



**A.S.L. V.C.O.**

*Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola*

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvc.co.it - www.aslvc.co.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

---

## **DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**

N. 31 del 20/01/2022

**Oggetto: ACCORDO CONTRATTUALE TRA ASL VCO E LO STUDIO MEDICO TRENTANI CON SEDE IN CORSO SEMPIONE, 43 GRAVELLONA TOCE PER LA PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE (PRP) CON DISPOSITIVO DI CONCENTRAZIONE CELLULARE**

DIRETTORE GENERALE - DOTT.SSA CHIARA SERPIERI  
(NOMINATO CON DGR N.11-3293 DEL 28/05/2021)

DIRETTORE SANITARIO - DOTT.SSA EMANUELA PASTORELLI

DIRETTORE AMMINISTRATIVO - AVV. CINZIA MELODA



Il presente documento informatico è sottoscritto con firma digitale, creato e conservato digitalmente secondo la normativa vigente



**A.S.L. VCO.**

*Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola*

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvc.co.it - www.aslvc.co.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

---

## **DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**

Struttura proponente: AFFARI GENERALI LEGALI E ISTITUZIONALI

L'estensore dell'atto: Zanetta Silvia

Il Responsabile del procedimento: Zanetta Silvia

Il Dirigente: Primatesta Giuseppina

Il Responsabile Servizio Economico Finanziario: Succi Manuela

Il funzionario incaricato alla pubblicazione.



**A.S.L. V.C.O.**

*Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola*

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvco.it - www.aslvco.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

## **IL DIRETTORE GENERALE**

Nella data sopraindicata, su proposta istruttoria del Direttore Sostituto SOC Affari Generali Legali ed Istituzionali di seguito riportata, in conformità al Regolamento approvato con delibera n. 290 del 12/05/2017 e modificato con delibera n. 65 del 28/01/2020.

### **“Premesso che:**

- con D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010 la Regione Piemonte ha autorizzato le Aziende Sanitarie Regionale sede di Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) alla stipula di rapporto di collaborazione con strutture sanitarie, pubbliche e private, non sede di SIMT, per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti di origine autologa ad uso topico di riconosciuta validità terapeutica, nel rispetto delle procedure di raccolta, processazione e controllo delle attività risultanti dagli allegati A) e B) alla D.G.R. sopra richiamata;
- il SIMT dell'Azienda Sanitaria, in virtù della Legge 21/10/2005 n. 219 e del D.Lgs. 20/12/2004 n. 261 svolge il ruolo di governo nella produzione, distribuzione e assegnazione degli emocomponenti per tutte le strutture sanitarie allo stesso afferenti.

### **Rilevato che:**

- la dott.ssa Trentani Laura, titolare e legale rappresentante dell'ambulatorio medico sito in Corso Sempione 43 a Gravellona Toce, P. IVA 01934760032, e in possesso di autorizzazione sanitaria n. 365/2009 del 15.06.2009, con nota acquisita al protocollo aziendale n. 52231/2020 chiedeva l'attivazione di convenzione per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale per l'applicazione in ambito muscolo-scheletrico;
- acquisita la domanda, la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni chiedeva di integrare la domanda con le informazioni indicate nell'Allegato A) alla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010.

### **Dato atto che:**

- acquisita al prot. Arrivo ASL VCO n. 70475/2020, la comunicazione di integrazione documentale, la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni, con nota prot. 73112/2020, chiedeva al Responsabile della SOC SIMT ASL VCO un parere in merito;
- acquisito il parere del Responsabile della SOC SIMT [nota prot. 76346/2020], con nota prot. 76474/2020 la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni chiedeva di



Il presente documento informatico è sottoscritto con firma digitale, creato e conservato digitalmente secondo la normativa vigente



**A.S.L. V.C.O.**

Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvco.it - www.aslvco.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

- integrale la domanda con ulteriore documentazione attestante l'utilizzo di strumentazione approvata e certificata CE;
- verificata la documentazione prodotta [prot. n. 1724/2021 e n. 1826/2021], la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni con comunicazione email del 19.01.2021, chiedeva maggiori informazioni sul corso di formazione frequentato e con successiva nota prot. n. 5032/2021 invitava la dott.ssa Trentani a frequentare il corso organizzato dalla AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, come indicato dalla normativa regionale.

**Richiamate** le varie comunicazioni intercorse tra la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni e la dott.ssa Trentani in merito al corso di formazione (email del 08.02.2021, nota prot. 15440 del 10.03.2021, email del 06.04.2021, email del 22.06.2021) e in particolare la nota prot. 39938 del 28.06.2021 con la quale l'ASL VCO prendeva atto che la dott.ssa Trentani avrebbe frequentato il corso di formazione organizzato dalla AOU Città della Salute e della Scienza di Torino nel mese di luglio 2021.

