

DIRETTIVA 2006/17/CE DELLA COMMISSIONE

dell'8 febbraio 2006

che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 152, paragrafo 4, lettera a),

vista la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 28, lettere b), d), e), f) ed i),

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2004/23/CE stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tutti i tessuti e le cellule umani destinati ad applicazioni sull'uomo nonché dei prodotti fabbricati derivati da tessuti e cellule umani, al fine di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana.
- (2) Per prevenire la trasmissione di malattie attraverso tessuti e cellule umani destinati all'applicazione sull'uomo e garantire un livello equivalente di qualità e sicurezza, la direttiva 2004/23/CE invita a stabilire prescrizioni tecniche specifiche per ciascuna delle fasi del processo di applicazione di tessuti e cellule umani.
- (3) L'impiego di tessuti e cellule umani destinati ad essere applicati al corpo umano comporta un rischio di trasmissione di malattie e di altri potenziali effetti negativi sui riceventi. Tale rischio può essere ridotto mediante un'attenta selezione dei donatori, il controllo di ciascuna donazione e l'applicazione di procedure per l'approvvigionamento di tessuti e cellule in conformità delle norme e delle procedure stabilite e aggiornate in base ai migliori pareri scientifici disponibili. Tutti i tessuti e le cellule umani, compresi quelli impiegati come materie prime per la produzione di medicinali, destinati all'utilizzo nella Comunità devono pertanto rispettare le prescrizioni in tema di qualità e sicurezza stabilite dalla presente direttiva.
- (4) Data la particolare natura della loro applicazione le cellule riproduttive hanno particolari esigenze di qualità e sicurezza che sono prese in considerazione nella presente direttiva.
- (5) Se la donazione di cellule riproduttive avviene tra partner che hanno rapporti fisici, è giustificato richiedere test biologici meno rigorosi, poiché in tal caso il rischio per il ricevente è considerato inferiore rispetto a una dona-

zione da terzi. Al fine di ridurre i rischi di contaminazione incrociata, occorre sottoporre il donatore ad analisi biologiche solo ove le cellule donate siano lavorate, coltivate o conservate.

- (6) La presente direttiva si basa sull'esperienza internazionale ricavata da un'approfondita documentazione: la *Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells* (Guida per assicurare sicurezza e qualità di organi, tessuti e cellule), del Consiglio d'Europa, la Convenzione europea dei diritti dell'uomo, la Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione europea sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina (Oviedo, 4.4.1997) del Consiglio d'Europa con i suoi protocolli addizionali nonché le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità. Per quanto riguarda in particolare ulteriori test biologici per donatori provenienti da aree ad alta incidenza di determinate malattie, o i cui partner sessuali o genitori provengono da aree ad alta incidenza, gli Stati membri faranno riferimento alla documentazione scientifica internazionale esistente. La presente direttiva è conforme ai principi fondamentali sanciti dalla Carta europea dei diritti fondamentali.
- (7) Le misure di cui alla presente direttiva sono conformi al parere del comitato istituito a norma della direttiva 2004/23/CE,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Definizioni

Ai fini della presente direttiva valgono le seguenti definizioni:

- a) «cellule riproduttive»: tutti i tessuti e le cellule destinati ad essere utilizzati ai fini della riproduzione assistita;
- b) «donazione da parte di un partner»: la donazione di cellule riproduttive tra un uomo e una donna che dichiarano di avere rapporti fisici;
- c) «impiego diretto»: qualsiasi procedura in base alla quale le cellule donate vengono utilizzate senza essere conservate;
- d) «sistema di qualità»: la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse destinati ad attuare la gestione della qualità, comprese tutte le attività che direttamente o indirettamente contribuiscono alla qualità;

⁽¹⁾ GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48.

- e) «procedure operative standard» (POS): istruzioni scritte che descrivono le fasi di un determinato processo nonché i materiali e i metodi da utilizzare e il prodotto finale previsto;
- f) «convalida» (o «qualifica» in caso di attrezzature o ambienti): la definizione di elementi di prova documentati, in grado di garantire con un elevato livello di certezza che determinati processi, POS, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite; un processo è convalidato al fine di valutare se un sistema funziona efficacemente in rapporto all'impiego previsto;
- g) «tracciabilità»: la facoltà di reperire e individuare i tessuti o le cellule in ogni fase dell'approvvigionamento, della lavorazione, del controllo e dello stoccaggio fino alla distribuzione al ricevente o al luogo di smaltimento, compresa la capacità di individuare il donatore e l'istituto dei tessuti o il centro di produzione che ricevono, lavorano o conservano i tessuti o le cellule e, a livello di strutture mediche, la capacità di individuare i responsabili che effettuano il trapianto dei tessuti o delle cellule sui riceventi; la tracciabilità comporta inoltre la facoltà di reperire e individuare tutti i dati pertinenti relativi ai prodotti e ai materiali che entrano in contatto con tali tessuti o cellule;
- h) «organismo di approvvigionamento»: un centro di assistenza sanitaria, un'unità ospedaliera o un altro organismo in cui si effettuano prelievi di tessuti e cellule umani che può non essere accreditato, designato, autorizzato o provvisto di licenza come istituto dei tessuti.

