

## Allegato 2

### **Indicazioni operative per la gestione di reazioni ed eventi avversi gravi.**

#### **1- INTRODUZIONE**

La notifica di presunte reazioni avverse gravi nel donatore o nel ricevente ed eventi avversi gravi dalla donazione alla distribuzione delle cellule devono essere comunicati e notificati in modo tempestivo secondo i requisiti cogenti.

#### **2- CAMPO DI APPLICAZIONE**

La seguente procedura è applicata a tutte le fasi della PMA che vanno dal momento dell'identificazione del paziente al trattamento, che possono influire sulla qualità e la sicurezza delle cellule stesse: approvvigionamento (compresa la valutazione e la selezione del donatore), controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione delle cellule, nonché alle fasi successive all'applicazione delle cellule sull'uomo.

Si intende per:

**Evento avverso grave:** qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule o tessuti che possa provocare la trasmissione di patologie, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne possa produrre o prolungare l'ospedalizzazione o lo stato di malattia. Deve considerarsi un evento avverso grave anche il caso in cui un bambino sia generato con gameti da persone diverse dalla coppia (a seguito di 'mix-up'); in materia di riproduzione assistita si considera evento avverso grave anche ogni tipo di errore d'identificazione o di scambio di gameti o embrioni.

**Reazione avversa grave:** una risposta non voluta nel paziente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione di cellule o tessuti che provochi la morte, metta in pericolo di vita, o produca invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

#### **3- PROCEDURE E RESPONSABILITA'**

Tutti gli Operatori hanno la responsabilità di identificare e segnalare eventi e/o reazioni avverse gravi che possono

riscontrarsi nel corso di tutte le fasi che vanno dal momento della identificazione del paziente al trattamento

Il Direttore Sanitario ha la responsabilità di notificare agli organi competenti le reazioni ed eventi avversi gravi inoltrando agli stessi la modulistica di registrazione debitamente compilata.

Il Direttore Sanitario, in collaborazione con il Responsabile dell'U.O., i Responsabili di Laboratorio e dell'Unità Clinica, il Referente Assicurazione Qualità (RAQ) e il Referente gestione del rischio, ove presente, sovrintende alla corretta gestione degli eventi e reazioni avverse gravi in relazione all'identificazione delle possibili cause ed alle azioni correttive di miglioramento da intraprendere.

In questo ambito avviene la corretta compilazione della modulistica per la notifica ai diversi soggetti competenti.

Ogni struttura deve avere procedure scritte che identifichino tutti i soggetti interessati alla gestione degli incidenti e le modalità di comunicazione interna ed esterna dell'evento.

I Centri devono fornire le istruzioni per la notifica degli eventi e reazioni gravi a tutte le strutture che intervengono nelle singole fasi del processo (es. altri Centri PMA o Banche del seme che inviano materiale per trattamento, parti terze come enti o ditte che forniscono servizi critici che incidono sulla qualità di gameti o embrioni).

Il Centro di PMA deve avere procedure per la comunicazione tempestiva all'Autorità Regionale e al Centro Nazionale Trapianti, che a sua volta la trasmetterà all'Istituto Superiore di Sanità - Registro PMA, di ogni reazione/evento avverso grave, comprese tutte le informazioni disponibili pertinenti e le conclusioni dell'indagine volta ad accertarne le cause e l'esito.

Ogni Centro deve avere una procedura scritta che consenta il ritiro dalla distribuzione di qualsiasi prodotto che possa essere connesso con eventi/reazioni avversi gravi.

#### **4- MODALITA'**

Gli eventi e reazioni avverse gravi possono interessare sia le attività cliniche che quelle di laboratorio; di conseguenza le modalità operative comprendono il trattamento dell'evento e/o della reazione avversa grave, la loro prevenzione (quando possibile) e la comunicazione alle autorità competenti e a tutti i soggetti interessati.

##### 4.1-Identificazione

L'identificazione di una reazione od evento avverso grave è effettuata dall'operatore che si trova a rilevarla secondo le procedure definite.

Si indicano di seguito **a scopo esemplificativo e non esaustivo** alcuni degli eventi gravi che si possono verificare sia a carico delle attività cliniche che di quelle di laboratorio.

##### 4.1.1 -Eventi avversi gravi clinici (EAG)

Ci si riferisce agli errori che interessano le attività cliniche del Centro in grado di generare eventi avversi gravi clinici, quali ad esempio:

- Esposizione di un paziente sieronegativo a materiale potenzialmente contaminato da HBV-HCV-HIV e conseguente possibile trasmissione dell'infezione o della malattia.
- Errore di identificazione dei pazienti con scambio di gameti o di embrioni.