**Dato atto che:**

- con comunicazione acquisita al protocollo n. 47283 del 02.08.2021, la dott.ssa Trentani produceva certificato attestante la partecipazione al corso per utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale, con nota prot. n. 50668 del 17.08.2021, la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni chiedeva parere definitivo al Responsabile SIMT VCO in merito all'attivazione del rapporto convenzionale;
- acquisito il nulla osta del Responsabile SIMT VCO (nota prot. 53037 del 31.08.2021) e il parere favorevole della Direzione Generale, la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni invitava, con nota prot. 53658 del 02.09.2021, la dott.ssa Trentani a prendere contatti con il SIMT VCO al fine di redigere il protocollo operativo, conformemente alle disposizioni di cui all'Allegato A) alla Deliberazione della Giunta Regionale n. 21-1330 del 29/12/2010, pubblicata sul BURL n. 3 del 20/01/2011, normativa di riferimento in tema di *"Disposizioni per la produzione e utilizzo di emocomponenti di origine autologa per uso topico"*;

**Rilevato che:**

- la SOS Libera Professione Ufficio Convenzioni, acquisito in data 06.12.2021 il protocollo operativo condiviso tra il SIMT VCO e la dott.ssa Trentani, trasmetteva in data 10.12.2021 la bozza di convenzione;
- con comunicazione email del 15.12.2021, la Dott.ssa Trentani approvava il testo di convenzione come da Allegato A) al presente atto deliberativo.



**A.S.L. V.C.O.**

*Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola*

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvc.co.it - www.aslvc.co.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

**Dato atto che:**

- considerata la tipologia della struttura (studio medico singolo), il numero delle prestazioni che si presume saranno eseguite, il numero di operatori che erogheranno i trattamenti (1 professionista), per l'attività di autorizzazione, controllo e monitoraggio previste dalla presente convenzione, svolta dal personale Medico della SOC SIMT VCO in regime di libera professione di equipe, lo Studio Medico Trentani, corrisponderà all'ASL VCO un rimborso annuo pari ad € 600,00 che verrà introitato sul conto 4.50.02.77 per l'anno 2022 e successivamente ripartito secondo quanto stabilito dalla normativa aziendale in materia di libera professione.

**PROPONE**

- **di stipulare**, per la durata annuale dalla completa sottoscrizione, la convenzione con lo Studio Medico Trentani con sede in Corso Sempione, 43 Gravellona Toce per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale (PRP) con dispositivo di concentrazione cellulare, alle condizioni contrattuali dettagliatamente indicate nel disciplinare e relativo protocollo operativo allegati alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale sotto la lettera A) e A1);
- **di dare atto** che per l'attività di autorizzazione, controllo e monitoraggio previste dalla presente convenzione, svolta dal personale Medico della SOS Dipartimentale SIMT VCO in regime di libera professione di equipe, lo Studio Medico Trentani corrisponderà all'ASL VCO un rimborso annuo pari ad € 600,00 che verrà introitato: per l'anno 2022 sul conto 4.50.02.77 e successivamente ripartito secondo quanto stabilito dalla normativa aziendale in materia di libera professione, così come espressamente previsto dalla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010;
- **di precisare** che, al fine della liquidazione, il Direttore della SOS Dipartimentale SIMT VCO dovrà inviare annualmente alla SOC Gestione Risorse Economico Finanziarie e Patrimonio ed alla Direzione Presidi di Domodossola e Verbania comunicazione dei nominativi del personale medico che ha espletato l'attività al fine della successiva ripartizione delle somme spettanti.

Condivisa la proposta come sopra formulata e ritenendo sussistere le condizioni per l'assunzione della presente delibera.

Acquisiti i pareri favorevoli espressi ai sensi dell'art. 3 del d.Lgs. 502/1992 e smi, come formulati nel frontespizio del presente atto



Il presente documento informatico è sottoscritto con firma digitale, creato e conservato digitalmente secondo la normativa vigente



**A.S.L. V.C.O.**

*Azienda Sanitaria Locale  
del Verbano Cusio Ossola*

Sede legale : Via Mazzini, 117 - 28887 Omegna (VB)  
Tel. +39 0323.5411 0324.4911 fax +39 0323.643020  
e-mail: protocollo@pec.aslvco.it - www.aslvco.it