Articolo 2

Prescrizioni relative all'approvvigionamento di tessuti e cellule umani

1. Ad eccezione della donazione da parte di un partner di cellule riproduttive destinate all'impiego diretto, gli Stati membri assicurano che l'approvvigionamento di tessuti e cellule umani venga accreditato, riconosciuto, autorizzato o sia oggetto di una licenza solo qualora siano rispettate le prescrizioni di cui ai paragrafi da 2 a 12.
2. Il prelievo di tessuti e di cellule umani è effettuato da persone che hanno completato con successo un programma di formazione predisposto da un'équipe clinica specializzata nei tessuti e nelle cellule da prelevare o da un istituto dei tessuti autorizzato ai fini dell'approvvigionamento.
3. L'istituto dei tessuti o l'organismo di approvvigionamento concludono con il personale o l'équipe clinica responsabile della selezione dei donatori che non faccia parte dello stesso istituto o organizzazione accordi scritti in merito alle procedure da seguire per garantire la conformità ai criteri di selezione dei donatori di cui all'allegato I.

4. L'istituto dei tessuti o l'organismo di approvvigionamento concludono con il personale o l'équipe clinica responsabile della selezione dei donatori che non faccia parte dello stesso istituto o organizzazione accordi scritti in merito al tipo di tessuti, di cellule e/o di campioni da prelevare nonché ai protocolli da seguire.

5. Vengono definite procedure operative standard (POS) al fine di verificare:

- l'identità del donatore;
- i documenti relativi all'assenso o all'autorizzazione del donatore o della sua famiglia;
- la valutazione dei criteri di selezione dei donatori di cui all'articolo 3;
- la valutazione degli esami di laboratorio richiesti per i donatori a norma dell'articolo 4.

Vengono inoltre definite POS relative ad approvvigionamento, imballaggio, etichettatura e trasporto dei tessuti e delle cellule fino al punto di arrivo, presso l'istituto dei tessuti o, in caso di distribuzione diretta di tali materiali, presso l'équipe clinica responsabile della loro applicazione, ovvero, in caso di campioni di tessuti o di cellule, presso il laboratorio per il controllo, in conformità dell'articolo 5 della presente direttiva.

6. L'approvvigionamento è effettuato in strutture adeguate, seguendo procedure che riducono il rischio di contaminazione batterica o di altro tipo dei tessuti e delle cellule prelevati a norma dell'articolo 5.

7. I materiali e le attrezzature utilizzati per l'approvvigionamento sono gestiti conformemente alle norme e alle specifiche di cui all'allegato IV, sezione 1.3, tenendo debitamente conto delle regolamentazioni, delle normative e degli orientamenti pertinenti, nazionali e internazionali, relativi alla sterilizzazione di medicinali e dispositivi medici. Per il prelievo di tessuti e cellule, vengono impiegati strumenti e dispositivi qualificati, sterili.

8. Il prelievo di tessuti e cellule da donatori vivi è effettuato in un contesto che ne assicuri la salute, la sicurezza e la tutela dei dati personali.

9. Se pertinente, si dispone del personale e delle attrezzature necessarie per la ricomposizione del corpo di donatori deceduti. Tale ricomposizione è completata in modo efficace.

10. Le procedure relative al prelievo di tessuti e cellule sono applicate conformemente alle prescrizioni di cui all'articolo 5.

11. Durante l'approvvigionamento, o presso l'istituto dei tessuti, viene attribuito un codice d'identificazione unico al donatore nonché ai tessuti e alle cellule donati, in modo da garantire un'adeguata identificazione del donatore e la tracciabilità dei materiali donati. I codici e i rispettivi dati sono iscritti in un registro predisposto a tal fine.

12. La documentazione relativa al donatore è conservata in conformità dell'allegato IV, punto 1.4.

Articolo 3

Criteri di selezione dei donatori di tessuti e di cellule

Le autorità competenti si assicurano che i donatori siano conformi ai criteri di selezione di cui:

- a) all'allegato I per i donatori di tessuti e cellule, eccettuati i donatori di cellule riproduttive;
- b) all'allegato III per i donatori di cellule riproduttive.

Articolo 4

Esami di laboratorio richiesti per i donatori

1. Le autorità competenti si assicurano che:
 - a) i donatori di tessuti e di cellule, eccettuati i donatori di cellule riproduttive, siano sottoposti ai test biologici di cui all'allegato II, punto 1;
 - b) i test di cui alla lettera a) siano effettuati in conformità delle prescrizioni generali stabilite nell'allegato II, punto 2.
2. Le autorità competenti si assicurano che:
 - a) i donatori di cellule riproduttive siano sottoposti ai test biologici di cui all'allegato III, punti 1, 2 e 3;
 - b) i test di cui alla precedente lettera a) siano effettuati in conformità delle prescrizioni generali stabilite nell'allegato III, punto 4.

Articolo 5

Procedure relative alla donazione e all'approvvigionamento di tessuti e/o di cellule e ricevimento presso l'istituto dei tessuti

Le autorità competenti si assicurano che le procedure relative alla donazione e all'approvvigionamento di tessuti e/o di cellule

e il ricevimento degli stessi presso l'istituto dei tessuti siano conformi alle prescrizioni di cui all'allegato IV.

Articolo 6

Prescrizioni in merito alla distribuzione diretta di determinati tessuti e cellule ai riceventi

Le autorità competenti possono autorizzare la distribuzione diretta di determinati tessuti e cellule dal luogo in cui è effettuato il prelievo a un centro di assistenza sanitaria ai fini di un trapianto immediato.

Articolo 7

Recepimento

1. Gli Stati membri adottano le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie a conformarsi alla presente direttiva entro il 1° novembre 2006. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni nonché una tavola di concordanza tra queste ultime e la presente direttiva.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni essenziali di diritto interno adottate nella materia disciplinata dalla presente direttiva.

Articolo 8

Entrata in vigore

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 9

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, l'8 febbraio 2006.