#### 4.1.2 -Eventi avversi gravi in laboratorio (EAG)

Ci si riferisce agli eventi in cui si abbia la perdita totale e irreversibile del materiale biologico utilizzato nel singolo trattamento di PMA, quali ad esempio:

- Contaminazione batterica o fungina (visivamente rilevata) nei terreni di coltura che danneggi irrimediabilmente tutto il materiale genetico di uno o più cicli di trattamento;
- Difetto di funzionamento delle apparecchiature di coltura e/o congelamento;
- Rottura o danneggiamento di banche con compromissione del materiale biologico crioconservato contenuto al loro interno;
- Mix up di gameti in ciclo fresco che impedisce il completamento del ciclo di trattamento in qualunque sua fase;
- Errore di identificazione di materiale biologico che porti al trasferimento ad una paziente di embrioni geneticamente non corrispondenti;
- Impossibilità di identificare o rintracciare il materiale crioconservato;
- Danno irreversibile a tutto il materiale biologico causato da perdita dello stesso per eventi accidentali;
- Impossibilità di identificare il materiale biologico per perdita delle registrazioni identificative;
- Contaminazione o cross contaminazione di colture dovuta ad esposizione a materiale infetto;

Data la definizione di reazione avversa grave (REAG), essa è applicabile solo dal punto di vista clinico (vedi "campo di applicazione") mentre non è applicabile al materiale biologico (in laboratorio).

#### 4.2 Registrazione e notifica alla Autorità competente

I Centri devono notificare immediatamente qualsiasi evento/reazione avverso, secondo modalità individuate dalla struttura stessa, all'Autorità regionale e al CNT, che a sua volta li trasmetterà all'ISS - Registro PMA. Ogni Centro deve avere procedure scritte che identifichino i soggetti interessati e le modalità di notifica.

La notifica deve avvenire dapprima telefonicamente all'Autorità regionale competente (Servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari - Responsabile del servizio tel. 051/5277319-20) e al CNT (tel. 06/49904040 o, per urgenze, 335-5640988 dr. Alessandro Nanni Costa) ed in seguito in forma scritta utilizzando i moduli "Notifica di Reazioni Avverse Gravi" e "Notifica di Eventi Avversi Gravi", di cui al punto 5. del presente allegato. La notifica scritta dovrà essere inviata all'Autorità regionale competente (Responsabile del servizio Assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari) per e-mail ([segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it)) o per fax (051/5277062) e al CNT (dott.ssa Fiorenza Bariani - dott.ssa Eliana Porta) per e-mail (cnt@iss.it) o per fax (06/49904101).

Devono essere notificati, inoltre, i provvedimenti adottati per quanto riguarda eventuali altri embrioni o cellule interessati, distribuiti/utilizzati per trattamento PMA.

La notifica deve avvenire immediatamente anche se l'implicazione degli embrioni o cellule nella reazione è solo sospetta, così come nel caso in cui vi sia solo l'ipotesi di un rischio legato all'evento rilevato.

#### 4.3 - Azioni successive all'evento/reazione avversi gravi

Il Centro deve, nel più breve tempo possibile, intraprendere un'indagine per evidenziare le cause e le implicazioni dell'evento/reazione avversa grave di cui ha avuto informazione e deve definire eventuali azioni correttive o preventive da adottare. Ogni Centro deve avere procedure scritte che definiscano i soggetti interessati e le modalità di esecuzione dell'indagine.

La conclusione dell'indagine e le azioni correttive corrispondenti sono registrate utilizzando i moduli "Conclusioni dell'indagine sulle reazioni avverse gravi" e "Conclusioni dell'indagine sugli eventi avversi gravi", di cui al punto 5 del presente allegato e devono essere trasmesse all'Autorità regionale competente e al CNT.

Il Centro, in apposito registro, deve preparare e conservare una relazione scritta sulle indagini svolte in merito alle reazioni/eventi avversi gravi, che comprenda le conclusioni, il follow-up e le azioni correttive intraprese.

Successivamente, il Centro deve inviare all'Autorità regionale competente il report sull'applicazione delle azioni correttive e di miglioramento effettuate.