P.I./Cod.Fisc. 00634880033

## **DELIBERA**

- 1) di stipulare**, per le motivazioni di cui in premessa ed ivi richiamate, per la durata annuale dalla completa sottoscrizione, la convenzione con lo Studio Medico Trentani con sede in Corso Sempione, 43 Gravellona Toce per la produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale (PRP) con dispositivo di concentrazione cellulare, alle condizioni contrattuali dettagliatamente indicate nel disciplinare e relativo protocollo operativo allegati alla presente deliberazione quale parte integrante e sostanziale sotto la lettera A) e A1);
- 2) di dare atto** che per l'attività di autorizzazione, controllo e monitoraggio previste dalla presente convenzione, svolta dal personale Medico della SOS Dipartimentale SIMT VCO in regime di libera professione di equipe, lo Studio Medico Trentani corrisponderà all'ASL VCO un rimborso annuo pari ad € 600,00 che verrà introitato: per l'anno 2022 sul conto 4.50.02.77 e successivamente ripartito secondo quanto stabilito dalla normativa aziendale in materia di libera professione, così come espressamente previsto dalla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010;
- 3) di precisare** che, al fine della liquidazione, il Direttore della SOS Dipartimentale SIMT VCO dovrà inviare annualmente alla SOC Gestione Risorse Economico Finanziarie e Patrimonio ed alla Direzione Presidi di Domodossola e Verbania comunicazione dei nominativi del personale medico che ha espletato l'attività al fine della successiva ripartizione delle somme spettanti;
- 4) di affidare** gli adempimenti operativo-gestionali derivanti dall'adozione del presente atto alla SOS Dipartimentale SIMT VCO e i successivi adempimenti alla SOC Gestione Risorse Economico Finanziarie e Patrimonio ed alla Direzione Presidi di Domodossola e Verbania.”

**ACCORDO CONTRATTUALE TRA ASL VCO E LO STUDIO MEDICO**

**TRENTANI CON SEDE IN CORSO SEMPIONE, 43 GRAVELLONA TOCE**

**PER LA PRODUZIONE DI EMOCOMPOENTNI PER USO NON**

**TRASFUSIONALE (PRP) CON DISPOSTIVO DI CONCENTRAZIONE**

**CELLULARE**

**TRA**

**L'ASL VCO di Omegna, P.IVA/C.F 00634880033, rappresentata dal Direttore**

**Generale ASL VCO Dott.ssa Chiara SERPIERI domiciliato ai fini del presente**

**accordo contrattuale presso la sede legale della stessa A.S.L., Via Mazzini 117,**

**28887 Omegna (VB)**

**E**

**Lo Studio Medico Dott.ssa Trentani Laura, sito in Corso Sempione 43 in**

**Gravellona Toce, CF TRNLRA74B54F952L – P. Iva 01934760032, nella persona**

**del titolare e legale rappresentante Dott.ssa Laura Trentani domiciliata, ai fini del**

**presente accordo contrattuale, presso la sede legale dell'ambulatorio medico.**

**PREMESSO CHE**

- Lo Studio Medico Dott.ssa Trentani Laura è in possesso dell'autorizzazione sanitaria n. 365/2009 del 15.06.2009 e presso l'ambulatorio si effettuano visite specialistiche e prestazioni ambulatoriali non invasive;

- che il SIMT della Azienda, in virtù della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 e del D. Lgs. 20 dicembre 2007 n. 261 svolge il ruolo di governo nella produzione, distribuzione e assegnazione degli emocomponenti per tutte le strutture sanitarie allo stesso afferenti;

- Vista la D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010, con la quale la Regione Piemonte ha autorizzato le Aziende Sanitarie Regionale sede di Servizio di Immunoematologia e

Medicina Trasfusionale (SIMT) alla stipula di rapporto di collaborazione con strutture sanitarie, pubbliche e private, non sede di SIMT, per la produzione e l'utilizzo di emocomponenti di origine autologa ad uso topico di riconosciuta validità terapeutica, nel rispetto delle procedure di raccolta, processazione e controllo delle attività risultanti dagli allegati A) e B) alla D.G.R. sopra richiamata.

- ai sensi della D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010 la sottoscrizione della presente convenzione costituisce per la struttura sanitaria convenzione di delega a produrre ed utilizzare emocomponenti ad uso topico di origine autologa nei limiti e secondo le modalità indicati nella convenzione stessa.

### **SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE**

#### **Art. 1 Protocollo operativo**

1. Il Protocollo Operativo predisposto e condiviso dalle Parti (Percorso clinico-assistenziale fattori di crescita) ed allegato alla presente convenzione sotto la lettera A1), specifica le indicazioni all'utilizzo e le modalità di preparazione degli emocomponenti ad uso topico, le modalità di ottenimento del consenso informato, le apparecchiature ed i materiali impiegati ed il personale abilitato alle varie fasi della procedura, secondo le indicazioni contenute nell'allegato tecnico alla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010 al punto "attività di controllo".

2. Ogni modifica del protocollo dovrà essere preventivamente concordata tra le parti ed approvata per iscritto.

#### **Art. 2 Attività di controllo**

1. Il SIMT dell'Azienda provvederà ad effettuare di norma almeno una visita ispettiva all'anno, di norma con preavviso, per verificare il rispetto del protocollo concordato e delle normative vigenti in materia, con possibilità di eseguire ulteriori controlli senza preavviso con oneri a carico della struttura sanitaria.