Per la Commissione
Markos KYPRIANOU
Membro della Commissione

ALLEGATO I

CRITERI DI SELEZIONE DEI DONATORI DI TESSUTI E/O DI CELLULE (ECCELTUATI I DONATORI DI CELLULE RIPRODUTTIVE) DI CUI ALL'ARTICOLO 3, LETTERA a)

I criteri di selezione dei donatori si basano su analisi dei rischi connessi all'applicazione delle cellule e dei tessuti in questione. Gli indicatori di tali rischi vanno individuati mediante esami fisici, controllo dell'anamnesi medica e comportamentale, test biologici, autopsie (nel caso di donatori deceduti) e qualsiasi altro esame pertinente. A meno che una valutazione dei rischi documentata, approvata dalla persona responsabile di cui all'articolo 17 della direttiva 2004/23/CE, lo giustifichi, non si può essere donatori qualora ricorra uno dei casi di seguito illustrati.

1. Donatori deceduti**1.1. Criteri generali di esclusione**

1.1.1. Causa di morte sconosciuta, a meno che l'autopsia dopo il prelievo fornisca informazioni al riguardo e non si applichi nessuno dei criteri generali di esclusione di cui alla presente sezione.

1.1.2. Malattie di eziologia sconosciuta.

1.1.3. Presenza o precedenti manifestazioni di patologie maligne, eccettuato il carcinoma basocellulare primario, il carcinoma in situ della cervice uterina ed alcuni tumori primari del sistema nervoso centrale che vanno valutati sulla base della documentazione scientifica. I donatori affetti da patologie maligne possono essere valutati e presi in considerazione per la donazione della cornea, tranne in caso di retinoblastoma, neoplasia ematologica e tumori maligni del segmento anteriore dell'occhio.

1.1.4. Rischio di trasmissione di malattie causate da prioni. Tale rischio riguarda, per esempio:

- a) persone alle quali è stata diagnosticata la malattia di Creutzfeldt-Jakob, o la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob, ovvero con antecedenti familiari della malattia di Creutzfeldt-Jakob non iatrogena;
- b) persone con un'anamnesi di demenza a rapida progressione, o di malattie neurologiche degenerative, comprese le patologie di origine sconosciuta;
- c) riceventi di ormoni derivanti dall'ipofisi umana (come gli ormoni della crescita), riceventi con innesti di cornea, sclera e dura madre nonché persone che hanno subito interventi neurochirurgici non documentati (nei quali può essere stata utilizzata la dura madre).

Per la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob, possono essere raccomandate ulteriori misure precauzionali.

1.1.5. Infezioni sistemiche che non sono state controllate al momento della donazione, comprese malattie batteriche e infezioni sistemiche virali, fungine e parassitarie o gravi infezioni locali dei tessuti e delle cellule destinati a donazioni. I donatori affetti da setticemia batterica possono essere valutati e presi in considerazione per la donazione degli occhi solo qualora le cornee siano destinate alla conservazione mediante coltura degli organi, al fine di consentire l'individuazione di eventuali contaminazioni del tessuto.

1.1.6. Anamnesi, prove cliniche o di laboratorio relative al rischio di trasmissione dell'HIV, dell'epatite B acuta o cronica (eccettuate le persone la cui immunità è documentata), dell'epatite C e dell'HTLV I e II o prove riguardo ad altri fattori di rischio connessi a tali infezioni.

1.1.7. Anamnesi di malattie sistemiche autoimmuni croniche che potrebbero pregiudicare la qualità dei tessuti da prelevare.

1.1.8. Indicazioni in merito ai risultati dell'esame dei campioni di sangue del donatore, non validi a causa di:

- a) emodiluizione, conformemente alle specifiche dell'allegato II, sezione 2, qualora non sia disponibile un campione prelevato prima della trasfusione; ovvero
- b) un trattamento a base di agenti immunosoppressivi.