## **5- MODULISTICA**

I Centri devono inviare tutte le informazioni pertinenti disponibili e i provvedimenti adottati all'Autorità Regionale e al CNT, tramite le sottostanti schede:

## NOTIFICA DI REAZIONI AVVERSE GRAVI (REAG)

(da inviare tempestivamente all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della rilevazione della REAG)

**Autorità regionale:** Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: [segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it)

**CNT:** fax 06/49904101; e-mail: [cnt@iss.it](mailto:cnt@iss.it)

Centro di PMA	
Identificazione della notifica	
Data di notifica (anno/mese/giorno)	
Soggetto coinvolto (ricevente o donatore)	
Data e luogo di prelievo(se il soggetto che ha subito reazione è il donatore) o di trattamento (anno/mese/giorno)	
Numero unico d'identificazione della donazione	
Data della presunta reazione avversa grave (anno/mese/giorno)	
Sono coinvolti nella presunta reazione avversa grave Cellule: Embrione: Paziente (in fase di prelievo/raccolta o transfer)	
Tipo di presunta/e reazione/i avversa/e grave/i	

## NOTIFICA DI EVENTI AVVERSI GRAVI (EAG)

### Notifica rapida di presunti eventi avversi gravi

(da inviare tempestivamente all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della rilevazione della EAG)

**Autorità regionale:** Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: [segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it)

**CNT:** fax 06/49904101; e-mail: [cnt@iss.it](mailto:cnt@iss.it)

Centro di PMA				
Identificazione della notifica				
Data di notifica (anno/mese/giorno)				
Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno)				
Evento avverso grave che potrebbe avere effetti sulla qualità e la sicurezza di embrioni o cellule a causa di uno scostamento relativo a:	Specificare			
	Difetto di cellule, gameti o embrioni	Guasto delle attrezzature	Errore umano	Altro (specificare)
Prelievo				
Controllo				
Trasporto				
Lavorazione				
Stoccaggio				
Distribuzione				
Materiali				
Altro (specificare)				

**CONCLUSIONI DELL'INDAGINE SULLE REAZIONI AVVERSE GRAVI  
(REAG)**

*(da inviare all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della conclusione dell'indagine sulla REAG)*

**Autorità regionale:** Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail: [segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it)

**CNT:** fax 06/49904101; e-mail: [cnt@iss.it](mailto:cnt@iss.it)

Centro di PMA	
N° Identificazione della notifica	
Data di conferma (anno/mese/giorno)della notifica	
Data della reazione avversa grave (anno/mese/giorno)	
Numero unico d'identificazione o codice identificativo della donazione/trattamento	
Conferma della reazione avversa grave (sì/no)	
Eventuale Modifica del tipo di reazione avversa grave (sì/no) In caso affermativo, <i>specificare</i>	
Esito clinico (se conosciuto) - Ristabilimento completo - Postumi lievi - Postumi gravi - Decesso	
Esito dell'indagine e conclusioni finali	
Raccomandazioni di interventi preventivi e correttivi	

**CONCLUSIONI DELL'INDAGINE SUGLI EVENTI AVVERSI GRAVI  
(EAG)**

*(da inviare all'Autorità regionale e al CNT via fax o e-mail nel momento della  
conclusione dell'indagine sulla REAG)*

**Autorità regionale:** Servizio Assistenza Distrettuale, medicina generale,  
pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari: fax: 051/5277062; e-mail:  
[segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrdistrettisan@regione.emilia-romagna.it)

**CNT:** fax 06/49904101; e-mail: [cnt@iss.it](mailto:cnt@iss.it)

Centro di PMA	
N° Identificazione della notifica	
Data di conferma (anno/mese/giorno) della notifica	
Data dell'evento avverso grave (anno/mese/giorno)	
Analisi delle cause di fondo (in dettaglio)	
Provvedimenti correttivi adottati (in dettaglio)	

## 5 -RIFERIMENTI

- Procedura per la gestione delle reazioni ed eventi avversi gravi Istituto Superiore della Sanità Prot. 1133/CNT/2007;
- Legge 40/2004 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita";
- D.M. del 30 aprile 2008: "Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita";
- Corte Costituzionale Sentenza numero 151 (1 aprile-8 maggio 2009) pubblicata in G.U n. 19 del 13 maggio 2009;
- Direttiva 2004/23/CE del 31 marzo 2004 "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".
- Direttiva 2006/17/CE dell'8 febbraio 2006 "Attuazione della 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".
- Direttiva 2006/86/CE del 24 ottobre 2006 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".
- D.Lgs n. 191 del 6 Novembre 2007 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".
- D.Lgs n. 16 del 25 gennaio 2010 "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 04/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".
- D.Lgs n. 85 del 30 maggio 2012 "Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante "Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 04/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani".
- D.Lgs n. 219 del 24 aprile 2006, "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";
- D.Lgs n. 274 del 29 dicembre 2007 "Disposizioni correttive al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente medicinali per uso umano";

- Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio N. 1235 del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate;
- Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 della Commissione del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio
- Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2005 "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici";
- Decreto del Ministero della Salute del 15 novembre 2005 "Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro";
- Decreto del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali dell'11 dicembre 2009 "Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità"