli emocomponenti per uso non trasfusionale;

VISTI

- il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante «Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti»;
- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante: «Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del

sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi»;

- il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante: «Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;

VISTO l'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 16 dicembre 2010 - Rep. Atti n. 242/CSR del 16 dicembre 2010;

RICHIAMATA la Deliberazione della Giunta Regionale n. 512 del 18 luglio 2011 con la quale è stato recepito del suddetto Accordo;

VISTO l'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alle "Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di Coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali" del 13 ottobre 2011 (Rep. Atti 206/CSR del 13 ottobre 2011);

VISTO l'Accordo 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" sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 25 luglio 2012 (Rep. atti n. 149/CSR);

RICHIAMATO il decreto commissariale n. 22 del 31 maggio 2012 «Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza in condizioni di appropriatezza ed efficacia nell'utilizzo delle risorse di cui all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005. Atti della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome e della Conferenza Unificata. Recepimento di Accordi e Intese in materia di Salute sanciti nell'anno solare 2011» con il quale, tra l'altro, si è provveduto a recepire l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo a "Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali" - Rep. Atti n. 206/CSR del 13.10.2011;

VISTO il vigente Piano Sangue e Plasma della Regione Molise approvato con Decreto del Commissario ad Acta del 21 novembre 2012, n. 52;

RICHIAMATO il decreto commissariale n. 6 del 31 gennaio 2017 «Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo a "Caratteristiche e funzioni delle Strutture regionali di coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali" - Rep. Atti n. 206/CSR del 13.10.2011 recepito con D.C.A. n. 22/2012: Struttura Regionale di Coordinamento per le attività trasfusionali della Regione Molise. Provvedimenti» con il quale:

- si dispone, conformemente alla nota del Ministero della Salute e Ministero dell'Economia e delle Finanze - MOLISE - DGPROG -27702/2013 - 0000058 , la soppressione della struttura denominata "Centro Regionale Sangue";
- si stabilisce che le funzioni già espletate dal Centro Regionale Sangue si intendono, per effetto della soppressione, rimesse alla Struttura Regionale di Coordinamento;
- si precisa che la Struttura Regionale di Coordinamento ha sede presso la Direzione Generale per la Salute della Regione Molise;

RICHIAMATO il decreto commissariale 2 febbraio 2018, n. 5 con il quale, tra l'altro, si è provveduto al recepimento dei seguenti Accordi Stato - Regioni:

- Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente «Schema di accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano concernente “Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione, tra Aziende sanitarie e tra Regioni e Province autonome, delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione, nonché azioni di incentivazione dell’interscambio tra le aziende sanitarie all’interno della regione e tra le regioni” in attuazione degli articoli 12, comma 4 e 14, comma 3, della legge 21 ottobre 2005, n. 219» del 20 ottobre 2015 - Rep. Atti n. 168 / CSR;
- Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente «Schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e di prestazioni di medicina trasfusionale» del 25 maggio 2017 - Rep. Atti n. 85/CSR;
- Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente «Revisione e aggiornamento della costituzione e del funzionamento del Comitato del Buon Uso del Sangue» del 21 dicembre 2017 - Rep. Atti n. 251/CSR;

EVIDENZIATO che il citato DM 2 novembre 2015

- all'articolo 1 stabilisce che le disposizioni del decreto si applicano al sangue e agli emocomponenti raccolti dalla donazione volontaria e non remunerata, ivi compresi gli emocomponenti utilizzati come materia prima per la produzione di medicinali derivati dal sangue e dal plasma, gli emocomponenti per uso non trasfusionale, gli emocomponenti per uso autologo;
- all'articolo 19 stabilisce che gli emocomponenti autologhi sono raccolti, preparati e conservati con le stesse modalità degli emocomponenti allogenici. Gli emocomponenti autologhi sono identificati come tali nonché conservati, trasportati e distribuiti separatamente dagli emocomponenti per uso allogenico. L'Allegato IX riporta le modalità e le procedure per la raccolta, la preparazione, l'etichettatura e la conservazione di sangue intero e di emocomponenti ad uso autologo.

VISTO il DM 1 agosto 2019 che reca, in particolare, modifiche all'articolo 20 (Emocomponenti per uso non trasfusionale) e all'Allegato X (Emocomponenti per uso non trasfusionale) del DM 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti";

CONSIDERATO che il suddetto articolo 20, in esito alle modifiche di cui al DM 1 agosto 2019, stabilisce:

- al comma 2 che l'utilizzo degli emocomponenti ad uso non trasfusionale risponde a criteri di appropriatezza stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili. Al fine di stabilire e aggiornare periodicamente le indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, il Centro Nazionale Sangue (CNS) definisce e coordina un apposito gruppo tecnico multidisciplinare, che effettua la revisione sistematica della letteratura scientifica allo scopo di verificare il grado di appropriatezza delle indicazioni terapeutiche già note e delle indicazioni terapeutiche nuove;
- al comma 3 che la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale con modalità diverse da quanto indicato nel presente decreto e per indicazioni cliniche non ancora consolidate, sono attuati attraverso la definizione di protocolli clinici, condotti secondo le buone pratiche cliniche. Il Centro nazionale sangue viene informato dalla Struttura regionale di coordinamento (SRC) dell'avvio di tali protocolli e tenuto aggiornato in merito ai relativi risultati;
- al comma 7 che la produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale, ottenuti da un prelievo di sangue dello stesso paziente al di sotto di 60 mL, può essere effettuata al di fuori dei servizi trasfusionali in strutture sanitarie pubbliche e private accreditate o non accreditate, previa convenzione con l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento, stipulata secondo lo schema tipo definito dalla normativa vigente, ricomprendente le funzioni di controllo

svolte dal servizio trasfusionale di cui all'allegato X, punto E. I costi per lo svolgimento delle predette funzioni non ricomprendono quelli di produzione dell'emocomponente, in quanto a carico della struttura sanitaria erogante che ne effettua anche l'applicazione. I rapporti economici tra l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, sono definiti nell'ambito della convenzione stipulata in base a specifiche indicazioni fornite dalle regioni e dalle province autonome;

- al comma 8 che la convenzione di cui al precedente comma 7 disciplina anche le funzioni di controllo del servizio trasfusionale esercitate sui protocolli clinici di cui al precedente comma 3, condotti nelle strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, prive di servizio trasfusionale, al fine di raccogliere dati sull'impiego clinico degli stessi nelle indicazioni terapeutiche non ancora consolidate per le quali comunque esiste letteratura scientifica.

CONSIDERATO il notevole incremento dell'impiego clinico degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sia nell'ambito delle strutture sanitarie pubbliche sia nell'ambito delle strutture sanitarie private, accreditate e non accreditate, convenzionate ai sensi dell'Accordo 25 maggio 2017, per il trattamento di patologie riferibili a differenti settori della medicina e della chirurgia, anche in molte condizioni cliniche in cui rappresentano l'unica alternativa terapeutica;

CONSIDERATO che non per tutti gli attuali impieghi clinici degli emocomponenti per uso non trasfusionale esiste ancora una consolidata evidenza di appropriatezza dell'indicazione clinica, pur a fronte di una consistente letteratura scientifica non sempre adeguata e comparabile per tipologia di emocomponenti e di protocolli terapeutici

VISTA la nota del Centro Nazionale Sangue prot. ISS.CNS n. 2443 del 3 ottobre 2019 con cui si trasmette, tra l'altro, alle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali delle Regioni e delle Province autonome il «Documento Tecnico recante indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale»;

CONSIDERATO che il Centro Nazionale Sangue (CNS) ha istituito e coordina un Gruppo di Lavoro multidisciplinare (GdL), costituito con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0848.CNS.2016 del 13/04/2016, le cui finalità sono di fornire e aggiornare la lista delle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sulla base delle evidenze consolidate via via rese disponibili dalla letteratura scientifica nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica;

VISTO il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione ed aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 7 del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" ed in particolare l'Allegato 4 «Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale» e Allegato 4D «Elenco note e corrispondenti condizioni di erogabilità - indicazioni appropriatezza prescrittiva»;

CONSIDERATO che con riferimento alle modalità di erogazione delle prestazioni terapeutiche che prevedono l'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale sono stati introdotti, nell'allegato 4D del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7 del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" del 12 gennaio 2017 relativo alle prestazioni specialistiche ambulatoriali, i seguenti codici: 99.07.2 (*Somministrazione terapeutica non trasfusionale di emocomponente. Applicazione su superficie cutanea o mucosa*) e 99.07.3 (*Somministrazione terapeutica non trasfusionale di emocomponente. Infiltrazione intra-tissutale, intra-articolare o in sede chirurgica*). Per l'applicazione dei suddetti codici il citato DPCM 12 gennaio 2017 richiama la nota n. 89 dell'Allegato 4D che recita: «Condizione di erogabilità»: "Secondo le indicazioni definite dal decreto attuativo degli artt. 3 e 21 della Legge 219/2005".

VISTO il documento istruito dalla Struttura Regionale di Coordinamento per le attività trasfusionali della Regione Molise, acquisito con prot. n. 150893 del 1 ottobre 2020 recante:

- ALLEGATO "A": Linee di indirizzo regionale per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale (EuNT).
- ALLEGATO "B": Tariffe per la produzione di Emocomponenti per Uso Non Trasfusionale;

- ALLEGATO "C": Elementi per la regolamentazione tramite convenzione dei rapporti tra l'Azienda Sanitaria regionale del Molise (ASReM) sede della Medicina trasfusionale e Strutture sanitarie pubbliche e private.
- ALLEGATO "D": Schema tipo di convenzione per la regolamentazione dei rapporti tra l'Azienda Sanitaria regionale del Molise (ASReM) sede della Medicina trasfusionale e la Struttura sanitaria per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale e relativi sub Allegati:
 - Allegato 1: Protocollo Operativo (articolo 1 della Convenzione);
 - Allegato 2: Scheda di Valutazione di idoneità alla donazione;
 - Allegato 3: Scheda Consenso informato;
 - Allegato 4: Scheda di Produzione ed Applicazione;
 - Allegato 5: Scheda di Rilevazione Eventi avversi;
 - Allegato 6: Scheda di Registrazione del Follow-up;
 - Allegato 7: Scheda di Report periodico di attività;
- Nota del Centro Nazionale Sangue prot. ISS/CNS n. 2443 del 3 ottobre 2019 di trasmissione del «Documento Tecnico recante indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale»;

RITENUTO di dover procedere al formale recepimento del suddetto documento trasmesso dalla Struttura Regionale di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) e registrato con prot. n. 150893 del 1 ottobre 2020 nonché all'approvazione dei relativi Allegati;

RITENUTO di dover dare per dare attuazione agli Accordi Stato -Regioni già formalmente recepiti con il richiamato decreto commissariale 2 febbraio 2018, n. 5 e, segnatamente, a quanto stabilito dall'Accordo 25 maggio 2017 - Rep. Atti n. 85/CSR;

In virtù dei poteri conferiti con la Deliberazione del Consiglio dei Ministri, di cui in premessa,

DECRETA

per le motivazioni riportate in premessa che si intendono integralmente richiamate:

- di recepire documento istruito dalla Struttura Regionale di Coordinamento per le attività trasfusionali della Regione Molise, acquisito con prot. n. 150893 del 1 ottobre 2020, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente decreto;
- di approvare i seguenti Allegati del suddetto documento:
 - ALLEGATO "A": Linee di indirizzo regionale per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale (EuNT).
 - ALLEGATO "B": Tariffe per la produzione di Emocomponenti per Uso Non Trasfusionale;
 - ALLEGATO "C": Elementi per la regolamentazione tramite convenzione dei rapporti tra l'Azienda Sanitaria regionale del Molise (ASReM) sede della Medicina trasfusionale e Strutture sanitarie pubbliche e private.
 - ALLEGATO "D": Schema tipo di convenzione per la regolamentazione dei rapporti tra l'Azienda Sanitaria regionale del Molise (ASReM) sede della Medicina trasfusionale e la Struttura sanitaria per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale e relativi sub Allegati:
 - Allegato 1: Protocollo Operativo (articolo 1 della Convenzione);
 - Allegato 2: Scheda di Valutazione di idoneità alla donazione;
 - Allegato 3: Scheda Consenso informato;

- Allegato 4: Scheda di Produzione ed Applicazione;
 - Allegato 5: Scheda di Rilevazione Eventi avversi;
 - Allegato 6: Scheda di Registrazione del Follow-up;
 - Allegato 7: Scheda di Report periodico di attività;
-
- di recepire la nota del Centro Nazionale Sangue prot. ISS/CNS n. 2443 del 3 ottobre 2019 di trasmissione del «Documento Tecnico recante indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale»;
 - di dare atto che la lista delle indicazioni, così come i gradi di appropriatezza definiti dal suddetto Documento tecnico del CNS sono oggetto di periodico aggiornamento e revisione in relazione alle nuove evidenze scientifiche che verranno prodotte in materia;
 - di demandare alla Direzione Generale ASReM ogni adempimento consequenziale ivi compreso quello che attiene alle tariffe per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale come declinate nell' ALLEGATO "B";
 - di demandare alla Direzione Generale per la Salute della Regione Molise ogni attività di controllo e monitoraggio sull'attuazione di quanto stabilito dal presente decreto.

Il presente decreto, composto da n. 8 (otto) pagine e n. 1 (uno) allegato, sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Molise e notificato ai competenti Dicasteri.

IL COMMISSARIO ad ACTA

Dott. Angelo Giustini





AZIENDA SANITARIA REGIONALE DEL MOLISE
U.O.C. Medicina Trasfusionale
Responsabile Pro Tempore ff ex art.22 dr. Matilde Caruso
PO "Cardarelli" Campobasso- PO "S.Timoteo" Termoli-PO "Veneziale" Isernia

Alla c/a

→ Direzione Generale ASREM

→ Direzione Sanitaria ASREM

→ Direzione Amministrativa ASREM

→ UOC Affari Generali ASREM

Via Ugo Petrella,1- 86100 Campobasso

→ Centro Regionale Sangue

c/o Direzione Generale della Salute-Regione Molise

Via Genova 11-86100 Campobasso

OGGETTO: CONVENZIONE PER GLI EMOCOMPONENTI AD USO NON TRASFUSIONALE: TRASMISSIONE DOCUMENTI

VISTO

- Il decreto del Ministero della Salute del 2 Novembre 2015 (*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*)
- Art.20 del DM 2 Novembre 2015: *"l'utilizzo degli emocomponenti ad uso non trasfusionale risponde a criteri di appropriatezza, stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate, disponibili"*
- Decreto del 01.08.19 : *"Modifiche al Decreto del 2 Novembre 2015 recante Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"*
- ATTO 168/CSR 20.10.2015: *"Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione tra Aziende Sanitarie e Province autonome delle unità di sangue intero, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione nonché azioni di incentivazione dell'interscambio tra le aziende sanitarie all'interno della Regione e tra le Regioni" in attuazione degli art. 12, comma 4 e 14, comma 3 della legge 21.10.2005, n.219"*
- DCA della Regione Molise n.5 del 02.02.18

Si trasmette in allegato la seguente documentazione comprensiva di:

1)ALLEGATO A- Linee di indirizzo regionale per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale (EuNT), definite in accordo alle "Indicazioni Terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale" del Centro Nazionale Sangue (ISS-CNS 03.10.19-0002443) (**ALLEGATO A1**)

2)ALLEGATO B- Tariffe per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale

3) ALLEGATO C- Schema tipo di Convenzione per la produzione e per l'utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale di tipo autologo presso le Strutture Pubbliche e Private, Accreditate e non Accreditate, prive di Servizio Trasfusionale

4)ALLEGATO D- SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA REGOLAMENTAZIONE DEI RAPPORTI TRA L'AZIENDA SANITARIA ASREM SEDE DELL'UOC MEDICINA TRASFUSIONALE E LA STRUTTURA SANITARIA _____ PER LA PRODUZIONE E L'UTILIZZO DI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE.

Fanno parte dell'ALLEGATO D i seguenti documenti:

- Allegato 1. Protocollo operativo (Art.1 della Convenzione)
- Allegato 2. Scheda di Valutazione di idoneità alla donazione
- Allegato 3. Scheda Consenso Informato
- Allegato 4. Scheda di Produzione ed Applicazione
- Allegato 5. Scheda di rilevazione eventi avversi
- Allegato 6. Scheda di registrazione dei follow up
- Allegato 7. Scheda di report periodico di attività (da inviare semestralmente all'UOC Medicina Trasfusionale)

5) ATTO 168/CSR 20.10.2015: "Indicazioni in merito al prezzo unitario di cessione tra Aziende Sanitarie e Province autonome delle unità di sangue intero, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione nonché azioni di incentivazione dell'interscambio tra le aziende sanitarie all'interno della Regione e tra le Regioni" in attuazione degli art. 12, comma 4 e 14, comma 3 della legge 21.10.2005, n.219"

6) DCA N.5, REGIONE MOLISE DEL 02.02.2018: Recepimento ATTO 168/CSR del 20.10.2015

Allo stato attuale le Strutture Sanitarie che hanno richiesto la stipula di tale Convenzione sono:

- Struttura Gemelli S.p.A con sede in Campobasso al largo Agostino Gemelli, 1
- Vita Salus-Centro Medico Polispecialistico con sede in Isernia alla Via Le Piane, 77
- Centro Polispecialistico Delta S.r.L con sede in Apollosa, Benevento alla Strada Appia, Km 256

In attesa di riscontro, si rimane a disposizione per ogni chiarimento e/o comunicazione

Distinti saluti

Il responsabile pro tempore dell'UOC di Medicina Trasfusionale

Dr. Matilde Caruso



ALLEGATO A - Linee di indirizzo regionale per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale (EuNT).

PREMESSA

Il notevole incremento dell'impiego clinico degli Emocomponenti per uso non trasfusionale, di seguito indicati come "EuNT", sia nell'ambito delle strutture sanitarie pubbliche sia nell'ambito delle strutture sanitarie private, accreditate e non accreditate, convenzionate ai sensi dell'**Accordo Stato-Regioni del 25 maggio 2017** *"Accordo concernente lo schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e di prestazione di medicina trasfusionale"* rappresentano una alternativa terapeutica per il trattamento di patologie riferibili a differenti settori della medicina e della chirurgia.

Pur tuttavia non per tutti gli attuali impieghi clinici esiste ancora una consolidata evidenza di appropriatezza dell'indicazione.

Per EuNT si intendono gli emocomponenti allogenici o autologhi da utilizzarsi non a fini di trasfusione, le cui modalità di applicazione sono:

- l'impiego su superfici cutanee o mucose (uso topico);
- l'infiltrazione intra-tissutale o intrarticolare;
- quale materiale da applicare localmente in sedi chirurgiche, da solo o addizionato con materiale biologico non cellulare (ad esempio tessuto osseo di banca) o con dispositivi medici;
- quale materiale da utilizzare "in vitro", nell'ambito di procedure di laboratorio, per studi clinici approvati secondo la normativa vigente.
-

L'utilizzo degli EuNT, come declinato al comma 2 dell'art. 20 del decreto del Ministro della Salute 2 novembre 2015, risponde a criteri di appropriatezza stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili.

Il CNS, al fine di stabilire e aggiornare periodicamente le indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli EuNT, definisce e coordina un apposito gruppo tecnico multidisciplinare.

Nel 2002 il Consiglio superiore di sanità, affermato il ruolo centrale dei Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), ha precisato che la produzione, conservazione e distribuzione della colla di fibrina, come pure di gel di piastrine, autologhe o omologhe, derivate da sangue umano, ricadono sotto la disciplina specifica che regola l'attività trasfusionale.

La Legge n. 219/2005 conferma la centralità dei SIMT e prevede sanzioni per “... *chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva sangue, o produce al fine di mettere in commercio prodotti del sangue al di fuori delle strutture accreditate.*”

Il citato DM 2 novembre 2015 (Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti) all'Allegato X prevede che gli EuNT rientrano di fatto sotto il controllo - per la produzione e la distribuzione - dei SIMT e prevede, altresì, la possibilità di decentrarne la produzione presso strutture sanitarie, pubbliche o private, accreditate e non accreditate, non dotate di Servizi Trasfusionali; ciò deve avvenire attraverso la stipula di una convenzione con l'Azienda sanitaria, dove opera il servizio trasfusionale, e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale.

Infine, ravvisata l'esigenza di fornire specificazioni circa le modalità di produzione e di applicazione degli EuNT, il DM 1 agosto 2019 . Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: *«Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti»* stabilisce l'attività di supervisione e il sistematico monitoraggio da parte dei Servizi trasfusionali di riferimento nell'ambito delle convenzioni tra le aziende sanitarie sede del servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate e non accreditate, prive di servizi trasfusionali, e di favorire, contestualmente, lo svolgimento di adeguati protocolli clinici finalizzati alla raccolta di evidenze scientifiche.

EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE (EuNT).

Gli EuNT possono essere prodotti di origine piastrinica, di origine plasmatica e di origine sierica.

L'utilizzo di tali emocomponenti è previsto per:

1. **i prodotti di origine piastrinica:** nell'applicazione locale di fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici (in questo caso la presenza di crioprecipitato o di altri materiali ha la finalità sostanziale di supporto a tali fattori e alle attività biologiche da essi indotte);
1. **i prodotti di origine plasmatica:** nell'applicazione di fattori plasmatici quali supporto ai fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici o quale prodotto ad attività specifica;
2. **i prodotti di origine sierica:** nell'applicazione locale di fattori sierici ad azione anti-infiammatoria e riparativa di lesioni tissutali.

La produzione e l'utilizzo di EuNT con modalità diverse da quanto indicato nel DM 1 agosto 2019 o per indicazioni cliniche non ancora consolidate sono attuati attraverso la definizione di protocolli clinici, condotti secondo le buone pratiche cliniche.

Il Centro Nazionale Sangue viene informato dalla Struttura regionale di coordinamento (SRC) dell'avvio di tali protocolli e tenuto aggiornato in merito ai relativi risultati.

La produzione di EuNT, ottenuti da un prelievo di sangue dello stesso paziente al di sotto di 60 mL, può essere effettuata al di fuori dei servizi trasfusionali in strutture sanitarie pubbliche e private accreditate o non accreditate, previa convenzione con l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento, stipulata secondo lo schema tipo definito dalla normativa vigente, ricomprendente le funzioni di controllo svolte dal servizio trasfusionale di cui all'allegato X, punto E del Decreto 1° agosto 2019 .

I costi per lo svolgimento delle predette funzioni non ricomprendono quelli di produzione dell'emocomponente, in quanto a carico della struttura sanitaria erogante che ne effettua anche l'applicazione.

I rapporti economici tra l'Azienda sanitaria in cui opera il Servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, sono definiti da apposita convenzione stipulata in base a specifiche indicazioni fornite dalla Regione.

Per le attività che riguardano gli EuNT, si applicano le seguenti modalità:

1. la richiesta deve essere effettuata da un medico ovvero, solo per le attività cliniche di competenza, da un odontoiatra;
2. la produzione deve essere effettuata all'interno dei Servizi Trasfusionali o di loro articolazioni organizzative, fatto salvo quanto previsto dall'art. 20, comma 7 del Decreto 1 agosto 2019;
3. la conservazione deve essere effettuata all'interno dei Servizi Trasfusionali o di loro articolazioni organizzative, e deve garantire il mantenimento dei requisiti di qualità del prodotto;
4. l'applicazione clinica è effettuata nell'ambito di protocolli terapeutici concordati col Servizio Trasfusionale;
5. l'applicazione è effettuata da un medico, o da personale sanitario sotto il controllo e la responsabilità del medico;
6. l'applicazione di emocomponenti in ambito odontoiatrico può essere effettuata da un odontoiatra solo per le attività cliniche di competenza;
7. il Servizio Trasfusionale assicura l'identificazione e la tracciabilità degli emocomponenti per uso non trasfusionale;
8. le disposizioni del presente documento non si applicano a prodotti che contengono cellule staminali emopoietiche autologhe o allogeniche utilizzati nell'ambito di protocolli di trapianto sperimentale o di terapie avanzate.

A. MODALITA' DI PRELIEVO

Gli EuNT possono essere ottenuti da prelievo ematico in provetta, da prelievo e scomposizione di una unità di sangue intero, da prelievo in aferesi, da sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Gli EuNT ed i rispettivi requisiti essenziali sono indicati di seguito:

1.1 concentrato piastrinico: è ottenuto dalla centrifugazione del plasma ricco in piastrine; deve avere concentrazione piastrinica pari a 1×10^6 /microlitro $\pm 20\%$ e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo. Può essere usato fresco o dopo congelamento. In concomitanza alla produzione di concentrato piastrinico, può essere prodotto plasma povero di piastrine quale componente accessorio del concentrato piastrinico per la produzione di trombina;

1.2 lisato piastrinico: si ottiene dal concentrato piastrinico attraverso procedura di congelamento e scongelamento;

1.3 gel piastrinico: si ottiene a partire dal concentrato piastrinico, usato fresco o dopo congelamento e scongelamento (lisato piastrinico), previa attivazione del processo coagulativo.

Di norma viene prodotto in sede di applicazione; può essere generato in fase di produzione e consegnato tal quale per l'uso;

1.4 colla di fibrina: è prodotta a partire dal plasma o dal plasma povero di piastrine, quale attivatore locale dei fenomeni coagulativi in sede chirurgica o quale supporto plastico in procedure chirurgiche;

1.5 collirio da siero: viene prodotto a partire da un prelievo ematico in cui viene attivata la coagulazione e quindi separata la componente sierica. Il siero può essere diluito con un volume di soluzione fisiologica o soluzione salina bilanciata (SSB) stabilito in relazione alla concentrazione dei fattori sierici presenti. La preparazione delle dosi viene effettuata secondo procedure che ne garantiscano la sterilità. Per ciascun prelievo sono prodotte aliquote di volume massimo di 1,5 mL, ciascuna corrispondente ad una somministrazione terapeutica giornaliera;

1.6 concentrato piastrinico collirio: viene prodotto a partire da lisato piastrinico.

In fase di giudizio di idoneità al prelievo, si raccomanda di verificare:

- a) conta piastrinica $>100 \times 10^9$ /L (effettuata nei tre mesi precedenti il prelievo);
- b) assenza di batteriemia;
- c) assenza di trattamenti terapeutici che interferiscono con la funzionalità piastrinica nei 5 giorni precedenti il prelievo.

Nelle strutture convenzionate dove avviene il prelievo, la produzione e l'utilizzo clinico di emocomponenti autologhi ad uso non trasfusionale, la normativa prevede che:

- l'utilizzo del prodotto avvenga immediatamente dopo la produzione;
- sia vietata la conservazione degli EuNT presso la struttura sanitaria convenzionata.

B. RACCOLTA E PRODUZIONE

Gli emocomponenti allogenici da utilizzare per uso non trasfusionale, ivi inclusi quelli derivati da sangue contenuto nel cordone ombelicale risultato non idoneo all'impiego per trapianto di cellule staminali emopoietiche, sono ottenuti da donazioni di sangue intero e/o emocomponenti mediante aferesi, prelevati da donatori che devono rispondere a tutti i criteri di eleggibilità alla donazione previsti dalla normativa vigente e devono essere sottoposti a qualificazione biologica, identificazione e tracciabilità con le stesse modalità previste per gli emocomponenti ad uso trasfusionale. L'intero processo (dalla donazione al prodotto finale validato) avviene all'interno dei servizi trasfusionali o di loro articolazioni organizzative.

Gli emocomponenti autologhi da utilizzare per uso non trasfusionale, preparati all'interno dei servizi trasfusionali, sono prodotti da prelievo venoso periferico, con l'ausilio di dispositivi medici autorizzati per lo specifico impiego e in volumi variabili da pochi millilitri ai volumi stabiliti per la donazione autologa di sangue intero o da aferesi. Sono ottenuti da pazienti che non presentano rischio di batteriemia; per volumi di prelievo superiori a 200 mL i pazienti devono rispondere ai criteri di eleggibilità validi per le donazioni autologhe mediante predeposito. Agli emocomponenti autologhi si applicano gli esami di validazione biologica previsti per l'autotrasfusione mediante predeposito.

In particolare: gli esami di validazione biologica vanno effettuati all'inizio di un ciclo terapeutico, con una durata di validità di 30 giorni; possono essere omessi se prelievo, produzione e applicazione sono previsti in unica seduta senza alcuna conservazione del prodotto. La positività degli esami di qualificazione biologica non consente la conservazione delle aliquote di emocomponenti per uso non trasfusionale.

Per la produzione e l'applicazione degli emocomponenti da utilizzare per via non trasfusionale sono utilizzati dispositivi medici autorizzati per l'uso specifico secondo il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 (classe IIa o superiore) .

Devono essere evitate o ridotte al minimo fasi di preparazione a circuito aperto; in questo caso sono adottate misure atte a garantire la sterilità del prodotto (connessioni sterili, lavorazioni in ambiente classificato di classe A - cappe a flusso laminare).

Gli EuNT, preparati all'interno dei servizi trasfusionali, sono conservati secondo le modalità previste per la conservazione del plasma.

C. ETICHETTATURA.

Gli EuNT, preparati e conservati all'interno dei Servizi Trasfusionali, sono univocamente identificati ed etichettati.

I dati minimi in etichetta sono:

- codice identificativo dell'emocomponente;
- denominazione dell'emocomponente.

Se per le dimensioni del contenitore non è possibile l'applicazione di etichetta conforme alla normativa vigente, il prodotto deve essere accompagnato da specifica documentazione che riporti comunque i dati previsti per l'etichettatura secondo la normativa vigente.

Per la produzione e l'applicazione di EuNT, ottenuti da prelievo di sangue dello stesso paziente al di sotto di 60 mL, deve essere adottata una procedura scritta, approvata dal Servizio Trasfusionale, contenente specifiche istruzioni per la corretta identificazione del paziente e del prodotto al momento del prelievo e per la verifica dei dati al momento dell'utilizzo.

Nel caso di donazione autologa, si raccomanda di riportare in etichetta cognome, nome e data di nascita del paziente, la dizione "uso autologo" e la firma dell'operatore che ha effettuato il prelievo. Come da normativa nazionale vigente, su ogni unità di emocomponenti deve essere apposta un'etichetta conforme.

D. CONFEZIONAMENTO, CONSEGNA E TRASPORTO.

Gli emocomponenti da utilizzare per uso non trasfusionale devono essere confezionati per il trasporto in un contenitore qualificato per l'uso, che garantisca condizioni di integrità ed isolamento. La consegna deve essere corredata da adeguata modulistica, che riporti l'identificativo del prodotto, i dati anagrafici del ricevente, le modalità di conservazione. Si applicano i tempi di scadenza come per i preparati freschi.

Conformemente agli emocomponenti da utilizzare per via trasfusionale, il Servizio trasfusionale riceve, attraverso apposita modulistica compilata e sottoscritta dal Medico o dall'Odontoiatra responsabile dell'impiego clinico, le informazioni relative all'avvenuta applicazione e ad eventuali reazioni ed eventi avversi.

Per quanto riguarda i prodotti per uso oftalmico, in relazione alla necessità di applicazioni frequenti e alla semplicità di somministrazione, è consentita, previa richiesta documentata dello specialista che ha in cura il paziente, la consegna degli emocomponenti, adeguatamente identificati e in forma monodose, al medesimo per la loro conservazione presso il domicilio. In questo caso, lo specialista fornisce al paziente adeguate informazioni relative alle modalità di conservazione ed autosomministrazione.

Le modalità per la conservazione a domicilio e per lo scongelamento, nonché la durata della conservazione, sono stabilite dal Servizio trasfusionale sulla base delle caratteristiche del prodotto; la conservazione a domicilio in ogni caso non deve superare i 30 giorni.

Per il prodotto fresco, il trasporto deve essere organizzato in maniera tale da garantire la somministrazione non oltre le 6 ore dalla produzione.

E. PRELIEVO, PRODUZIONE E APPLICAZIONE DI EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI PER USO NON TRASFUSIONALE AL DI FUORI DEI SERVIZI TRASFUSIONALI.

La produzione di emocomponenti autologhi da utilizzare per uso non trasfusionale può essere effettuata in Strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, alle seguenti condizioni:

1. esistenza di specifica convenzione stipulata tra l'Azienda Sanitaria del Molise (A.S.Re.M.) dove opera l'U.O.C. Medicina Trasfusionale e le Strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale;
2. definizione, nell'ambito della convenzione e sulla base di evidenze scientifiche disponibili, di protocolli clinici che ricomprendano le modalità di produzione e applicazione sulla base di criteri di appropriatezza;
3. il volume di sangue periferico prelevato sia di piccola entità (non superiore a 60 mL per singola procedura);
4. il prodotto preparato venga applicato immediatamente dopo la sua preparazione.

L'U.O.C. Medicina Trasfusionale svolge la funzione di controllo delle attività relative alla preparazione ed applicazione degli emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale attraverso la definizione delle modalità per:

- a. l'addestramento e la formazione del *referente responsabile* e dei sanitari coinvolti;
- b. l'identificazione degli operatori responsabili della preparazione e dell'applicazione terapeutica;
- c. la registrazione dei prodotti e dei pazienti per i quali sono impiegati;
- d. la notifica degli eventi/reazioni avverse;
- e. lo svolgimento di periodiche attività di verifica.

ALLEGATO B

TARIFFE PER LA PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

Emocomponente¹	Euro
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale autologo da sangue intero ²	122,00
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale autologo da aferesi ²	416,00
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale autologo da prelievo venoso periferico mediante dispositivo medico dedicato	238,00
Allestimento gel piastrinico (escluso utilizzo di batroxobina)	21,00
Allestimento emocomponenti ad uso non trasfusionale con dispositivi medici (matrice extracellulare "Ematrix" ³ brev. WO 2009/121953 tessuto osseo di banca) per millilitro ⁴	206,00
Colla di fibrina da prelievo venoso periferico autologo ⁵	88,00
Colla di fibrina da unità di sangue intero autologo	126,00
Colla di fibrina da unità di sangue intero autologo, trattata mediante dispositivo medico dedicato	510,00
Collirio da siero autologo ⁶	152,00
Concentrato piastrinico collirio	202,00

1. Comprensivo di esami di qualificazione biologica

2. La tariffa fa riferimento al prodotto madre, alla eventuale preparazione delle dosi terapeutiche e al congelamento

3 Ematrix: emocomponente arricchito con componenti della matrice dermica CARLO

4. La tariffa viene calcolata in base al volume finale di emocomponente utilizzato

5. Incluso emocomponenti assimilabili in letteratura, quali piastrine ricche di fibrina

6. Tariffa per dose terapeutica per almeno 30 giorni di trattamento.

ALLEGATO C

ELEMENTI PER LA REGOLAMENTAZIONE TRAMITE CONVENZIONE DEI RAPPORTI TRA L'AZIENDA SANITARIA DEL MOLISE A.S.RE.M. SEDE DELLA MEDICINA TRASFUSIONALE E STRUTTURE SANITARIE PUBBLICHE E PRIVATE.

Il Decreto 1 agosto 2019 «Modifiche al decreto 2 novembre 2015 recante “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”» all'articolo 1, punto 7 prevede che “la produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale, ottenuti da un prelievo di sangue dello stesso paziente al di sotto di 60 mL, può essere effettuata al di fuori dei servizi trasfusionali in strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, previa convenzione con l'Azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento, stipulata secondo lo schema tipo definito dalla normativa vigente, ricomprendente le funzioni di controllo svolte dal Servizio trasfusionale di cui all'allegato X, punto E.

A tal fine si raccomanda che lo schema-tipo di convenzione tra l'Azienda sanitaria sede della Medicina Trasfusionale e Struttura sanitaria richiedente definisca:

- dove si effettueranno le attività e le caratteristiche dei locali ad esse destinati;
- quali prodotti verranno forniti, con quale metodica e utilizzando quali dispositivi medici e apparecchiature (contratti e piani di manutenzione);
- le indicazioni al trattamento, gli obiettivi dell'impiego, gli indicatori di verifica e l'eventuale inserimento in studi sperimentali;
- le modalità di identificazione delle procedure e dei prodotti;
- le modalità di registrazione delle procedure e dei prodotti presso la struttura di produzione convenzionata;
- le modalità di trasmissione alla Medicina Trasfusionale di un report riassuntivo periodico (almeno semestrale) relativo ai pazienti sottoposti a procedura, ai prodotti ottenuti e al loro utilizzo;
- un referente clinico responsabile delle attività presso la struttura sanitaria convenzionata;
- le figure professionali e i relativi nominativi che, dopo adeguata formazione e addestramento, effettueranno le diverse fasi del processo presso la struttura sanitaria (valutazione del paziente, prelievo, produzione, applicazione, registrazioni);
- le modalità di addestramento e formazione del referente responsabile e dei sanitari coinvolti nelle diverse fasi, tenendo presente che è specifica competenza e responsabilità della Medicina Trasfusionale la certificazione della formazione e della sua efficacia;
- l'applicazione degli emocomponenti da effettuarsi nella medesima struttura convenzionata in cui essi sono stati prodotti e l'utilizzo da effettuarsi immediatamente dopo la produzione

(è vietata la conservazione degli emocomponenti presso le strutture sanitarie che li utilizzano);

- le modalità di sorveglianza delle reazioni e degli eventi avversi gravi e degli incidenti gravi, nonché il flusso informativo per la loro segnalazione e notifica alle Autorità regionali competenti e nel Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA);
- la frequenza (almeno annuale) e le modalità di svolgimento delle visite di controllo (audit) e dei controlli di processo produttivo e di prodotto finale (sterilità, contenuto piastrinico) da parte della Medicina Trasfusionale;
- le modalità di controllo in relazione all'attività manutentiva e di qualificazione delle apparecchiature di produzione, alle visite di controllo nonché alla valorizzazione delle procedure produttive, fermo restando che ogni modifica al processo produttivo nonché alle modalità di utilizzo deve essere oggetto di revisione congiunta con la Medicina Trasfusionale e deve essere da questo approvata prima dell'introduzione.

Si prevede inoltre che lo schema-tipo di convenzione sia completato dalla modulistica relativa consenso informato, registrazione e monitoraggio, rilevazione eventi avversi e report periodico di attività.

Copia di ogni convenzione deve essere trasmessa alla Struttura Regionale di Coordinamento.