- 1.1.9. Prove relative ad altri fattori di rischio connessi a malattie trasmissibili, sulla base di una valutazione dei rischi che tenga conto dei viaggi e dell'esposizione del donatore a tali rischi, nonché della prevalenza locale di malattie infettive.
- 1.1.10. Presenza nel corpo del donatore di segni fisici che implicano un rischio di malattie trasmissibili, secondo quanto descritto nell'allegato IV, punto 1.2.3.
- 1.1.11. Ingestione o esposizione a una sostanza (quale cianuro, piombo, mercurio o oro) che può essere trasmessa al ricevente in quantità tali da poterne compromettere la salute.
- 1.1.12. Vaccinazione recente con virus vivi attenuati, ove il rischio di trasmissione sia ritenuto possibile.
- 1.1.13. Xenotrapianti.
- 1.2. *Criteri di esclusione supplementari per donatori bambini deceduti*
- 1.2.1. I bambini nati da madri affette da HIV o che comunque rientrano in uno dei criteri di esclusione di cui alla sezione 1.1 non possono essere ammessi come donatori finché sia definitivamente escluso qualsiasi rischio di trasmissione dell'infezione.
- a) I bambini di età inferiore a 18 mesi, nati da madri affette da HIV, epatite B, epatite C o HTLV, o a rischio di contrarre l'infezione, che sono stati allattati dalle madri nei 12 mesi precedenti non possono essere considerati donatori, indipendentemente dai risultati degli esami analitici.
- b) I bambini nati da madri affette da HIV, epatite B, epatite C o HTLV, o a rischio di contrarre l'infezione, che non sono stati allattati dalle madri nei 12 mesi precedenti e che non risultano affetti da HIV, epatite B, epatite C o HTLV sulla base degli esami analitici o fisici e del controllo delle cartelle cliniche possono essere ammessi come donatori.
2. **Donatori vivi**
- 2.1. *Donatori vivi autologhi*
- 2.1.1. Se i tessuti e le cellule asportati sono destinati ad essere conservati o coltivati, occorre effettuare la stessa quantità minima di test biologici prescritta per i donatori vivi allogenici. I risultati positivi degli esami non comportano necessariamente il divieto di conservare, trattare e reimpiantare tessuti, cellule o qualsiasi prodotto derivato, purché vi sia la possibilità di conservarli isolatamente, al fine di evitare qualsiasi rischio di contaminazione incrociata con altri innesti o di contaminazione con agenti avventizi, ovvero di confusione.
- 2.2. *Donatori vivi allogenici*
- 2.2.1. I donatori vivi allogenici vanno selezionati in base all'anamnesi sanitaria e medica risultante da un questionario e da un colloquio di un professionista sanitario esperto e qualificato con il donatore, conformemente al punto 2.2.2. Tale valutazione deve comprendere fattori rilevanti che possono contribuire a individuare e ad escludere le persone la cui donazione può costituire un rischio sanitario per gli altri, come la possibilità di trasmettere malattie, o un rischio sanitario per i donatori stessi. Per qualsiasi donazione, la procedura del prelievo non deve interferire con lo stato di salute del donatore, né comprometterlo. Nel caso della donazione di cellule ematiche del cordone ombelicale o della membrana amniotica, questo vale tanto per la madre quanto per il neonato.
- 2.2.2. I criteri di selezione dei donatori allogenici vivi vanno stabiliti e documentati dall'istituto dei tessuti (e dal chirurgo che esegue il trapianto in caso di distribuzione diretta al ricevente) sulla base dei tessuti e delle cellule necessari per la donazione, delle condizioni fisiche del donatore, dell'anamnesi medica e comportamentale nonché dei risultati di indagini cliniche e di esami di laboratorio relativi allo stato di salute del donatore.
- 2.2.3. Vanno applicati gli stessi criteri di esclusione dei donatori deceduti ad eccezione del punto 1.1.1. In base al tessuto o alle cellule destinati alla donazione, può essere necessario aggiungere criteri di esclusione specifici, quali:
- a) gravidanza (eccettuati i donatori di cellule ematiche del cordone ombelicale e della membrana amniotica nonché i donatori collaterali di cellule progenitrici ematopoietiche);
- b) allattamento al seno;
- c) nel caso di cellule progenitrici ematopoietiche, la possibilità di trasmettere patologie ereditarie.

ALLEGATO II

ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI PER I DONATORI (ECCELTUATI I DONATORI DI CELLULE RIPRODUTTIVE) DI CUI ALL'ARTICOLO 4, PARAGRAFO 1**1. Test biologici richiesti per i donatori**

- 1.1. La prescrizione minima relativa ai test biologici che tutti i donatori sono tenuti ad effettuare comprende i seguenti test:

HIV 1 e 2	Anti-HIV-1,2
Epatite B	HBsAg Anti-HBc
Epatite C	Anti-HCV Ab
Sifilide	Cfr. 1.4 (sotto)

- 1.2. L'esame degli anticorpi HTLV-I va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.
- 1.3. Se il test degli anticorpi anti-HBc risulta positivo e quello dell'HbsAg negativo, occorre indagare ulteriormente mediante una valutazione dei rischi per decidere in merito all'idoneità per uso clinico.
- 1.4. Per escludere la presenza di un'infezione attiva di *Treponema pallidum*, va applicato un algoritmo di controllo convalidato. In caso di test negativo, specifico o non specifico, i tessuti e le cellule possono essere utilizzati. Se si effettua un test non specifico, il risultato positivo non esclude il prelievo o l'utilizzo, quando il test di conferma specifico sul treponema è negativo. Per un donatore risultato positivo in un test specifico del treponema, occorre una valutazione dei rischi approfondita al fine di decidere in merito all'idoneità per uso clinico.
- 1.5. In determinate circostanze possono risultare necessari ulteriori esami, in base agli antecedenti del donatore e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. in caso di cardiopatia reumatica, HLA, malaria, CMV, toxoplasma, EBV, *Trypanosoma cruzi*).
- 1.6. In caso di donatori autologhi, si applica l'allegato I, punto 2.1.1.

2. Prescrizioni generali da osservare per la determinazione dei marcatori biologici

- 2.1. Gli esami vanno effettuati da un laboratorio qualificato, riconosciuto dall'autorità competente dello Stato membro come centro di analisi, che utilizza dispositivi di diagnosi con il marchio CE, se pertinente. Il tipo di test impiegato va convalidato per il suo scopo conformemente alle attuali conoscenze scientifiche.
- 2.2. I test biologici vanno effettuati sul siero o sul plasma del donatore e non su altri fluidi o secrezioni quali l'umore acqueo o vitreo, a meno che sia specificamente giustificato da un punto di vista clinico e si utilizzi un test convalidato per tale fluido.
- 2.3. Se i potenziali donatori hanno avuto emorragie e recentemente hanno ricevuto una donazione di sangue, suoi componenti, colloidali o cristalloidi, l'esame del sangue può non essere valido a causa dell'emodiluizione dei campioni. Per valutare il grado di emodiluizione, occorre applicare un calcolo algoritmico nelle seguenti circostanze:
- a) **campioni di sangue di donatori vivi:** se il sangue, i suoi componenti e/o i colloidali sono stati iniettati entro le 48 ore precedenti il prelievo di sangue e se i cristalloidi sono stati iniettati un'ora prima del prelievo;
- b) **campioni di sangue di donatori deceduti:** se il sangue, i suoi componenti e/o i colloidali sono stati iniettati entro le 48 ore precedenti la morte e se i cristalloidi sono stati iniettati un'ora prima della morte.

Gli istituti dei tessuti possono accettare tessuti e cellule di donatori con una diluizione del plasma superiore al 50 % solo se utilizzano procedure di analisi convalidate per il plasma o se dispongono di un campione precedente la trasfusione.

- 2.4. In caso di donatori deceduti, i campioni di sangue vanno prelevati immediatamente prima della morte, oppure, se non è possibile, il prelievo dei campioni va effettuato quanto prima e in ogni caso entro 24 ore dalla morte.
- 2.5. a) Per quanto riguarda i donatori vivi (ad eccezione, per motivi pratici, dei donatori allogenici di cellule staminali del midollo osseo e del sangue periferico), i campioni di sangue vanno prelevati contemporaneamente alla donazione, oppure, se non è possibile, entro 7 giorni dalla donazione (si tratta del «campione della donazione»).
- b) Ove i tessuti e le cellule di donatori allogenici vivi possano essere conservati per lunghi periodi, dopo un intervallo di 180 giorni occorre ripetere il prelievo dei campioni e gli esami. In caso di ripetizione degli esami, il campione della donazione può essere prelevato sino a 30 giorni prima e 7 giorni dopo la donazione.
- c) Se i tessuti e le cellule di donatori allogenici vivi non possono essere conservati per lunghi periodi e risulta quindi impossibile ripetere il campionamento, si applica la lettera a) del presente punto 2.5.
- 2.6. Se il «campione della donazione» di un donatore vivo (eccezion fatta per i donatori allogenici di cellule staminali del midollo osseo e del sangue periferico), di cui alla lettera a) del punto 2.5, è ulteriormente sottoposto a test per l'HIV, l'HBV e l'HCV mediante la tecnica per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT), non è necessario ripetere l'esame dei campioni di sangue. La ripetizione degli esami non è richiesta neppure se il trattamento comprende una fase di inattivazione convalidata per i virus interessati.
- 2.7. In caso di prelievo di cellule staminali del midollo osseo e del sangue periferico, i campioni di sangue vanno prelevati a fini di analisi nei 30 giorni precedenti la donazione.
- 2.8. Nel caso di donatori neonati, i test biologici possono essere effettuati sulla madre del donatore, al fine di evitare interventi medici inutili sul bambino.
-

ALLEGATO III

CRITERI DI SELEZIONE ED ESAMI DI LABORATORIO RICHIESTI PER I DONATORI DI CELLULE RIPRODUTTIVE DI CUI ALL'ARTICOLO 3, LETTERA b), E ALL'ARTICOLO 4, PARAGRAFO 2**1. Donazione del partner destinata all'impiego diretto**

In caso di donazione da parte del partner di cellule riproduttive destinate all'impiego diretto, non occorre applicare i criteri di selezione dei donatori né effettuare gli esami di laboratorio.

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

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

- 2.1. Il medico clinico che segue il donatore deve definire e documentare, sulla base dell'anamnesi medica del paziente e delle indicazioni terapeutiche, una giustificazione della donazione e la sua sicurezza per il ricevente e per gli eventuali bambini che possono nascere.
- 2.2. Al fine di valutare il rischio di contaminazioni incrociate, vanno effettuati i seguenti test biologici:

HIV 1 e 2	Anti-HIV-1,2
Epatite B	HBsAg Anti-HBc
Epatite C	Anti-HCV Ab

Nel caso di sperma lavorato per l'inseminazione intrauterina non destinato alla conservazione, e a condizione che l'istituto dei tessuti possa dimostrare che il rischio di contaminazione incrociata e di esposizione del personale sia stato scongiurato tramite il ricorso a procedure convalidate, è possibile rinunciare all'obbligatorietà dello svolgimento di test biologici.

- 2.3. Ove i risultati dei test dell'HIV 1 e 2, dell'epatite B o dell'epatite C siano positivi oppure non disponibili, o qualora risulti che il donatore comporta un rischio d'infezione, occorre predisporre un sistema di conservazione separata.
- 2.4. L'esame degli anticorpi HTLV-I va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.
- 2.5. In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami, in base ai viaggi e all'esposizione del donatore a fattori di rischio e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. in caso di cardiopatia reumatica, malaria, CMV, *T. cruzi*).
- 2.6. I risultati positivi non impediscono necessariamente la donazione del partner in base alla normativa nazionale.

3. Donazioni da persone diverse dal partner

La donazione di cellule riproduttive da parte di persone diverse dal partner deve soddisfare i seguenti criteri.

- 3.1. I donatori vanno selezionati in base all'età, all'anamnesi sanitaria e medica risultante da un questionario e da un colloquio individuale con un professionista sanitario esperto e qualificato. Tale valutazione deve comprendere fattori rilevanti che possono contribuire a individuare e ad escludere le persone la cui donazione può costituire un rischio sanitario per gli altri, come la possibilità di trasmettere malattie (come infezioni trasmesse sessualmente), o un rischio sanitario per i donatori stessi (per es. superovulazione, somministrazione di sedativi o rischi associati all'intervento per il prelievo di ovaie, oppure conseguenze psicologiche per il donatore).
- 3.2. I donatori devono risultare negativi ai test per l'HIV 1 e 2, l'HCV, l'HBV e la sifilide effettuati su un campione di siero o di plasma conformemente all'allegato II, punto 1.1 e i donatori di sperma devono inoltre risultare negativi al test per la clamidia, effettuato su un campione di urina mediante la tecnica per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT).
- 3.3. L'esame degli anticorpi HTLV-I va effettuato sui donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree.