Nell'ambito dell'attività di controllo il SIMT si riserva la facoltà di avvalersi di uno o più specialisti di settore (odontoiatri, ortopedici, oculisti, ecc.).

2. L'esito di ogni visita verrà verbalizzato ed eventuali azioni preventive/correttive richieste saranno oggetto di ulteriore verifica prima della successiva visita ispettiva.

3. La struttura sanitaria provvederà ad effettuare sugli emocomponenti ad uso topico prodotti i Controlli di Qualità relativi secondo le indicazioni e le tempistiche indicate nel protocollo.

### **Art. 3 Registrazioni, tracciabilità ed eventi indesiderati**

1. Per ogni procedura effettuata dovranno essere riportati su apposito registro, da conservare presso la sede della struttura sanitaria la data, cognome e nome e data di nascita del paziente, codice identificativo degli operatori, l'indicazione, il lotto dei materiali utilizzati, l'ora di prelievo e quanto altro indicato nell'allegato tecnico nell'allegato tecnico.

2. La struttura sanitaria provvederà ad inviare via PEC (e.mail certificata) la relazione annuale come da indicazioni dell'allegato tecnico alla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010.

3. La struttura sanitaria provvederà a comunicare tempestivamente per iscritto al SIMT eventuali reazioni avverse nel paziente insorte in concomitanza o conseguenza all'applicazione topica degli emocomponenti prodotti e ad attivare le eventuali procedure previste per legge. (vedi Allegato 3 al protocollo operativo allegato alla presente convenzione: Scheda rilevazione di eventi avversi).

4. Dovranno altresì essere segnalati eventuali problemi tecnici o malfunzionamenti delle apparecchiature utilizzate nella preparazione degli emocomponenti ad uso topico.

### **Art. 4 Responsabilità**

1. La responsabilità di eventuali danni a pazienti conseguenti all'inappropriatezza del trattamento, o al mancato rispetto del protocollo operativo approvato, sarà esclusivamente a carico della struttura sanitaria.

#### **Art. 5 Coperture assicurative**

1. La copertura assicurativa contro il rischio di responsabilità civile del personale dell'Azienda Sanitaria coinvolto in attività di controllo è a carico della Azienda Sanitaria, nei limiti e contenuti di cui all'art. 3 D.L. n. 158/2012, convertito nella Legge 08/11/2012 n. 189 e s.m.i..

#### **Art. 6 Trattamento dati**

I dati personali che le Parti si dovessero scambiare in preparazione o in occasione della stipula del presente accordo convenzionale sono stati acquisiti dalle Parti presso gli interessati e saranno trattati unicamente per le finalità dell'esecuzione della presente convenzione o finalità connesse con tale esecuzione, ai sensi dell'art. 6, c.1 lett "b" del Reg. UE 2016/679 ("GDPR") nel rispetto delle misure di sicurezza prescritte da tale normativa.

Ai sensi della vigente normativa in materia di trattamento dei dati personali nel quadro del regolamento UE 2016/79 del 27/04/2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati ( GDPR) lo Studio Medico Trentani, Titolare del trattamento dei dati personali dei pazienti, ai sensi dell'art. 4, c. 7 del GDPR provvede alla successiva nomina ad autorizzati al trattamento dei consulenti per il trattamento dei dati personali che saranno utilizzati da quest'ultima ai fini e nell'ambito dell'esecuzione dei servizi e delle attività previste e disciplinate dalla presente convenzione, nel rispetto di quanto previsto all'art. 28 ed alle altre disposizioni del GDPR in materia di sicurezza nel trattamento dei dati limitatamente alle funzioni

alla stessa attribuite con la presente convenzione.

#### **Art. 7 Rapporti economici**

1. Per le attività di autorizzazione, controllo e monitoraggio previste dalla presente convenzione la struttura sanitaria corrisponderà all’Azienda sanitaria un rimborso annuo pari ad € 600,00 che verrà successivamente ripartito al personale interessato ai sensi del vigente regolamento aziendale sulla libera-professione, così come espressamente previsto dalla D.G.R. n. 21-1330 del 29/12/2010.

2. La SOC Gestione Risorse Economico Finanziarie e Patrimonio emetterà la relativa fattura (esente IVA ai sensi dell’art. 10, co. 1, n. 19 del DPR 633/72), con pagamento a 30 gg. d.f..

3. In caso di rilevazione di non conformità il numero di verifiche ispettive è a discrezione del SIMT e fino a risoluzione delle non conformità rilevate.

4. Per i Controlli di Qualità di cui all’Art. 2, comma 3, la struttura sanitaria corrisponderà un compenso come da tariffario privato sui test effettuati.