ALLEGATO D

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA REGOLAMENTAZIONE DEI RAPPORTI TRA L' AZIENDA SANITARIA A.S.Re.M. SEDE DELL' U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE E LA STRUTTURA SANITARIA
PER LA PRODUZIONE E L'UTILIZZO DI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE.

TRA

l'Azienda sanitaria del Molise (A.S.Re.M.) sede della U.O.C. Medicina Trasfusionale, avente sede legale in Campobasso, via Ugo Petrella n. 1, , partita I.V.A 01546900703, di seguito indicata come "Azienda",PEC: asrem@pec.it rappresentata da..... in qualità di

E

la struttura,
avente sede legale in via..... PEC
riconosciuta struttura sanitaria ed autorizzata con atto n.....
del, di seguito indicata come "Struttura".

PREMESSO CHE

- le attività trasfusionali, oggetto di un elevato livello di attenzione, sono per tale motivo disciplinate da normative nazionali e comunitarie finalizzate a:
 - a. promuovere la donazione volontaria e non remunerata degli emocomponenti;
 - b. raggiungere l'autosufficienza del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati;
 - c. tutelare la salute del donatore e del ricevente;
 - d. garantire qualità e sicurezza dei processi e dei prodotti propri della Medicina Trasfusionale;
- nel corso degli ultimi anni l'interesse per l'impiego di emocomponenti, con finalità diverse da quelle definite di supporto trasfusionale, si è rapidamente allargato ad altre applicazioni cliniche in ambiti specialistici diversi;
- nell'ultimo decennio si è incrementata la produzione di emocomponenti per uso topico finalizzati alla riparazione e stimolazione tissutale grazie alle potenzialità dei fattori di crescita contenuti nelle piastrine; sulla scia dei primi successi clinici, l'interesse si è ampliato a vari campi della medicina e della chirurgia e sono state proposte molteplici metodiche di produzione e diverse indicazioni d'uso;
- nel contempo si sono succedute diverse disposizioni normative e raccomandazioni su tali procedure, al fine di garantire la migliore efficienza dei servizi e la massima trasparenza dei processi di produzione e di utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale;

CONSIDERATO CHE

- il D.M. 2/11/2015 (Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti), prevede l'adeguamento della normativa al progresso tecnico-scientifico in materia trasfusionale, per allineare la medicina trasfusionale italiana agli standard di qualità e sicurezza internazionali ed uniformare l'operatività delle strutture trasfusionali;
- l'articolo 20 del citato D.M stabilisce che l'utilizzo degli emocomponenti ad uso non trasfusionale risponde a criteri di appropriatezza, stabiliti sulla base delle evidenze scientifiche consolidate disponibili;
- il punto 7 dell'articolo 1 del Decreto 1 agosto 2019 "Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" stabilisce che la produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale al di fuori dei servizi trasfusionali può essere effettuata in strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate, nell'ambito della convenzione con l'azienda sanitaria in cui opera il servizio trasfusionale di riferimento, stipulata secondo lo schema tipo definito dalla normativa vigente, ricomprendente le funzioni di controllo svolte dal servizio trasfusionale, con le seguenti modalità:
 - a. esistenza di specifica convenzione stipulata tra l'azienda sanitaria dove opera il servizio trasfusionale e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate e non accreditate prive di servizio trasfusionale;
 - b. definizione, sulla base di riferimenti scientifici consolidati, di protocolli operativi relativi alle modalità di produzione e applicazione;
 - c. prelievo di sangue periferico di piccola entità, con volume non superiore a 60 ml per singola procedura;
 - d. applicazione del prodotto preparato immediatamente dopo la sua preparazione;
- in base a quanto prevede la Legge 21 ottobre 2005 n. 219 e del d.lgs. 20 dicembre 2007 n. 261, il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) svolge il ruolo di governo nella produzione, distribuzione e assegnazione degli emocomponenti per tutte le strutture sanitarie ad esso afferenti;
- il comma 7 del sopra citato articolo 20 prevede che le Regioni e le Province autonome definiscano specifiche indicazioni per la stipula delle convenzioni tra l'azienda sanitaria in cui opera il SIMT e le strutture sanitarie pubbliche e private, accreditate o non accreditate.

Nel presente documento sono definite:

- a) le linee di indirizzo relative alla produzione e all'utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale (allegato A);
- b) le tariffe per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale (allegato B);
- c) gli elementi per la regolamentazione tramite convenzione dei rapporti tra Azienda sanitaria sede di SIMT e strutture sanitarie pubbliche e private (allegato C);

Tutto quanto sopra premesso e considerato, facente parte sostanziale ed integrante della presente Convenzione

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1

Oggetto della convenzione - Protocollo operativo

1. Le parti predispongono congiuntamente un **Protocollo operativo** scritto, che costituisce parte integrante della convenzione, (Allegato 1 alla presente convenzione) nel quale occorre specificare:

- a) le attività e le caratteristiche dei locali destinati alla valutazione dei pazienti, al prelievo e alla produzione di emocomponenti ad uso non trasfusionale;
 - b) la metodica e le modalità di utilizzo dei dispositivi medici e delle apparecchiature (contratti e piani di manutenzione);
 - c) le patologie che verranno curate, in riferimento alle indicazioni del presente documento, gli obiettivi terapeutici e gli indicatori di verifica;
 - d) le modalità di identificazione dei pazienti e dei prodotti;
 - e) che l'applicazione degli emocomponenti deve avvenire nella medesima struttura convenzionata in cui sono stati prodotti e che l'utilizzo segue immediatamente la produzione (è vietata la conservazione degli emocomponenti presso le strutture sanitarie che li utilizzano);
 - f) le modalità di registrazione della procedura di produzione e applicazione;
 - g) le modalità di trasmissione alla U.O.C. Medicina Trasfusionale di tutte le schede relative ai pazienti sottoposti a procedura, ai prodotti ottenuti ed al loro utilizzo;
 - h) il nominativo del *referente clinico*, responsabile delle attività presso la struttura sanitaria convenzionata;
 - i) i nominativi delle figure professionali che, dopo adeguata formazione e addestramento, effettueranno le diverse fasi del processo (valutazione paziente, prelievo, produzione, applicazione, registrazioni) presso la Struttura.
2. Ogni modifica del protocollo deve essere preventivamente concordata tra le parti e approvata per iscritto da parte della U.O.C. Medicina Trasfusionale, prima di essere inserita nel medesimo protocollo.

Art. 2

Attività di formazione e di mantenimento della stessa

1. La Struttura assicura la formazione e l'aggiornamento continuo del personale impegnato nelle attività di raccolta, produzione ed impiego di emocomponenti ad uso non trasfusionale ai sensi della presente convenzione.
2. La formazione di cui al comma 1, nonché la verifica del mantenimento delle competenze del referente responsabile e dei sanitari coinvolti nelle diverse fasi, è di competenza della Medicina Trasfusionale, sulla base di un programma concordato con la Struttura, da definire quale primo adempimento successivo alla stipula della presente convenzione, relativamente ai seguenti aspetti:
- a) normativa in vigore relativa alla attività trasfusionale;
 - b) tracciabilità e registrazione nell'ambito delle attività trasfusionali;
 - c) aspetti clinici dell'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale.
3. La formazione di cui al comma 2 può essere integrata da personale autorizzato della ditta che ha fornito la strumentazione in uso alla struttura e, in tal caso, deve risultare da idonea documentazione, rilasciata in esito ad essa;
4. Completato il corso di formazione, ai partecipanti viene rilasciato un attestato.
5. La documentazione attestante la formazione, compresa quella di cui al comma 3, è conservata presso la Struttura, restando comunque a disposizione dell'Azienda.

Art. 3

Attività di controllo

1. La struttura deve effettuare sugli EuNT i relativi controlli di qualità, con oneri a suo carico, nel rispetto delle indicazioni e delle tempistiche indicate nel Protocollo operativo di cui all'articolo 1.
2. L'U.O.C. Medicina Trasfusionale dell'Azienda provvede ad effettuare, con preavviso, visite di controllo con frequenza almeno annuale, per verificare il rispetto del protocollo concordato e delle normative vigenti in materia, e il controllo del processo produttivo e del prodotto finale (sterilità e contenuto piastrinico).
3. Le attività di controllo vengono verbalizzate: copia del relativo verbale viene conservata presso l'Azienda, nonché inviata alla Struttura e alla Struttura Regionale di Coordinamento (SRC).
4. Nel verbale di cui al comma 3, nel caso di non conformità con prescrizioni, devono essere indicate eventuali azioni preventive e/o correttive che si rendano necessarie, nonché il termine concesso alla Struttura per adeguarsi alle prescrizioni date dalla Medicina Trasfusionale, pena la risoluzione del rapporto convenzionale.
5. L'U.O.C. Medicina Trasfusionale ha anche facoltà di effettuare visite di controllo senza preavviso.
6. Nell'ambito dell'attività di controllo, l'Azienda sanitaria regionale, su indicazione dell'U.O.C. Medicina Trasfusionale si riserva la facoltà di avvalersi di uno o più specialisti.

Art. 4

Registrazioni, tracciabilità ed eventi indesiderati

1. Per ogni procedura effettuata deve essere compilata la "**Scheda di valutazione di idoneità alla donazione**" (Allegato 2 alla presente convenzione), da conservare presso la Struttura.
2. Per ogni procedura effettuata, il referente clinico deve compilare la "**Scheda consenso informato**" (Allegato 3 alla presente convenzione), da conservare presso la Struttura.
3. Per ogni procedura effettuata deve essere, altresì, compilata la scheda individuale riportante i seguenti dati: nome, cognome e data di nascita del paziente; patologia trattata; tipo e quantità del prodotto; volume del prelievo; modalità di applicazione del prodotto, con l'indicazione dei dispositivi medici utilizzati e codice identificativo degli stessi, in base alla "**Scheda di produzione e applicazione**" (Allegato 4 alla presente convenzione). Tale scheda deve essere conservata presso la Struttura.
4. La Struttura provvede a comunicare tempestivamente per iscritto alla U.O.C. Medicina Trasfusionale, alla rilevazione dell'evento, le eventuali reazioni avverse immediate e ritardate, secondo quanto previsto dalla "**Scheda di rilevazione eventi avversi**" (Allegato 5 alla presente convenzione). Tramite la medesima scheda devono, altresì, essere segnalati eventuali problemi tecnici o malfunzionamenti delle apparecchiature utilizzate nella preparazione degli EuNT e/o eventuali non conformità rilevate nei controlli di qualità.
5. La Struttura provvede a inviare alla Medicina Trasfusionale, semestralmente, la "**Scheda di registrazione del follow-up**" (Allegato 6 alla presente convenzione); provvede, altresì, ad inviare, semestralmente, per ciascun mese di riferimento, il report periodico di cui all'articolo 1, lettera g), sulla base della "**Scheda di report periodico di attività**" (Allegato 7 alla presente convenzione).

Art.5

Responsabilità

1. La responsabilità per eventuali danni ai pazienti, derivanti dalla inappropriately della produzione dell'emocomponente, dal trattamento e/o dal mancato rispetto del protocollo operativo approvato ai sensi dell'articolo 1 - è imputabile esclusivamente alla Struttura.

Art. 6

Coperture assicurative

1. La copertura assicurativa contro il rischio di responsabilità civile del personale dell'Azienda coinvolto in attività di controllo è a carico dell'Azienda stessa, nell'ambito della corrispondente polizza assicurativa.

Art. 7

Trattamento dati

1. La comunicazione di dati idonei a rivelare lo stato di salute dei soggetti - cui le prestazioni oggetto della presente convenzione si riferiscono - si intende effettuata in considerazione del fatto che la struttura provveda, nei confronti dei soggetti richiedenti le prestazioni sanitarie, a tutti gli adempimenti previsti dal D. Lgs 196/2003, nei limiti di quanto disposto da tali norme e dai provvedimenti del Garante per la protezione dei dati.

Art. 8

Rapporti economici

1. Per quanto riguarda le tariffe per la produzione di emocomponenti ad uso non trasfusionale si rimanda all'Allegato 1 dell'Accordo Stato-Regioni del 20/10/2015 - Rep Atti n. 168/CSR concernente "Indicazioni in merito al prezzo unitario cessione di unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione".

2. Per le ulteriori attività di stesura del protocollo operativo, formazione del personale coinvolto, controllo e monitoraggio, tenuta dei registri ed emovigilanza, previste nella presente convenzione, la Struttura corrisponde all'Azienda A.S.Re.M. una tariffa annua onnicomprensiva di euro 1.000,00. La Struttura si impegna a versare la tariffa di cui sopra in quote semestrali di euro 500,00 entro 30 giorni dalla data di ricevimento della fattura dell'Azienda.

3. In caso di rilevazione di non conformità, il numero di visite di controllo è a discrezione della Medicina Trasfusionale e fino alla risoluzione delle non conformità rilevate, con oneri a carico della Struttura consistenti in un onorario di equipe pari ad Euro 80,00/ora.

L'A.S.Re.M., sulla base dei regolamenti interni che disciplinano la libera professione, ribalta gli introiti derivanti da tale attività aggiuntiva a favore dell'U.O.C. Medicina Trasfusionale.

Art. 9

Durata

1. La presente convenzione ha validità di due anni, a decorrere dalla data della sottoscrizione; essa può essere rinnovata previo assenso di entrambe le parti.

2. Alla scadenza del primo anno il direttore sanitario della struttura convenzionata è tenuto ad inviare all'ASReM - UOC Medicina trasfusionale una propria dichiarazione attestante il continuo ed ininterrotto mantenimento dei requisiti previsti per il convenzionamento, fatta in ogni caso salva la facoltà dell'ASReM di procedere a verifiche.

Art. 10

Inadempimento e recesso

1. Entrambe le parti possono recedere dalla convenzione, dandone comunicazione scritta all'altra parte mediante invio di raccomandata A.R. ovvero posta elettronica certificata PEC con almeno tre mesi di preavviso.
2. Nell'ipotesi di inadempimento degli obblighi contrattualmente assunti dalle parti, in attuazione della presente convenzione, si applicano le disposizioni di cui all'articolo 1453 del Codice civile e le norme vigenti in materia.

Art. 11

Clausola sospensiva e clausola risolutiva espressa

1. La validità della presente convenzione è subordinata a:
 - a) verifica dei requisiti che rendono la Struttura idonea allo svolgimento della attività prevista secondo quanto definito nel protocollo operativo di cui all'articolo 1;
 - b) completamento dell'attività di formazione fornita dall'UOC Medicina Trasfusionale dell' Azienda.
2. In caso di mancato completamento dell'attività di formazione fornita dalla Medicina Trasfusionale dell'Azienda, e/o nell'ipotesi che vengano meno i requisiti di idoneità della struttura, a seguito di riscontro di carenze da parte della Medicina Trasfusionale dell'Azienda, la presente convenzione si risolve con effetto immediato.

Art. 12

Foro competente

Per ogni controversia è competente in via esclusiva il Foro di Campobasso.

Art. 13

Norme applicabili

1. Per tutto quanto non espressamente convenuto nella presente convenzione, si fa rinvio alle norme del Codice civile e alla normativa vigente in materia.

Art.14

Disposizioni finali

1. La presente convenzione, redatta in tre esemplari di cui uno per il committente, è soggetta a registrazione solo nei casi d'uso ed è esente IVA, ai sensi dell'art. 10, comma 1, n. 19 D.P.R. 633/1972.
2. Copia della presente convenzione e dei relativi allegati viene inviata alla Struttura Regionale di Coordinamento della Regione Molise.

Campobasso, li

AZIENDA A.S.Re.M.
IL DIRETTORE GENERALE

Dott. _____

STRUTTURA
IL LEGALE RAPPRESENTANTE

Dott. _____

Allegato 1 – Protocollo operativo (articolo 1 della Convenzione)

1.1. Scopo e campo di applicazione

Lo scopo del protocollo è definire nel dettaglio le applicazioni cliniche, le modalità di richiesta e gestione degli emocomponenti per uso topico di origine autologa e le modalità di produzione, applicazione, controllo di efficacia ed emovigilanza degli emocomponenti per uso topico di origine autologa svolte all'interno della struttura sanitaria convenzionata.

1.2. Normativa di riferimento

- Legge 21 ottobre 2005 n. 219 - "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati";
- D.Lgs. 20 dicembre 2007 n. 261 - "Revisione del Decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante Attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti";
- DM 2 novembre 2015 - "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti";
- D.M. 1° settembre 1995 – Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigeomoteche.
- Decreto 1° agosto 2019 – Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”.

1.3. Indicazioni cliniche

Il gruppo tecnico multidisciplinare coordinato dal Centro Nazionale Sangue (C.N.S.) che effettua la revisione sistematica della letteratura scientifica allo scopo di verificare il grado di appropriatezza delle indicazioni terapeutiche già note e quelle nuove ha formulato una tabella delle indicazioni col grado di raccomandazione.

TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

PATOLOGIA	GRADO DI RACCOMANDAZIONE	
ULCERE DIABETICHE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B	Raccomandazione forte
ULCERE E FERITE DI DIFFICILE GUARIGIONE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B	Raccomandazione forte
TRATTAMENTO DELLE OSTEOARTROSI (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	1 B	Raccomandazione forte
APPARATO OSTEO-ARTICOLARE E DEI TESSUTI MOLLI	2B	Raccomandazione debole
CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE, ODONTOSTOMATOLOGIA, OCULISTICA, TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA IN FASE INIZIALE, TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA IN FASE INIZIALE, ALTRE DISCIPLINE SPECIALISTICHE	2B	Raccomandazione debole
RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE; TRATTAMENTO DEGLI ESITI DELLE CICATRICI DA ACNE; TRATTAMENTO DEL LICHEN MASCHILE E FEMMINILE	2C	Raccomandazione molto debole

ELENCO DELLE INDICAZIONI CLINICHE PER LE QUALI LA STRUTTURA INTENDE UTILIZZARE GLI EuNT

-
-
-
-

1.4. ELENCO DEGLI EMOCOMPONENTI DA PRODURRE

-
-
-
-

1.5. PERSONALE SANITARIO

1.5.1. Referente Clinico

È identificato dal Direttore sanitario della struttura sanitaria convenzionata e si interfaccia con il Direttore della U.O.C. Medicina Trasfusionale o il suo delegato.

Viene indicato il/la Dott/Dott.ssa.....

È responsabile dell'appropriato uso del prodotto, dei criteri di idoneità (o esclusione) dei pazienti, delle modalità di produzione e applicazione del prodotto, della tracciabilità dei trattamenti, della notifica degli eventi/reazioni avverse e del report delle attività, che deve inviare semestralmente alla Medicina Trasfusionale.

Il referente clinico deve svolgere un percorso di formazione prima dell'inizio della attività di produzione e uso clinico degli emocomponenti, effettuato da parte della Medicina Trasfusionale.

E' inoltre necessario che il referente clinico abbia partecipato a specifica attività formativa a carico dell'azienda fornitrice del sistema utilizzato e che sia in possesso di idonea documentazione, attestante il conseguimento delle necessarie abilitazioni.

1.5.2. Personale medico

I medici coinvolti sono identificati dal Direttore sanitario della struttura e sono responsabili, insieme al referente clinico, della valutazione dei criteri di idoneità dei pazienti nonché della produzione e applicazione del prodotto.

Anche per essi è previsto un percorso di formazione da parte della Medicina Trasfusionale da svolgere e completare prima dell'inizio della attività di produzione e uso clinico degli emocomponenti e una specifica attività formativa a carico dell'azienda fornitrice del sistema utilizzato e che siano in possesso di idonea documentazione, attestante il conseguimento delle necessarie abilitazioni.

Vengono indicati i Dr.

1. 5.3. Personale infermieristico

Il personale infermieristico eventualmente presente, previa adeguata formazione da parte della Medicina Trasfusionale e addestramento da parte dell'azienda che ha fornito il sistema di produzione, può collaborare con il personale medico nella produzione degli emocomponenti per uso non trasfusionale.

Vengono indicati i seguenti infermieri

6. PROCEDURA OPERATIVA

6.1. Indicazione

Il medico specialista, dopo aver visitato il paziente, valutata la necessità di eseguire una terapia con EuNT:

- prescrive gli esami ematologici (emocromo con formula e piastrine, PT, PTT, INR, fibrinogeno) ed eventualmente gli esami sierologici (HbsAg, anti-HIV 1-2, anti-HCV);
- richiede la consulenza al referente clinico per il trattamento con EuNT della Struttura per la valutazione e preparazione dell'emocomponente.

6.2 Visita e verifica idoneità dei pazienti da trattare con emocomponenti ad uso topico

Il medico responsabile del trattamento accerta l'idoneità dei pazienti secondo normativa vigente, con particolare riferimento alla conta piastrinica $> 100 \times 10^9/L$ nei tre mesi precedenti e compila, a tal proposito, la "**Scheda di valutazione di idoneità alla donazione**" (**Allegato 2** alla Convenzione).

Il medico informa il paziente sul trattamento e ottiene il consenso informato al trattamento, formalizzato con la sottoscrizione della "**Scheda consenso informato**" (**Allegato 3** alla Convenzione).

Il medico compila la cartella clinica del paziente, indicando la quantità di sangue da prelevare, la tipologia di emocomponente da produrre per il trattamento acconsentito e le applicazioni da eseguire.

Per ogni trattamento il medico compila la "**Scheda produzione e applicazione**" (**Allegato 4** alla Convenzione), ove è indicato: il nominativo del paziente sottoposto al trattamento; tipo e quantità del prodotto; il volume del prelievo; patologia trattata; modalità di applicazione del prodotto; nome e cognome degli operatori coinvolti.

6.3 Prelievo ed etichettatura

Il medico ovvero il personale infermieristico autorizzato, dopo corretta disinfezione della cute, procede alla venipuntura; vengono prelevati al paziente da 20 a massimo 60 mL di sangue, a seconda delle necessità.

Questi volumi sono raccolti in provette sterili (dispositivi medici marcati CE per l'uso specifico secondo la Direttiva 93/42/CE), le quali contengono ACD (acido citrato destrosio) come anticoagulante.

Ai fini della corretta identificazione, su ogni provetta di emocomponenti deve essere apposta un'etichetta conforme con i dati anagrafici del paziente e firmata dal sanitario che ha effettuato il prelievo.

Il volume di prelievo per singola procedura non può essere superiore a 60 mL.; in un ciclo di procedure, il volume complessivo prelevato non deve eccedere i 300 mL in 90 giorni.

Gli EuNT devono essere univocamente identificati. I dati minimi in etichetta sono:

- codice identificativo dell'emocomponente;

- denominazione dell'emocomponente.

Se per le dimensioni del contenitore non è possibile applicare una etichetta conforme alla normativa vigente, il prodotto deve essere accompagnato da specifica documentazione che riporti comunque i dati previsti per l'etichettatura secondo la normativa vigente.

6.4 Modalità di produzione e conservazione

Per la produzione e l'applicazione degli EuNT sono utilizzati dispositivi medici autorizzati per l'uso specifico secondo la relativa normativa vigente (classe II° o superiore). Devono essere evitate o ridotte al minimo le fasi di preparazione a circuito aperto; in questo caso devono essere adottate misure atte a garantire la sterilità del prodotto (connessioni sterili, lavorazioni in ambiente classificato di classe A - cappe a flusso laminare).

Ai sensi dell'Allegato X del DM 2/11/2015, si raccomanda che:

- per il concentrato piastrinico la concentrazione piastrinica sia pari a 1×10^6 microlitri $\pm$ 20% e il volume sia commisurato alla tipologia di utilizzo;
- per il collirio da siero autologo, il siero sia diluito con un volume di soluzione fisiologica o soluzione salina bilanciata (SSB) pari ad almeno il 30% del volume. Il prodotto deve essere preparato secondo procedure che garantiscano la sterilità e deve essere suddiviso in aliquote monodose giornaliere di volume massimo di 1,5 mL.

6.5 Verifica degli spazi e preparazione del prodotto

I locali e gli spazi destinati alla produzione degli emocomponenti devono essere preliminarmente verificati e approvati dalla U.O.C. Medicina Trasfusionale

Essi comprendono:

- a) locale prelievo
- b) locale preparazione
- c) locale applicazione

che devono essere preferibilmente separati, con la sola possibilità che il locale prelievo può coincidere con il locale destinato all'applicazione.

6.6 Applicazione dell'emocomponente ad uso non trasfusionale

Nelle strutture in cui avvengono il prelievo, la produzione e l'utilizzo clinico di EuNT, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la produzione e ne è vietata la conservazione.

Gli EuNT prodotti sono utilizzati entro 6 ore; ad eccezione dei prodotti per uso oftalmico, che possono essere conservati dal paziente stesso a -20°C per un periodo non superiore a 30 giorni. La autosomministrazione di collirio viene effettuata dal paziente a proprio domicilio per un massimo di 30 giorni consecutivi, eventualmente ripetibile.

Il medico specialista, dopo valutazione clinica, procede alla identificazione positiva del paziente immediatamente prima della somministrazione emocomponenti nella sede da trattare.

In caso di gel piastrinico, esso viene prelevato per mezzo di una pinzetta sterile direttamente dal contenitore in cui è stato prodotto e viene allocato. In caso di concentrato piastrinico, esso viene aspirato dalla provetta in cui è stato raccolto mediante una pipetta sterile e viene applicato.

Il prelievo, la produzione e l'applicazione sono previste in un'unica seduta, da svolgere esclusivamente presso la Struttura.

Terminata l'applicazione, il medico completa la compilazione della modulistica richiesta (**Allegato 4** alla Convenzione, "**Scheda produzione e applicazione**").