- 3.4. In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami, in base agli antecedenti del donatore e alle caratteristiche dei tessuti o delle cellule donati (per es. in caso di cardiopatia reumatica, malaria, CMV, *T. cruzi*).
- 3.5. In caso di donatori autologhi, si applica l'allegato I, punto 2.1.1.
- 3.6. Occorre effettuare lo screening genetico di geni autosomici recessivi risultati prevalenti nel contesto etnico del donatore in base a prove scientifiche internazionali, nonché una valutazione del rischio di trasmissione di patologie ereditarie che risultano presenti nella famiglia del donatore, dopo aver ottenuto l'autorizzazione. Vanno fornite informazioni complete a norma delle disposizioni in vigore negli Stati membri. Al ricevente vanno fornite e spiegate con chiarezza informazioni dettagliate sui rischi associati e sui provvedimenti presi al fine di attenuarli.

4. **Prescrizioni generali da osservare per la determinazione dei marcatori biologici**

- 4.1. I test vanno effettuati conformemente all'allegato II, punti 2.1 e 2.2.
 - 4.2. I campioni di sangue vanno prelevati al momento della donazione.
 - 4.3. Le donazioni di sperma da persone diverse dal partner sono messe in quarantena per almeno 180 giorni e successivamente occorre ripetere gli esami. Se il campione di sangue della donazione è ulteriormente sottoposto a test per l'HIV, l'HBV e l'HCV mediante la tecnica per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAT), non occorre ripetere l'esame dei campioni di sangue. La ripetizione degli esami non è richiesta neppure se il trattamento comprende una fase di inattivazione convalidata per i virus interessati.
-

ALLEGATO IV

PROCEDURE RELATIVE ALLA DONAZIONE E ALL'APPROVVIGIONAMENTO DI TESSUTI E/O DI CELLULE E RICEVIMENTO PRESSO L'ISTITUTO DEI TESSUTI DI CUI ALL'ARTICOLO 5

1. **Procedure relative alla donazione e all'approvvigionamento**
 - 1.1. *Autorizzazione e identificazione del donatore*
 - 1.1.1. Prima di procedere all'approvvigionamento di tessuti e cellule, una persona autorizzata deve confermare e indicare:
 - a) che l'autorizzazione relativa al prelievo è stata ottenuta in conformità dell'articolo 13 della direttiva 2004/23/CE; nonché
 - b) il modo in cui il donatore è stato identificato attendibilmente e da chi.
 - 1.1.2. Nel caso di donatori vivi, l'operatore sanitario incaricato di ottenere informazioni sull'anamnesi sanitaria deve accertarsi che il donatore:
 - a) abbia capito le informazioni fornite;
 - b) abbia avuto l'opportunità di porre domande e abbia ricevuto risposte esaurienti;
 - c) abbia confermato, in fede, che tutte le informazioni fornite sono veritiere.
 - 1.2. *Valutazione del donatore (questa sezione non si applica alle donazioni di cellule riproduttive da parte del partner e ai donatori autologhi)*
 - 1.2.1. Una persona autorizzata deve raccogliere e registrare tutte le informazioni relative all'anamnesi medica e comportamentale del donatore secondo le disposizioni di cui alla sezione 1.4.
 - 1.2.2. Al fine di acquisire informazioni adeguate, si può fare riferimento a diverse fonti, compreso almeno un colloquio con il donatore, nel caso di donatori vivi e, se del caso, quanto segue:
 - a) la scheda medica del donatore;
 - b) un colloquio con una persona che conosceva bene il donatore, se si tratta di donatori deceduti;
 - c) un colloquio con il medico curante;
 - d) un colloquio con il medico generico;
 - e) il referto dell'autopsia.
 - 1.2.3. In caso di donatori morti e, qualora risulti giustificato, di donatori vivi, va inoltre effettuato un esame fisico del corpo, al fine di rilevare eventuali segni sufficienti di per sé ad escludere il donatore o da valutare alla luce della storia medica e personale dello stesso.
 - 1.2.4. I dati completi relativi al donatore vanno esaminati e valutati ai fini dell'idoneità nonché firmati da un operatore sanitario qualificato.
 - 1.3. *Procedure relative all'approvvigionamento di tessuti e cellule*
 - 1.3.1. Le procedure di approvvigionamento vanno adeguate al tipo di donatore e al tipo di tessuti o cellule donati. Occorre instaurare procedure per tutelare la sicurezza dei donatori vivi.
 - 1.3.2. Le procedure di approvvigionamento devono salvaguardare le proprietà dei tessuti o delle cellule necessarie per l'uso clinico finale e nel contempo ridurre i rischi di contaminazione microbiologica durante il processo, in particolare quando i tessuti o le cellule non possono essere sterilizzate.
 - 1.3.3. In caso di donazioni di persone decedute, l'area di accesso va limitata. Occorre utilizzare un tavolo sterile locale, dotato di teli sterili. L'abbigliamento del personale che effettua il prelievo deve essere adeguato al tipo di prelievo. Di norma questo comporta la necessità di disinfettarsi e di indossare abiti e guanti sterili nonché schermi per il viso o maschere di protezione.

- 1.3.4. Se il donatore è deceduto, occorre indicare il luogo dell'approvvigionamento e l'intervallo di tempo intercorso tra la morte e il prelievo, al fine di garantire che siano salvaguardate le proprietà biologiche e/o fisiche necessarie dei tessuti o delle cellule.
 - 1.3.5. Dopo l'asportazione dei tessuti o delle cellule, il corpo del donatore deceduto va ricomposto in modo che riacquisti il più possibile l'aspetto anatomico originale.
 - 1.3.6. Qualsiasi incidente avvenuto durante il prelievo che abbia danneggiato o possa aver danneggiato un donatore vivo nonché il risultato di eventuali indagini volte ad accertarne le cause vanno registrati ed analizzati.
 - 1.3.7. Occorre predisporre provvedimenti e procedure intesi a ridurre il rischio di contaminazione dei tessuti o delle cellule da parte membri del personale affetti da malattie trasmissibili.
 - 1.3.8. Per il prelievo di tessuti e cellule vanno utilizzati strumenti e dispositivi sterili. Tali strumenti o dispositivi devono essere di buona qualità e vanno convalidati o espressamente certificati nonché regolarmente impiegati per l'approvvigionamento di tessuti e cellule.
 - 1.3.9. Se occorre impiegare strumenti riutilizzabili, deve essere predisposta una procedura convalidata di pulizia e sterilizzazione, al fine di eliminare gli agenti infettivi.
 - 1.3.10. Ove sia possibile, vanno impiegati solo strumenti medici con il marchio CE e tutti i membri del personale interessati devono seguire un'adeguata formazione sul loro utilizzo.
- 1.4. *Documentazione del donatore*
- 1.4.1. Per ciascun donatore va tenuto un registro che contiene:
 - a) l'identificazione del donatore (nome, cognome e data di nascita — se nella donazione sono coinvolti una madre e un bambino, nome e data di nascita della madre nonché data di nascita del bambino e nome, se noto);
 - b) età, sesso, anamnesi medica e comportamentale (le informazioni raccolte devono essere sufficienti a consentire l'applicazione dei criteri di esclusione ove richiesto);
 - c) se del caso, l'esito dell'esame del corpo;
 - d) la formula relativa all'emodiluizione, se pertinente;
 - e) il modulo di autorizzazione, se pertinente;
 - f) dati clinici, risultati di esami di laboratorio e risultati di altri test effettuati;
 - g) se è stata effettuata un'autopsia, i risultati devono figurare nel registro (in caso di tessuti e cellule che non possono essere conservati per lunghi periodi, va registrato un resoconto preliminare orale dell'autopsia);
 - h) per i donatori di cellule progenitrici ematopoietiche, va documentata l'idoneità del donatore al ricevente scelto. Per donazioni senza un preciso destinatario, ove l'organizzazione responsabile dell'approvvigionamento abbia un accesso limitato ai dati del ricevente, al centro di trapianti vanno forniti i dati del donatore necessari a confermare l'idoneità.
 - 1.4.2. L'organizzazione che effettua il prelievo deve presentare una relazione sull'approvvigionamento da trasmettere all'istituto dei tessuti. Nella relazione figurano almeno:
 - a) identificazione: denominazione e indirizzo dell'istituto dei tessuti cui sono destinati i tessuti o le cellule;
 - b) dati d'identificazione del donatore (compreso il modo in cui è stato identificato e da chi);
 - c) descrizione e identificazione dei tessuti e delle cellule prelevati (compresi i campioni destinati alle analisi);
 - d) generalità della persona responsabile del prelievo, compresa la firma;
 - e) data, ora (se pertinente, d'inizio e di conclusione) e luogo del prelievo nonché procedura impiegata (POS), compresi eventuali incidenti verificatisi; se pertinente, condizioni della struttura di approvvigionamento (descrizione dell'area fisica in cui è stato effettuato il prelievo);

f) per i donatori deceduti, condizioni in cui viene conservato il cadavere: congelato (o no), ora d'inizio e di fine del congelamento;

g) numero del lotto o d'identificazione dei reagenti nonché soluzioni adottate durante il trasporto.

La relazione deve riportare data e ora della morte, ove possibile.

Qualora lo sperma sia prelevato a casa, la relazione sul prelievo deve indicarlo e vi deve figurare solo:

a) denominazione e indirizzo dell'istituto dei tessuti cui sono destinati i tessuti o le cellule;

b) dati d'identificazione del donatore.

La data e l'ora del prelievo possono essere indicati, ove possibile.

1.4.3. Tutti i registri devono essere chiari e leggibili, protetti da modifiche non autorizzate e conservati, nonché facilmente recuperabili nella forma originale durante tutto il periodo di conservazione conformemente alla legislazione sulla protezione dei dati.

1.4.4. I registri dei donatori, necessari ai fini di una completa tracciabilità, vanno conservati per almeno 30 anni dopo l'uso clinico o dopo la scadenza in un archivio adeguato, approvato dall'autorità competente.

1.5. *Imballaggio*

1.5.1. Dopo l'approvvigionamento, tutti i tessuti e le cellule prelevati vanno imballati in modo da ridurre il rischio di contaminazioni e conservati a temperature che salvaguardano le caratteristiche e le funzioni biologiche necessarie delle cellule o dei tessuti. L'imballaggio deve inoltre evitare la contaminazione del personale incaricato di imballare e trasportare i tessuti e le cellule.

1.5.2. Le cellule o i tessuti imballati vanno spediti in un contenitore idoneo al trasporto di materiali biologici e in grado di salvaguardare la sicurezza e la qualità dei tessuti e delle cellule in esso contenuti.

1.5.3. Eventuali campioni di tessuti o di sangue che accompagnano i materiali a fini di analisi devono essere accuratamente etichettati per garantire l'identificazione del donatore e devono recare l'indicazione dell'ora e del luogo in cui sono stati prelevati.