6.7 Eventi avversi

Eventuali eventi avversi rilevati in fase di produzione/applicazione, al follow-up o comunque rilevati successivamente all'applicazione, devono essere tempestivamente comunicati alla Medicina Trasfusionale mediante relazione descrittiva dell'evento stesso e delle conseguenti misure di trattamento adottate (invio alla pec: asrem@pec.it) tramite la "**Scheda di rilevazione eventi avversi**" (**Allegato 5** alla Convenzione).

6.8 Follow-up

Per garantire un corretto sistema di emovigilanza, i pazienti saranno sottoposti a un follow-up a sei mesi e a dodici mesi di distanza dall'applicazione del prodotto: gli esiti del follow-up saranno registrati su apposita modulistica , **"Scheda di registrazione del follow-up "** (**Allegato 6** alla Convenzione), da compilare, per ciascun paziente e da inviare semestralmente alla Medicina Trasfusionale.

6.9 Report periodico dell'attività

Con cadenza semestrale viene trasmesso all' U.O.C. Medicina Trasfusionale un report riassuntivo nominativo delle procedure effettuate secondo la **"Scheda di report periodico di attività"** (**Allegato 7** alla Convenzione).

7. Controlli di qualità

Sono previsti controlli di qualità su campioni prelevati nell'ambito dell'attività di routine.

Su tutti i prodotti deve essere eseguito un conteggio piastrinico e - almeno ogni 10 procedure - un controllo di sterilità (per germi aerobi e anaerobi) sul plasma povero di piastrine, esitante dalla lavorazione del concentrato, dopo la iniziale validazione della procedura. Gli esiti dei controlli eseguiti sono comunicati via fax all'U.O.C. Medicina Trasfusionale e sono riportati nella **"Scheda di report periodico di attività"** (**Allegato 7** alla Convenzione).

8. Apparecchiature e manutenzione

Le apparecchiature in dotazione sono:

-
-
-
-
-

Per ciascuna di esse sono allegati i piani di manutenzione secondo le raccomandazioni dell'azienda fornitrice.

Allegato 2 - Scheda di valutazione di idoneità alla donazione

DATI ANAGRAFICI PAZIENTE

Cognome _____ Nome _____ Data di nascita __/__/__

E' al corrente di soffrire di patologie di tipo cerebrovascolare o cardiovascolare?
(infarto del miocardio, angina, aritmie, scompenso cardiaco, tia, ictus, arteropatie periferiche)
☐ No ☐ Se sì, quali?

.....
E' al corrente di soffrire di patologie di tipo allergico?
☐ No ☐ Se sì, quali?

.....
Ha mai sofferto per patologie infettive, oncologiche o dismetaboliche
☐ No ☐ Se sì, quali?

.....
Assume terapia farmacologica, in particolare antiaggreganti, anticoagulanti, cortisonici?
☐ No ☐ Se sì, quali?

.....
Ha mai sofferto di episodi di lipotimia, sincope, convulsioni?
☐ No ☐ Se sì, quanto tempo fa? ,

.....
Ha mai sofferto di anemia ($Hb < 11,5$ g/dl), piastrinopenia ($plt < 100.000$ /microl.), piastrinopatia, patologie del sistema emopoietico (Anemia Perniciosa, Talassemia, Sferocitosi), sanguinamenti prolungati o alterazioni della coagulazione?
☐ No ☐ Se sì, quali?

.....
Data __/__/__ Firma Paziente _____

IDONEITÀ ALLA DONAZIONE EMOCOMPONENTI AUTOLOGHI AD USO NON TRASFUSIONALE

☐ Idoneo ☐ Non Idoneo

Data __/__/__

Firma del Medico Responsabile Emocomponenti non Trasfusionali _____

Allegato 3 - Scheda consenso informato

Il/a sottoscritto/a

C.F.

Nato/a a il

Residente a via

Assistito presso la struttura sanitaria

SONO STATO/A INFORMATO/A

- 1) che, a seguito dell'insuccesso dei trattamenti standard finora utilizzati, si esegue un tentativo terapeutico con emocomponente autologo per uso non trasfusionale;
- 2) che l'utilizzo di emocomponente autologo per uso non trasfusionale potrebbe facilitare la riparazione/rigenerazione dei tessuti in determinate condizioni, sebbene non siano ancora emerse prove evidenti di sicura efficacia;
- 3) che per la preparazione del autologo per uso non trasfusionale è necessario effettuare un prelievo del mio sangue;
- 4) che per ottenere un adeguato numero di piastrine dovrà essermi prelevata una modica quantità di sangue e che questo non comporta di per sé né rischi né esiti;
- 5) che il prelievo suddetto verrà lavorato e concentrato secondo i criteri di sterilità nel più breve tempo possibile in sistema dedicato e certificato;
- 6) che non sono noti effetti collaterali indesiderati a breve termine;
- 7) che, come tutti gli emocomponenti, anche il autologo per uso non trasfusionale non è esente da rischi (es. contaminazione batterica).

PRESO ATTO DI QUANTO SOPRA, CONSAPEVOLMENTE E LIBERAMENTE ACCONSENTO AL TRATTAMENTO CON

Emocomponente per uso non trasfusionale

Data Firma paziente

DICHIARAZIONE DEL PROFESSIONISTA RESPONSABILE DELL'INFORMAZIONE AL PAZIENTE

Io sottoscritto Dott. confermo e attesto, in modo contestuale alla sottoscrizione della persona consenziente, che la stessa, a mio avviso, ha interamente compreso tutto quanto sopra esposto, punto per punto.

Data Firma

Allegato 4 Scheda di produzione e applicazione

Spazio riservato alla *Struttura sanitaria*

Codice identificativo progressivo della procedura

Data Materiale Lotto.....

Tipologia procedura.....

• preparazione concentrato piastrinico.....

• gel piastrinico uso topico.....

• preparazione colla fibrina uso topico.....

• altro (specificare).....

Anagrafica Paziente:

Cognome Nome.....

Luogo di nascita..... Provincia.....

Data di nascitaCodice fiscale.....

Telefono.....Indirizzo mail.....

Procedura terapeutica.....

Medico Responsabile.....

Ora inizio prelievo Ora utilizzo prodotto.....

Volume ematico processato..... Volume prodotto ottenuto.....

Sede di applicazione.....

Conta piastrinica paziente (se prevista).....

Conta piastrinica/leucocitaria prodotto (se prevista).....

Altre valutazioni se previste.....

Firma del medico.....

Allegato 5 Scheda di rilevazione eventi avversi
(da restituire all'ASReM - UOC Medicina trasfusionale)

Spazio riservato alla struttura sanitaria

--

PARTE DA COMPILARE A CURA DEL RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO

Paziente.....

Data di nascita...../...../.....

Diagnosi.....

Codice e tipo di prodotto	Data e ora di preparazione	Data e ora di applicazione

Presenza di eventi avversi **SI** ☐ **NO** ☐

Sintomi della reazione

SINTOMO		gravità			persistenza della sintomatologia		
		0	1	2	0	1	2
☐	Prurito						
☐	Orticaria						
☐	Anafilassi						
☐	Brividi						
☐	Febbre (aumento>2°C)						
☐	Reazione vasomotoria						
☐	Ipotensione						
☐	Shock						
☐	Cianosi						
☐	Dispnea						
☐	Nausea-Vomito						
☐	Dolore toracico						
☐	Tachicardia						
☐	Altro						

gravità		persistenza della sintomatologia	
0	Nessun sintomo	0	Risoluzione entro 24 ore
1	Sintomatologia lieve (nessun intervento terapeutico)	1	Risoluzione entro pochi giorni
2	Sintomatologia con necessità di intervento terapeutico	2	Risoluzione completa entro 6 mesi

ANAMNESI:

FARMACI SOMMINISTRATI AL PAZIENTE:

Data e Firma del medico segnalatore

Allegato 6 - Scheda di registrazione del follow-up
(da inviare semestralmente al SIMT)

DATI ANAGRAFICI del PAZIENTE

Cognome _____ Nome _____

Luogo _____ Data di nascita _____

CF _____

Diagnosi

Emocomponenti per uso non trasfusionale			
Cp liquido	gel piastrinico	siero	altro
Codice prodotto			
Metodo di somministrazione			
applicazione topica		infiltrazione	
dosaggio			
Metodica di preparazione			
ditta			
lotto.....		scadenza.....	
Controllo di qualità			
SI	NO		
emocromo		controllo microbiologico	

Data ora Firma degli esecutori

Follow – up

Controllo a 6 mesi	
data	quadro clinico
	Firma
Controllo a 12 mesi	
data	quadro clinico
	Firma

Allegato 7 - Scheda di report periodico di attività
(da inviare semestralmente all'U.O.C. Medicina Trasfusionale)

REPORT RELATIVO AL MESE DI

COMPILATO IL

REDATTO DA (nome in stampatello)

DENOMINAZIONE DELLA STRUTTURA SANITARIA	
INDIRIZZO	
NUMERO PAZIENTI VALUTATI PER IDONEITÀ al trattamento con emocomponenti per uso non trasfusionale	
NUMERO DI PAZIENTI IDONEI	
CAUSE DI NON IDONEITÀ	
NUMERO PROCEDURE EFFETTUATE	
NUMERO CQ EFFETTUATI	
NUMERO CQ CON PIASTRINE > 1 x 10 MICROL	
NUMERO TEST DI STERILITÀ EFFETTUATI	
NUMERO TEST DI STERILITÀ POSITIVI (specificare microrganismo e allegare antibiogramma)	
EVENTI AVVERSI (numero tipo severità)	

Firma del Referente emoterapia ad uso non trasfusionale

Firma del Direttore sanitario

I.S.S. - C.N.S.

CNS 03/10/2019-0002443



Documento Interno A1

Agli Assessorati alla Salute delle Regioni e
PPAA

Alle Strutture regionali di coordinamento per
le attività trasfusionali delle Regioni e PPAA

E, p. c.:

Al Presidente della Società Italiana di Medicina
Trasfusionale e Immunoematologia – SIMTI

Al Presidente della Società italiana di
Emaferesi e Manipolazione cellulare – SidEM

Al Presidente della Società italiana di chirurgia
plastica ricostruttiva ed estetica – SICPRE

Al Presidente della Società italiana di
ortopedia e traumatologia – SIOT

Al Presidente della Academy of Non
Transfusion Hemo-Components – ANTHERC

Al Presidente della World Union of Wound
Healing Societies – WUWHS

Al Presidente della Società Italiana di Medicina
e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica
– SIMCRI

Al Dott. Claudio D'Ama rio
Direttore generale

Alla Dott.ssa Maria Rita Tamburrini Direttore
Ufficio VII – Trapianti, sangue ed
emocomponenti

Direzione generale della Prevenzione sanitaria
Ministero della salute

Oggetto: trasmissione del Documento Tecnico recante “Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale”.

Questo Centro nazionale, ai sensi dell'Articolo 1, comma 2, del DM 1 agosto 2019¹, che modifica e integra l'Articolo 20 e l'Allegato X del DM 2 novembre 2015² in merito agli emocomponenti per uso non

¹ Ministero della salute. Decreto 1° agosto 2019, Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”. Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 226 del 26 settembre 2019.

² Ministero della salute. Decreto 2 novembre 2015 recante “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015.



Centro Nazionale Sangue

Via Giano della Bella, 27 - 00162 Roma
Tel: +39 06 4990 4953 / 4963
Email: segreteriagenerale.cns@iss.it

trasfusionale, coordina un apposito gruppo tecnico multidisciplinare, le cui finalità sono di fornire e regolarmente aggiornare la lista delle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sulla base delle evidenze consolidate via via rese disponibili dalla letteratura scientifica nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica.

Il suddetto gruppo ha elaborato il Documento Tecnico recante "Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale" che si allega alla presente.

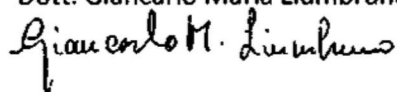
Questo Documento Tecnico, che costituisce il risultato condiviso di una valutazione organica e sistematica della letteratura scientifica relativa alle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale ad oggi disponibile sarà oggetto di periodico aggiornamento e revisione in relazione alle nuove evidenze scientifiche che verranno prodotte in materia.

Si richiama la necessità che le Regioni e le Province Autonome prendano atto del presente documento in relazione agli ambiti delle attività sanitarie basate sull'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale, erogate sia in regime pubblico, sia nell'ambito dell'attuazione dell'Accordo del 25 maggio 2017³, per quanto riguarda gli emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale prodotti al di fuori del Servizio trasfusionale.

Si confida in un'ampia diffusione del predetto Documento ai portatori di interesse sulla materia e si porgono cordiali saluti.

Il Direttore generale del Centro nazionale sangue

Dott. Giancarlo Maria Liumbruno



³ Accordo ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a), della legge 21 ottobre 2005, n. 219 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano concernente "Schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e di prestazioni di medicina trasfusionale". Repertorio atti n. 85/CSR del 25 maggio 2017.

Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale

Prima edizione
ottobre 2019



WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES



INDICAZIONI TERAPEUTICHE SULL'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

INTRODUZIONE	2
IL GRUPPO DI LAVORO E LE SUE FINALITA'	2
GLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE	3
MODALITA' D'IMPIEGO	3
TIPOLOGIA DI PRODOTTI	3
CONTESTO NORMATIVO.....	3
CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI CLINICHE	4
TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE.....	5
CONCLUSIONI	6
APPENDICE	7
BIBLIOGRAFIA.....	9

INTRODUZIONE

IL GRUPPO DI LAVORO E LE SUE FINALITÀ

Ai sensi del Decreto del Ministro (DM) della Salute del 2 novembre 2015 (Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale” n. 300 del 28 dicembre 2015 - Serie generale), “*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*”, il Centro nazionale sangue (CNS) ha istituito e coordina un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), le cui finalità sono di fornire e regolarmente aggiornare la lista delle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sulla base delle evidenze consolidate via via rese disponibili dalla letteratura scientifica nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica.

Il gruppo multidisciplinare è stato istituito con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0848.CNS.2016 del 13/04/2016 e vede nella sua composizione, oltre ai rappresentanti dello stesso CNS, che ne coordinano le attività, rappresentanti delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), rappresentanti della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI, della Società italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare – SIdEM, della Società italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica – SICPRE, della Società italiana di ortopedia e traumatologia – SIOT, della Academy of Non Transfusion Hemo-Components – ANTHEC, della World Union of Wound Healing Societies – WUWHS. Il GdL è stato successivamente aperto alla partecipazione di rappresentanti della Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica - SIMCRI.

Il GdL ha svolto, per il conseguimento delle finalità assegnategli, le seguenti attività:

- raccolta delle evidenze scientifiche attualmente disponibili per i differenti ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale;
- individuazione, attraverso indagini conoscitive, di quegli ambiti di applicazione che, non ricadendo nelle condizioni regolamentate dalla normativa trasfusionale attualmente vigente, necessitano di essere consolidati da studi clinici mediante progetti di ricerca;
- istituzione di un network multidisciplinare di professionisti con competenze specifiche nell'ambito della produzione ed utilizzo clinico degli emocomponenti per uso non trasfusionale, al fine di aggiornare costantemente la lista delle indicazioni cliniche appropriate.

Dall'esame della letteratura scientifica esistente, in particolare dalle più recenti meta-analisi e revisioni sistematiche, emerge come per alcuni ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale la letteratura scientifica disponibile presenti elevati gradi di *risk bias*. In particolare molti studi clinici appaiono poco strutturati e poco comparabili, con insufficiente solidità statistica, con difformità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti e nel *timing* delle somministrazioni. D'altro canto molte sono le indicazioni ormai entrate nella pratica clinica corrente, per le quali la casistica ha suggerito l'efficacia degli emocomponenti ad uso non trasfusionale quali presidi terapeutici alternativi o di supporto a diversi trattamenti standard, con evidenza, in alcune applicazioni, di favorevole rapporto costo-efficacia.

GLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

MODALITA' DI IMPIEGO

L'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale si è diffuso in diversi campi specialistici della medicina e della chirurgia. In relazione alle modalità di impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale occorre distinguere:

- l'applicazione su superfici cutanee o mucose, uso topico;
- l'infiltrazione intra-tissutale o intra-articolare, uso infiltrativo;
- l'applicazione locale in sedi chirurgiche, uso chirurgico.

TIPOLOGIA DI PRODOTTI

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, oggetto delle indicazioni terapeutiche contenute nel presente documento, sono quelli previsti dal DM del 2 novembre 2015 (Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 300 del 28 dicembre 2015 - Serie generale), *"Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"* e tariffati nell'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: *"Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra servizi sanitari pubblici"*, di cui alla Conferenza Stato Regioni, seduta del 20 ottobre 2015, Repertorio Atti n. 168 del 20 ottobre 2015.

Per la produzione e l'applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale devono essere utilizzati dispositivi medici autorizzati di classe IIa o superiore ai sensi del Decreto Legislativo (D.Lgs.) 24 febbraio 1997, n. 46, recante: *"Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici"* (GU Serie Generale n.86 del 14 aprile 1998) e sue successive m.i. e del Regolamento Europeo (MDR 2017/745/UE).

CONTESTO NORMATIVO

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, per le dimostrate capacità rigenerative, riparative dei tessuti e di facilitazione della guarigione di lesioni cutanee e mucose, sono impiegati diffusamente in ambiti clinici appartenenti a differenti branche specialistiche della medicina e chirurgia, in regimi di assistenza sanitaria pubblica e privata.

I pazienti possono essere trattati in regime di ricovero (ordinario, *day-hospital*), oppure attraverso accessi ambulatoriali o di *day-surgery*. Le prestazioni possono essere erogate all'interno di strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e non accreditate, in studi medici e odontoiatrici.

Gli emocomponenti autologhi e allogenici ad uso non trasfusionale sono preparati all'interno dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle loro articolazioni organizzative, in conformità alle disposizioni del DM 2 novembre 2015 per quanto riguarda raccolta, preparazione, qualificazione biologica (ove prevista), conservazione e distribuzione.

Gli emocomponenti autologhi ad uso non trasfusionale possono essere preparati presso strutture private, accreditate e non accreditate, nell'ambito di una specifica convenzione tra la struttura sanitaria interessata e l'Azienda sanitaria sede del ST territorialmente competente, nel rispetto di quanto indicato nell'Allegato X, punto E, del DM 2 novembre 2015.

Il ST garantisce la tracciabilità dei processi e dei prodotti ed esercita attività di emovigilanza per quanto riguarda gli emocomponenti ad uso non trasfusionale sia preparati e impiegati direttamente dal ST sia preparati e impiegati presso le strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e non accreditate, che operano in convenzione con il ST di riferimento.

Il ST favorisce lo sviluppo di protocolli clinici finalizzati alla produzione di evidenze scientifiche per quelle indicazioni non ancora consolidate o ancora oggetto di risultati discordi.

Ai sensi del comma 3 dell'Articolo 20 del DM 2 novembre 2015, per quelle indicazioni cliniche non ancora consolidate dalle evidenze disponibili in letteratura, o per modalità di produzione e di impiego di emocomponenti ad uso non trasfusionale diverse da quelle regolamentate dalla normativa vigente, sono promossi specifici progetti di ricerca condotti secondo le normative in tema di sperimentazioni cliniche previo coinvolgimento dei ST e delle strutture sanitarie utilizzatrici. L'avvio di tali progetti è comunicato anche al CNS.

In relazione alle modalità di erogazione delle prestazioni terapeutiche, che prevedono l'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale, sono stati introdotti, nell'allegato 4D del Decreto del presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) *"Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1,*

comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" del 12 gennaio 2017 relativo alle prestazioni specialistiche ambulatoriali, i seguenti codici: 99.07.2 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Applicazione su superficie cutanea o mucosa) e 99.07.3 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Infiltrazione intra-tissutale, intra-articolare o in sede chirurgica). Per l'applicazione dei suddetti codici il citato DPCM richiama la nota n. 89 (Allegato 4 D del DPCM 12 gennaio 2017) che recita: **CONDIZIONE DI EROGABILITA' Secondo le indicazioni definite dal decreto attuativo degli artt. 3 e 21 della Legge 219/2005.**

CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI CLINICHE

La classificazione delle indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale deriva dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica esistente, condotta secondo la metodologia illustrata nell'**Appendice 1**.

Per le finalità del presente documento, il termine appropriatezza è inteso come la misura dell'adeguatezza dell'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale in relazione al contesto clinico e sanitario in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza, sulla base delle evidenze scientifiche a supporto.

Sulla base della letteratura scientifica esaminata sono stati individuati tre gruppi di indicazioni:

1. Indicazioni cliniche all'utilizzo **appropriato** di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni forti**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 1B** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione forte con chiara evidenza del rapporto rischio/beneficio, probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
2. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni deboli**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2B** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
3. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni molto deboli**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2C** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione molto debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

PATOLOGIA	GRADO DI RACCOMANDAZIONE
ULCERE DIABETICHE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
ULCERE E FERITE DI DIFFICILE GUARIGIONE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
TRATTAMENTO DELLE OSTEOARTROSI (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	1B
RICOSTRUZIONE TENDINE CROCIATO ANTERIORE	2B
TRATTAMENTO DELLA PSEUDOARTROSI	2B
TRATTAMENTO DELLA TENDINOPATIA ROTULEA	2B
TRATTAMENTO INFILTRATIVO DELLE EPICONDILITI	2B
TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE	2B
TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL TENDINE DI ACHILLE	2B
ALTRE PATOLOGIE OSTEO-MUSCOLARI LIGAMENTOSE	2B
SINDROME DELL'OCCHIO SECCO	2B
LESIONI, ULCERE DELLA SUPERFICIE CORNEALE	2B
USTIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE	2B
TRATTAMENTO DEL RIALZO DEL SENO MASCELLARE	2B
RIGENERAZIONE PERIDONTALE	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE LA GUARIGIONE DELL'ALVEOLO POSTESTRATTIVO	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE I PROCESSI DI GUARIGIONE DOPO CHIRURGIA ESTRATTIVA E IMPLANTARE NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE SISTEMICHE	2B
INTERVENTO DI CHIRURGIA ORALE (ESTRAZIONE DENTI INCLUSI, EXERESI LESIONI CISTICHE) PER PROMUOVERE L'EPITELIZZAZIONE DELLE FERITE E ACCELERARE LA FORMAZIONE DEL SIGILLO MUCOSO	2B
INTERVENTI DI CHIRURGIA ORALE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI ENDOVENA ED ANTIANGIOGENETICI	2B
EXERESI CHIRURGICA DI MRONJ	2B
INTERVENTI DI IMPLANTOLOGIA	2B
INTERVENTI DI INNESTI OSSEI E RIGENERAZIONE COME SUPPORTO ALLA GUARIGIONE DEI TESSUTI MOLLI E COADIUVANTE DEI MATERIALI DA INNESTO	2B
TRATTAMENTO DI CICATRICI PATOLOGICHE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA IN FASE INIZIALE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA IN FASE INIZIALE	2B
RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE	2C
TRATTAMENTO DEGLI ESITI DELLE CICATRICI DA ACNE	2C
TRATTAMENTO DEL LICHEN GENITALE MASCHILE E FEMMINILE	2C

CONCLUSIONI

Il presente documento è il risultato condiviso di una prima valutazione organica e sistematica della letteratura scientifica volta ad individuare le indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica.

La lista delle indicazioni, così come i gradi di appropriatezza dovranno essere oggetto di periodico aggiornamento e revisione in relazione alle nuove evidenze scientifiche che verranno prodotte in materia.

L'esame della letteratura scientifica attualmente esistente rileva la presenza di diversi studi con scarsa comparabilità e debolezza statistica, determinata da disomogeneità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti, del timing delle somministrazioni e degli *outcome* clinici considerati. Pertanto, è auspicabile che sia incentivata una maggiore e migliore produzione di evidenze scientifiche, derivanti dalla progettazione e conduzione di studi clinici randomizzati a basso grado di *risk bias*, anche attraverso la stretta collaborazione tra i ST e le strutture sanitarie utilizzatrici e con il fattivo supporto delle società scientifiche coinvolte.

APPENDICE 1 - METODOLOGIA PER LA VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Per la definizione del grado di raccomandazione e di evidenza scientifica delle indicazioni cliniche riportate in letteratura è stata adottata la metodologia della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004¹. La misura delle raccomandazioni segue il sistema di classificazione per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza, e in lettere (A, B, C), in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi (Tabella 1).

Tabella I - Gradi di raccomandazione

GRADO DI RACCOMANDAZIONE	CHIAREZZA DELL'EVIDENZA DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO	FORZA METODOLOGICA	IMPLICAZIONI
1A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva.
1C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze.
1B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
1C	Chiara	Studi osservazionali.	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte.
2A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2C+	Incerta	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
2C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni.	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

¹ Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: S179-87.

E' stata analizzata la letteratura pubblicata fino alla data del 28 febbraio 2017.

La revisione della letteratura è stata condotta a partire dai riferimenti bibliografici forniti dalle Società Scientifiche, rappresentate all'interno del Gruppo di Lavoro Multidisciplinare, completata con ulteriori pubblicazioni emerse dalla ricerca sui database PubMed/Medline, Cochrane e Call Detail Recording (CDR). La ricerca è stata effettuata inserendo alcune restrizioni finalizzate a filtrare studi poco significativi per tipologia.

In particolare sono stati valutate le seguenti tipologie di lavori scientifici:

- revisioni della Cochrane Library;
- review sistematiche, meta-analisi e review;
- clinical trial controllati, clinical trial randomizzati e studi osservazionali pubblicati successivamente all'ultima review sistematica/metanalisi, ove disponibili.

Le pubblicazioni, emerse dalla ricerca, sono state suddivise in base alla singola patologia o per disciplina medico-chirurgica. Dall'analisi di ogni singolo lavoro si è estrapolato il relativo livello di evidenza circa l'efficacia terapeutica degli emocomponenti ad uso non trasfusionale; successivamente, laddove vi fossero sufficienti elementi di valutazione, è stato formulato il grado di raccomandazione emerso dalla sintesi dei suddetti livelli di evidenza. In caso di discordanza delle conclusioni degli studi presi in esame, il grado di raccomandazione è stato elaborato tenendo conto della metodologia, delle limitazioni e della data di pubblicazione di ciascun lavoro analizzato.

Per alcune indicazioni d'uso non esistono, allo stato attuale, studi clinici che rientrino nei criteri adottati per gli scopi di questo documento.

Cionondimeno, gli autori riconoscono che, nell'ambito della materia oggetto del presente documento, le raccomandazioni con forza superiore possono non essere indiscriminatamente applicabili in ogni circostanza e per ogni paziente, e che alcune raccomandazioni con forza inferiore potrebbero risultare invece efficaci in alcune categorie di pazienti e in alcune circostanze, ad esempio in assenza di alternative terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA (AL 28/02/2017)

- Abdul-Wahab TA, et al. Initial treatment of complete rotator cuff tear and transition to surgical treatment: systematic review of the evidence. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* **2016**; 6(1): 35-47.
- Abuaf OK, et al. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol* **2016**; 28(6): 718-24.
- Ahmad Z, et al. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes in lateral epicondylitis. *Arthroscopy* **2013**; 29(11):1851-62.
- Ahmed M, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* **2017**; 38: 206-211.
- Alio JL, et al. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol* **2015**; 26(4): 325-32.
- Andia I, Maffulli N. Muscle and tendon injuries: the role of biological interventions to promote and assist healing and recovery. *Arthroscopy* **2015**; 31(5): 999-1015.
- Andriolo L, et al. PRP Augmentation for ACL Reconstruction. *Biomed Res Int* **2015**; 2015: 371746.
- Anitua E, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol* **2015**; 93(8): e605-14.
- Anitua E, et al. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res* **2016**; 41(7): 875-82.
- Anitua E, et al. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* **2007**; 28 (31): 4551-60.
- Arirachakaran A, et al. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *J Orthopaed Traumatol* **2016**; 17:101-112.
- ArRejaie A, et al. Platelet-Rich Plasma Gel Combined with Bovine-Derived Xenograft for the Treatment of Dehiscence Around Immediately Placed Conventionally Loaded Dental Implants in Humans: Cone Beam Computed Tomography and Three-Dimensional Image Evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* **2016**; 31(2): 431-8.
- Arshdeep Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2014**; 80(1): 5-14.
- Bae JH, et al. Effects of platelet-rich plasma on sinus bone graft: meta-analysis. *J Periodontol* **2011**; 82(5): 660-7.
- Balasubramaniam U, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in pain associated with chronic tendinopathy: A systematic review. *Phys Sportsmed* **2015**; 43(3): 253-61.
- Barona-Dorado C, et al. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retine lower third molar alveoli. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **2014**; 19(2): e142-8.
- Basso M, et al. What is the clinical evidence on regenerative medicine in intervertebral disc degeneration? *Musculoskelet Surg* **2017** doi: 10.1007/s12306-017-0462-3. [Epub ahead of print]
- Behnia-Willison F, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **2016**; 4(11): e1124.
- Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dent* **2006**; 15(2): 160-70.
- Cai YZ, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg* **2015**; 24(12): 1852-9.
- Campbell KA, et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy* **2015**; 31(11): 2213-21.
- Casabona F, et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosus: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol* **2017**; 49(4): 573-580.
- Chahal J, et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy* **2012**; 28(11): 1718-27.
- Chang KV, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* **2014**; 95(3): 562-75.
- Cohn CS, et al. The use of autologous platelet-rich plasma in the orthopedic setting. *Transfusion* **2015**; 55(7): 1812-20.
- Dai WL, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* **2017**; 33(3): 659-70.e1
- de Vos R-J, et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *Br Med Bull* **2010**; 95(1): 63-77.
- de Vos R-J, et al. Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med* **2014**; 48: 952-56.
- Del Corso M, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**; 13(7): 1207-30.

- Del Fabbro M, et al. Autologous platelet concentrate for post-extraction socket healing: a systematic review. *Eur J Oral Implantol* **2014**; 7(4): 333-44.
- Del Fabbro M, et al. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* **2015**; 51(1): 62-74.
- Del Fabbro M, et al. Effect of autologous growth factors in maxillary sinus augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* **2013**; 15(2): 205-16.
- Del Fabbro M, et al. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2011**; 40(9): 891-900.
- Del Fabbro M, et al. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **2011**; 82(8): 1100-11.
- Di Matteo B, et al. Biologic agents for anterior cruciate ligament healing: A systematic review. *World J Orthop* **2016**; 7(9): 592-603.
- Di Matteo B, et al. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy-a systematic review. *Musculoskelet Surg* **2015**; 99(1):1-9.
- Dold AP, et al. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clin J Sport Med* **2014**; 24(1): 31-43.
- Driver VR, et al. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage* **2006**; 52(6):68-87.
- Elder BD, et al. A systematic assessment of the use of platelet-rich plasma in spinal fusion. *Ann Biomed Eng* **2015**; 43(5): 1057-70.
- Esposito M, et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; 5: CD008397.
- Everhart JS, et al. Treatment Options for Patellar Tendinopathy: A Systematic Review. *Arthroscopy* Everhart JS, et al. Treatment Options for Patellar Tendinopathy: A Systematic Review. *Arthroscopy* **2017**; 33(4): 861-72.
- Figueroa D, et al. Platelet-rich plasma use in anterior cruciate ligament surgery: systematic review of the literature. *Arthroscopy* **2015**; 31(5): 981-8.
- Filardo G, et al. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. **2016** Sep 24. [Epub ahead of print]
- Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **2015**; 23: 2459-74.
- Fitzpatrick J, et al. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy. *Am J Sports Med* **2017**; 45(1): 226-33.
- Frautschi RS, et al. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J* **2017**; 37 (3): 353-62.
- Fu CJ, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* **2017**; 31(2): 158-172.
- Ghaffarpasand F, et al. Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma* **2016**; 4(3): 134-40.
- Griffin XL, et al. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; (7): CD009496.
- Griffin XL, et al. Platelet-rich therapy in the treatment of patients with hip fractures: a single centre, parallel group, participant blinded, randomised controlled trial. *BMJ* **2013**; 3(6): pii. e002583
- Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* **2017**; 28(1): 55-8.
- Khouly I, Veitz-Keenan A. Insufficient evidence for sinus lifts over short implants for dental implant rehabilitation. *Evid Based Dent* **2015**; 16: 21-22.
- Jarka ES, et al. Dry-eye-is inflammation just the tip of the iceberg? *Optometry* **2012**; 83(3): 111-3.
- Jeong DU, et al. Clinical applications of platelet-rich plasma in patellar tendinopathy. *Biomed Res Int* **2014**; 2014: 249498.
- Kanchanatawan W, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **2016**; 24(5):1665-77.
- Khoshbin A, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy* **2013**; 29(12): 2037-48.
- Kuang MJ, et al. The efficacy of intraoperative autologous platelet gel in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Int J Surg* **2016**; (36): 56-65.
- Lai LP, et al. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM R* **2015**; 7(6): 37-48.
- Laudy ABM, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* **2015**; 49: 657-72.
- Laver L, et al. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage* **2016**:1-24

- Lemos CA, et al. Effects of platelet-rich plasma in association with bone grafts in maxillary sinus augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2016**; 45(4): 517-25.
- Leo MS, et al. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol* **2015**; 14(4): 315-23.
- Li FX, et al. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1316 patients. *Int J Surg* **2017**; 38: 109-116.
- Liddle AD, et al. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patellar Tendinopathy. *Am J Sports Med* **2015**; 43(10): 2583-90.
- Longo UG. Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis. *Open Orthop J* **2012**; 6: 564-70.
- Lopez-Jornet P, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* **2016**; 44(8): 1067-72.
- Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat* **2016**; 27(3): 285-9.
- Maffulli N, et al. Tissue engineering for rotator cuff repair: an evidence-based systematic review. *Stem Cells Int* **2012**; 2012: 418086.
- Maria-Angeliki G, et al. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatrical Alopecias. *Int J Trichology* **2015**; 7(2): 54-63.
- Martinez-Zapata MJ, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**; (5):CD006899.
- Meheux CJ, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* **2016**; 32(3):495-505.
- Metcalf KB, et al. Application of Platelet-Rich Plasma to Disorders of the Knee Joint. *Cartilage* **2013**; 4(4): 295-312.
- Mihaylova Z, et al. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand* **2017**; 75(1): 1-11.
- Mohammadi MH, et al. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfus Apher Sci* **2017**; 56 (2); 160-64.
- Monfett M et al. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop* **2016**; 40(6): 1321-8.
- Moraes VY, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; (4): CD010071.
- Moraschini V, et al. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2015**; 44(5): 632-41.
- Mozzati M, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-endorein in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* **2015**; 26(3): 749-55.
- Murray DJ, et al. Platelet-Rich-Plasma Injections in Treating Lateral Epicondylitis: a Review of the Recent Evidence. *J Hand Microsurg* **2015**; 7(2): 320-5.
- Nourissat G, et al. Current concept for the use of PRP in arthroscopic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* **2013**; 99(8 Suppl): S407-10.
- Pan Q, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**; 2: CD009327.
- Panda S, et al. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Clin Dent* **2016**; 7(1): 13-26.
- Pas HI, et al. Efficacy of rehabilitation (lengthening) exercises, platelet-rich plasma injections, and other conservative interventions in acute hamstring injuries: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* **2015**; 49(18):1197-205.
- Patel AN, et al. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery* **2016**; 11: 62.
- Pocaterra A, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2016**; 45(8): 1027-34.
- Pourmoussa A, et al. An update and review of cell-based wound dressings and their integration into clinical practice. *Ann Transl Med* **2016**; 4(23): 457.
- Rodik T, McDermott B. Platelet-Rich Plasma Compared With Other Common Injection Therapies in the Treatment of Chronic Lateral Epicondylitis. *J Sport Rehabil* **2016**; 25(1): 77-82.
- Roffi A, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rationale to evidence in the clinical practice. A systematic review. *Int Orthop* **2017**; 41(2): 221-237.
- Rosello-camps A, et al. Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Oral radiol* **2015**; 120(5): 562-74.
- Saad Setta H, et al. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* **2011**; 8(3): 307-12.
- Sadabad HN, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician* **2016**; 8(3): 2115-22.
- Sadoghi P, et al. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res*. **2013**; 31(1): 111-8.

- Saltzman BM, et al. Does the Use of Platelet-Rich Plasma at the Time of Surgery Improve Clinical Outcomes in Arthroscopic Rotator Cuff Repair When Compared With Control Cohorts? A Systematic Review of Meta-analyses. *Arthroscopy* **2016**; 32(5): 906-18.
- Sclafani AP, Azzi J. Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature. *Aesthetic Plast Surg* **2015**; 39(4): 495-505.
- Shen L, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* **2017**; 12:16.
- Simonpieri A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current Pharm Biotechnol* **2012**; 13(7): 1207-30.
- Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* **2016**; 100(1): 22-7.
- Taylor DW, et al. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med* **2011**; 21(4): 344-52.
- Tuakli-Wosornu YA, et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM R*. **2016**; 8(1):1-10; quiz 10.
- Van der Meer PF, et al. Quality Standards, Safety and Efficacy of Blood-Derived Serum Eye Drops: A Review. *Transfus Apher Sci* 2016; 54 (1): 164-167.
- Vannini F, et al. Platelet-rich plasma for foot and ankle pathologies: a systematic review. *Foot Ankle Surg* **2014**; 20(1): 2-9.
- Vavken P, et al. Platelet-Rich Plasma Reduces Retear Rates After Arthroscopic Repair of Small- and Medium-Sized Rotator Cuff Tears but Is Not Cost-Effective. *Am J Sports Med* **2015**; 43(12): 3071-6.
- Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* **2010**; 28(2):111-6.
- Wang L, Gu Z, Gao C. Platelet-rich plasma for treating acute wounds: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2014**; 94(28):2169-74.
- Wang SZ, et al. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy. *Arthritis Res Ther* **2013**; 15(5): 220.
- Wang SZ, et al. Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration. *Int Orthop* **2015**; 39(5): 927-34.
- Warth RJ, et al. Clinical and structural outcomes after arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears with and without platelet-rich product supplementation: a meta-analysis and meta-regression. *Arthroscopy* **2015**; 31(2): 306-20.
- Yang J, et al. Can patients get better clinical outcomes by using PRP in rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* **2016**; 56(11):1359-67.
- Zhang Q, et al. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *PLoS One* **2013**; 8(7): e69731.