1.6. *Etichettatura dei tessuti o delle cellule prelevati*

Al momento del prelievo, ogni imballaggio contenente tessuti e cellule deve essere etichettato. Il contenitore primario dei tessuti o delle cellule deve recare l'identificazione o il codice della donazione e l'indicazione del tipo di tessuti o di cellule. Ove le dimensioni del contenitore lo consentano, vanno inoltre fornite le seguenti informazioni:

a) data (e, ove possibile, ora) della donazione;

b) avvertenze;

c) tipo di additivi (se pertinente);

d) in caso di donatori autologhi, l'etichetta deve recare la dicitura «solo per uso autologo»;

e) in caso di donazioni con destinatario, l'etichetta deve identificare il ricevente scelto.

Se le informazioni di cui alle precedenti lettere da a) a e) non possono essere indicate nell'etichetta del contenitore primario, vanno fornite in un foglio separato che accompagna il contenitore.

1.7. *Etichettatura del contenitore usato per il trasporto*

Ove i tessuti e le cellule siano trasportati da un intermediario, ogni contenitore usato per il trasporto deve essere etichettato e recare le seguenti indicazioni:

a) le diciture: TESSUTI E CELLULE e MANIPOLARE CON CAUTELA;

b) l'identificazione dell'istituto dal quale viene spedito l'imballaggio (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare in caso di problemi;

c) l'identificazione dell'istituto dei tessuti di destinazione (indirizzo e numero di telefono) e persona da contattare per la consegna del contenitore;

- d) data e ora d'inizio del trasporto;
- e) descrizione delle condizioni di trasporto con riguardo alla qualità e alla sicurezza dei tessuti e delle cellule;
- f) per tutti i prodotti cellulari, occorre aggiungere la seguente dicitura: NON IRRADIARE;
- g) ove un prodotto risulti positivo a un marcatore di una malattia infettiva, la seguente dicitura: RISCHIO BIOLOGICO;
- h) in caso di donatori autologhi, la seguente dicitura: SOLO PER USO AUTOLOGO;
- i) avvertenze sulle condizioni di conservazione (come NON SURGELARE).

2. Ricevimento dei tessuti e delle cellule presso l'istituto dei tessuti

- 2.1. Quando i tessuti e le cellule asportati arrivano presso l'istituto dei tessuti, occorre effettuare una verifica documentata della conformità della partita, comprese le condizioni di trasporto, l'imballaggio, l'etichettatura nonché la documentazione e i campioni acclusi, alle disposizioni del presente allegato e alle specifiche dell'istituto ricevente.
 - 2.2. Ciascun istituto deve assicurare che i tessuti e le cellule ricevuti siano tenuti in quarantena finché tali materiali e la pertinente documentazione siano stati ispezionati o altrimenti verificati secondo le prescrizioni. L'esame delle pertinenti informazioni sul donatore e sul prelievo nonché la conseguente accettazione della donazione vanno effettuati da persone debitamente autorizzate.
 - 2.3. Ciascun istituto dei tessuti deve disporre di linee di condotta e di specifiche documentate in base alle quali verifica ogni partita di tessuti e di cellule, inclusi i campioni. Tale documentazione comprende le prescrizioni tecniche citate e altri criteri che l'istituto dei tessuti ritiene essenziale ai fini della salvaguardia di un'adeguata qualità. L'istituto dei tessuti deve disporre di procedure documentate per la gestione e la separazione delle partite non conformi o con risultati delle analisi incompleti, al fine di garantire che non sussistono rischi di contaminazione per altri tessuti e cellule lavorati, conservati o stoccati.
 - 2.4. Tra i dati che l'istituto dei tessuti deve registrare (tranne in caso di donatori di cellule riproduttive destinate alla donazione al partner) rientrano:
 - a) l'assenso o autorizzazione, in particolare lo scopo per cui possono essere impiegati i tessuti e le cellule (ovvero uso terapeutico o uso di ricerca, oppure uso sia terapeutico che di ricerca) e qualsiasi istruzione specifica relativa all'eliminazione se i tessuti o le cellule non sono utilizzati per scopo a cui erano destinati;
 - b) tutti i registri prescritti in merito all'approvvigionamento e agli antecedenti del donatore, secondo quanto indicato nella sezione sulla documentazione del donatore;
 - c) i risultati dell'esame fisico, dei test di laboratorio e degli altri esami (quali il referto dell'autopsia, ove sia stata effettuata a norma del punto 1.2.2.);
 - d) per i donatori allogenic, un riesame debitamente documentato dell'intera valutazione del donatore sulla base dei criteri di selezione effettuato da una persona autorizzata ed esperta;
 - e) in caso di colture di cellule destinate all'uso autologo, indicazione di eventuali allergie medicinali del ricevente (per esempio agli antibiotici).
 - 2.5. Per quanto riguarda le cellule riproduttive destinate alla donazione al partner, i dati che l'istituto dei tessuti deve registrare comprendono:
 - a) l'autorizzazione, in particolare lo scopo per cui possono essere impiegati i tessuti e le cellule (per esempio, solo per uso terapeutico e/o per ricerca) e qualsiasi istruzione specifica relativa all'eliminazione, se i tessuti o le cellule non sono utilizzati per scopo a cui erano destinati;
 - b) generalità e caratteristiche del donatore: tipo di donatore, età, sesso, presenza di fattori di rischio e, in caso di donatori deceduti, causa della morte;
 - c) generalità del partner;
 - d) luogo del prelievo;
 - e) tessuti e cellule prelevati e relative caratteristiche.
-