#### **Art. 8 Durata della convenzione e recesso**

1. La presente convenzione ha validità annuale dalla completa sottoscrizione, salvo:  
- disdetta di una delle parti, da comunicarsi a mezzo raccomandata R.R. con almeno un mese di preavviso  
- oppure mancanza di requisiti che rendono inidonea la struttura sanitaria allo svolgimento della attività prevista secondo quanto definito dal protocollo, certificato a seguito di riscontro come da allegato tecnico alla D.G.R. n. 241-1330 del 29/12/2010

2. Eventuali modifiche alla presente convenzione devono essere concordate tra le parti ed avranno vigore dal giorno successivo alla data di sottoscrizione dell’atto di approvazione delle modifiche stesse.

### **Art. 9 Oneri**

La presente convenzione:

- è soggetta ad imposta di bollo a carico della struttura sanitaria ai sensi del D.P.R.

del 26 ottobre 1972 n. 642;

- è esente da I.V.A., ai sensi dell'art. 10, 1° comma, n. 19 del D.P.R. 26 ottobre 1972

n. 633 e successive modificazioni e integrazioni;

- è soggetta a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'art. 5°, 2° comma del

D.P.R. 26 aprile 1986 n. 131. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico del richiedente.

Il presente accordo contrattuale è soggetto a registrazione in caso d'uso ai sensi del

D.P.R. 131/86. Le spese di bollo sull'atto sono a carico della dott.ssa Trentani.

### **Art. 10 Disposizioni finali**

Per quanto non contemplato nel presente atto il rapporto convenzionale è regolato

dalle vigenti norme contrattuali.

### **Art. 11 Foro Competente**

Per eventuali controversie è competente il Foro di Verbania.

Letto, confermato e sottoscritto.

Gravellona Toce data \_\_\_\_\_

Omegna

data \_\_\_\_\_

**Per lo Studio Medico Trentani**

Il Legale Rappresentante

(Dr.ssa Laura TRENTEANI)

**Per L'ASL VCO**

Il Direttore Generale

(Dott.ssa Chiara SERPIERI)

**Elenco allegati:**

Allegato A1): protocollo operativo

Allegato 1: modulo registrazione

Allegato 2: modulo consenso informato;

Allegato 3: modulo di segnalazione eventi avversi;

Allegato 4: verbale ispezione

Allegato 5: checklist materiali chirurgici

Allegato 6: istruzioni operative

# PROTOCOLLO OPERATIVO CONDIVISO TRA STUDIO MEDICO TRENTANI E SIMT VCO PER LA DELEGA ALLA PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI AD USO TOPICO

## **I. Oggetto e scopo**

La procedura definisce le modalità con cui lo Studio Medico Trentani con sede in Corso Sempione, 43 - Gravellona Toce, non sede di Struttura di Medicina Trasfusionale (SIMT), richiede di convenzionarsi con l’Azienda Sanitaria Locale del VCO per la delega alla produzione di emocomponenti ad uso topico e le modalità gestionali di tale rapporto convenzionale.

## **II. Campo di applicazione**

La procedura si applica dal momento in cui lo Studio Medico Trentani inoltra la richiesta di convenzionamento per ottenere la delega alla produzione di Concentrato Piastrinico o altro prodotto ad uso topico fino al completamento dell’attività di audit e controllo da parte del SIMT.

## **III. Responsabilità**

I compiti e le responsabilità, per ogni fase del percorso, sono specificati nel contenuto della procedura.

La responsabilità relativa ad eventuali danni a pazienti, conseguenti al trattamento effettuato, resta in capo allo Studio Medico Trentani.

## **IV. Documenti di riferimento**

(1). Decreto Ministero della salute del 02/11/2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”. Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 28 dicembre 2015.

(2). Decreto Legislativo 25/1/2010, n. 37 “Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all’immissione sul mercato dei biocidi”. *Gazzetta Ufficiale* del 13 marzo 2010, n. 60.

(3). [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normative-nazionali](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normative-nazionali)

(4). Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I *et al.* Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006899. DOI:10.1002/14651858.CD006899.pub2.

- (5). Game FL, Apelqvist J, Attinger C *et al.* on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1):75-83.
- (6). Game FL, Apelqvist J, Attinger C *et al.* on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl. 1):154-168.
- (7). Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Rep Reg* 2015; 23: 638-643.
- (8). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management NG19. 26 August 2015; 1-48. [www.nice.org.uk/guidance/ng19](http://www.nice.org.uk/guidance/ng19)
- (9). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interventional procedure overview of platelet -rich plasma injection for osteoarthritis of the knee (IP 1097- IPG491). January 2014:1-43.
- (10). Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Bellotti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 4. Art. No.: CD010071. DOI: 10.1002/14651858.CD010071.pub3.
- (11). Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, Tang L, AkpekEK. autologous serum eye drops for dry eyes. *Cochrane Database SystRev*. 2014; 8: CD009327.doi:10.1002/14651858.CD009327. pub2. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007318/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007318/)
- (12). Versura P, Profazio V, Buzzi M, Stancari A, Arpinati M, Malavolta N, Campos EC. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. *Cornea*. 2012; 32(4): 412-418
- (13). Alio JL, Rodriguez AE, Wrobel Dudzinska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophtalmol* 2015; 26:325-32
- (14). Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia(SIMTI). Raccomandazioni SIMTI sugli emocomponenti per uso non trasfusionale. 2012. [www.simti.it/pdf/raccomandazioni\\_emocomponenti\\_testo\\_online.pdf](http://www.simti.it/pdf/raccomandazioni_emocomponenti_testo_online.pdf)
- (15). Decreto Ministero della salute - 1 agosto 2019. Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”.
- (16). Centro Nazionale Sangue (CNS) - Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale – Seconda Edizione Giugno 2021.

## V.

## Contenuto

### 1. Strumentazione e materiali utilizzati

La procedura non prevede l'utilizzo di strumentazione o materiali dedicati da parte del SIMT VCO.

### 2. Modalità operative

#### *Premessa*

Il Concentrato Piastrinico (denominato anche Gel Piastrinico se allo stato solido) per uso non trasfusionale (topico), come già esplicitato nel D.M. 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue ed emocomponenti", è di esclusiva competenza delle Strutture trasfusionali (SIMT) che hanno ruolo di governo nella produzione e distribuzione. Tale ruolo era stato già definito dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 22 marzo 2002, il cui verbale recita ".....la produzione, conservazione e distribuzione della colla di fibrina, come pure di gel di piastrine, autologhe o omologhe, derivate da sangue umano ricadano sotto la disciplina specifica regolante l'attività trasfusionale".

Successivamente la Legge 21 ottobre 2005 n° 219 ha riaffermato il ruolo di centralità dei Servizi Trasfusionali, prevedendo sanzioni per ".....chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva sangue, o produce al fine di mettere in commercio, mette in commercio prodotti del sangue al di fuori delle strutture accreditate".

Il Decreto Legislativo 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" recita all'articolo 4: "Le attività relative alla raccolta e al controllo del sangue umano e degli emocomponenti, ivi inclusa l'esecuzione degli esami di validazione biologica previsti dalla normativa vigente, a qualunque uso siano destinati, nonché' alla loro lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione, ove siano destinati alla trasfusione, sono effettuate unicamente dai servizi trasfusionali....." Pertanto, appare opportuno delegare la produzione di emocomponenti ad uso topico presso Strutture Sanitarie pubbliche o private non dotate di Struttura Trasfusionale.

In base al decreto 1 agosto 2019, che modifica il decreto 2 novembre 2015, recante «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli

emocomponenti», la produzione di emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale, ottenuti da un prelievo di sangue dello stesso paziente al di sotto di 60 mL, puo' 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, ricoprendente le funzioni di controllo svolte dal servizio trasfusionale di cui all'allegato X, punto E.

#### *Richiesta di convenzionamento*

L'Istituto, o la struttura sanitaria / ambulatorio, che desidera attivare presso la propria sede la produzione ed uso clinico del Concentrato Piastrinico o altro emocomponente ad uso topico, inoltra all'Azienda Sanitaria sede di SIMT la richiesta di convenzionamento compilando l'apposito modulo che prevede la risposta ad una serie di quesiti utili affinchè il Direttore del SIMT possa valutare se l'Istituto, o la struttura sanitaria / ambulatorio possieda i requisiti tecnico-operativi per attivare la produzione nell'ambito di un programma di controllo remoto, utilizzando un dispositivo qualificato con l'apposito marchio CE.

Il Direttore del SIMT, valutata la richiesta, esprime quindi il proprio parere alla Direzione Aziendale affinchè si possa procedere con la convenzione. Il SIMT dell'Azienda Sanitaria a cui è rivolta la richiesta di convenzionamento, può esprimere una propria motivata indisponibilità. La struttura sanitaria potrà pertanto rivolgersi ad altra Azienda Sanitaria Regionale sede di SIMT.

#### *Attività di controllo*

##### a. Identificazione delle responsabilità

Il Direttore Sanitario dello Studio Medico Trentani, Dott.ssa Laura Trentani, identificata quale Referente clinico per la terapia topica si interfaccia direttamente con il Direttore del SIMT o persona da questi delegata.

##### b. Training

L'azienda fornitrice il sistema di produzione dell'emocomponente ad uso topico addestra uno o più operatori dello Studio Medico Trentani all'uso del proprio device. Al termine di

tal attivit formativa rilascia un'attestazione di avvenuto apprendimento. Il Referente clinico invia copia conforme all'originale al Direttore del SIMT.

#### c. Redazione di procedure operative

Il Referente clinico dello Studio Medico Trentani redige il protocollo operativo che definisce:

- Modalit produttive (vedi documentazione allegata alla richiesta di convenzionamento);
- Campi di applicazione e razionale d'uso (vedi documentazione allegata alla richiesta di convenzionamento);
- Criteri di idoneit del paziente, con particolare riferimento ad una conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$  effettuata nei 3 mesi precedenti il trattamento;
- Altri criteri di eleggibilit: Hb  $>11,5$  g/dl, No piastrinopatie, Assenza di setticemia, febbre, Assenza di flogosi nel sito di applicazione/infiltrazione, No terapia corticosteroidea protratta da pi di un mese, No FANS nella settimana precedente.
- Modalit di applicazione del prodotto;
- I controlli di qualit ed i test di sterilit sono effettuati a campione e concordati con il SIMT VCO;
- Prima dell'attivazione del programma di produzione il Referente clinico invia il protocollo al Direttore del SIMT che ne prende visione e ne d formale approvazione. Tale approvazione  vincolante ai fini dell'inizio dell'attivit di produzione ed uso clinico degli emocomponenti ad uso topico.

#### d. Tracciabilit

Il Referente clinico  responsabile della tracciabilit delle procedure operative.

Le registrazioni, conservate su supporto informatico o cartaceo, comprendono:

- Codice identificativo univoco dell'unit di emocomponente per uso topico;
- Identificativo degli operatori;
- Cognome, Nome e data di nascita del paziente;
- Data e ora del prelievo;
- Data e ora dell'applicazione;
- Patologia;
- Volume di sangue processato;

- Volume di prodotto ottenuto;
- Sede di applicazione;
- N° lotto e data di scadenza del device e di altro materiale di consumo del sistema produttivo;

e. Controllo di qualità

- Conta piastrinica del paziente pre-procedura;
- Conta piastrinica sul prodotto (da effettuare a campione, da definire con il SIMT VCO);
- Test di sterilità sul prodotto (da effettuare a campione, da definire con il SIMT VCO);

f. Reporting

Il Referente clinico invia ogni anno al Direttore del SIMT un Report dell'attività svolta, che contenga i dati principali relativi al numero di pazienti, alle patologie trattate con relativa valutazione dell'outcome.

Eventuali eventi avversi rilevati in fase di produzione/applicazione/ follow up o comunque rilevati successivamente all'applicazione devono essere tempestivamente comunicati al SIMT mediante relazione descrittiva dell'evento stesso.

g. Auditing

L'attività di Audit viene espletata congiuntamente da due operatori (Direttore o suo delegato ed altro Dirigente del SIMT, quest'ultimo individuato dal Direttore del SIMT stesso). L'attività di Audit si svolge con cadenza semestrale presso lo Studio Medico Trentani, con la partecipazione del Referente clinico o persona da questi delegata. L'Audit è condotto seguendo una check list che verrà proposta dal SIMT VCO.

Al termine dell'Audit il Direttore del SIMT o suo delegato redige un verbale, che è rilasciato in originale allo Studio Medico Trentani ed archiviato in copia presso la Segreteria del SIMT, in cui si esplicita inoltre se i riscontri ottenuti consentono di rinnovare la delega alla produzione extraospedaliera di Concentrato Piastrinico od altro emocomponente ad uso topico sotto controllo remoto.

In caso di riscontro negativo il Direttore del SIMT ha la possibilità o di concedere una deroga allo Studio Medico Trentani per sanare le non conformità, prevedendo a breve una nuova ispezione, o di richiedere alla sua Direzione Aziendale di interrompere il rapporto di convenzione attiva poiché non sussistono le condizioni perché possa essere rinnovata una

responsabilità delegata alla produzione di Concentrato Piastrinico o altro emocomponente ad uso topico.

## **Indice**

|  |   |
|--|---|
| 1. Oggetto e scopo                       | 1 |
| 2. Campo di applicazione                 | 1 |
| 3. Responsabilità                        | 1 |
| 4. Documenti di riferimento              | 1 |
| 5. Contenuto                             | 3 |
| 6. Strumentazione e materiali utilizzati | 3 |
| 7. Modalità operative                    | 3 |
| 8. Premessa                              | 3 |
| 9. Richiesta di convenzionamento         | 4 |
| 10. Attività di controllo                | 4 |
| 11. Identificazione delle responsabilità | 4 |
| 12. Training                             | 4 |
| 13. Redazione di procedure operative     | 5 |
| 14. Tracciabilità                        | 5 |
| 15. Controllo di qualità                 | 6 |
| 16. Reporting                            | 6 |
| 17. Auditing                             | 6 |
| 18. Indice                               | 7 |

**Allegato 1**  
**MODULO DI REGISTRAZIONE**

EMOCOMPONENTE AD USO TOPICO

CODICE PRODOTTO \_\_\_\_\_ / ANNO \_\_\_\_\_

DATI del PAZIENTE

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_

DIAGNOSI

\_\_\_\_\_

Emocomponente per uso topico

cp liquido  gel piastrinico  siero  altro \_\_\_\_\_

Metodo di somministrazione

applicazione topica  infiltrazione

Metodica di preparazione: Ditta \_\_\_\_\_

Lotto \_\_\_\_\_ Scadenza \_\_\_\_\_

Controlli di Qualità:  SI  NO

Emocromo  Controllo Microbiologico

Data \_\_\_\_\_ ora \_\_\_\_\_ Firma dell'esecutore \_\_\_\_\_

Spazio riservato allo studio medico TRENTANI

Spazio riservato alla S.S.D. Immunoematologia e Trasfusionale ASL VCO

**Allegato 2**  
**CONSENSO INFORMATO**

**EMOCOMPONENTI PER USO TOPICO**

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

residente a \_\_\_\_\_ Via \_\_\_\_\_

assistito presso lo studio medico TRENTANI

**A) SONO STATO INFORMATO:**

1. che la mia personale situazione clinica potrà avvantaggiarsi dell'utilizzo terapeutico del autologo per uso topico;
2. che la riparazione / rigenerazione dei tessuti è facilitata dalla somministrazione di fattori di crescita piastrinici prelevati dal mio sangue e applicati nella sede da rigenerare;
3. che per la preparazione del autologo per uso topico è necessario effettuare un prelievo del mio sangue;
4. che il suddetto prelievo verrà lavorato e concentrato secondo i criteri di sterilità nel più breve tempo possibile in sistema dedicato e certificato;
5. che per ottenere un adeguato numero di piastrine dovrà essermi prelevata una modica quantità di sangue e che questo non comporta di per se nè rischi nè esiti;
6. che "non sono noti effetti collaterali indesiderati a breve termine";
7. che, come tutti gli emocomponenti, anche il autologo per uso topico non è esente da rischi (esempio: contaminazione batterica);
8. che è un prodotto autologo e del fatto che il autologo per uso topico è utilizzato da oltre un decennio per indurre la rigenerazione dei tessuti e che non sono descritte reazioni indesiderate.

PRESO ATTO DI TUTTO CIO', IN PIENA COSCIENZA E LIBERTA', ESPRIMO IL MIO CONSENSO AL TRATTAMENTO CON:

Emocomponente \_\_\_\_\_ per uso topico

data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Firma del paziente \_\_\_\_\_

**DICHIARAZIONE DEL MEDICO INCARICATO DELL'INFORMATIVA AL PAZIENTE.**

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

data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Firma del Medico \_\_\_\_\_

**SCHEDA DI RILEVAZIONE DI EVENTI AVVERSI** (Emovigilanza)

(da restituire alla S.S.D. Immunoematologia e Trasfusionale ASL VCO alla rilevazione dell'evento)

**SPAZIO RISERVATO ALLO STUDIO MEDICO TRENTEANI**

PARTE DA COMPILARE A CURA DEL MEDICO CHE HA EFFETTUATO LA TERAPIA

Paziente \_\_\_\_\_ data nascita \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Diagnosi \_\_\_\_\_

Codice e tipo prodotto - Data e ora preparazione - Data e ora applicazione  
\_\_\_\_\_**Sintomi della reazione**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Prurito                | <input type="checkbox"/> Shock           |
| <input type="checkbox"/> Orticaria              | <input type="checkbox"/> Cianosi         |
| <input type="checkbox"/> Anafilassi             | <input type="checkbox"/> Dispnea         |
| <input type="checkbox"/> Brividi                | <input type="checkbox"/> Nausea vomito   |
| <input type="checkbox"/> Febbre (aumento > 2°C) | <input type="checkbox"/> Dolore toracico |
| <input type="checkbox"/> Reazione vasomotoria   | <input type="checkbox"/> Tachicardia     |
| <input type="checkbox"/> Ipotensione            | <input type="checkbox"/> Altro _____     |

**Gravità Persistenza della sintomatologia**

0 Nessun sintomo (near miss events)

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 o emoderivati somministrati al paziente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Stato del paziente

Cosciente e collaborante    Cosciente    Non cosciente

Evento avverso attribuibile ai materiali della preparazione

Sospetto di materiali difettosi \_\_\_\_\_

Data segnalazione \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Firma del Medico \_\_\_\_\_

**PARTE DA COMPILARE A CURA DEL DIRIGENTE DEL SIMT VCO**Indagini eseguite \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Note \_\_\_\_\_

Data compilazione \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Firma del Dirigente del SIMT VCO \_\_\_\_\_

**VERBALE DI AVVENUTA ISPEZIONE**

Data ispezione \_\_\_\_\_

Effettuata presso lo studio medico TRENTANI

**RISULTATO DELL'ISPEZIONE**

CONFORME  NON CONFORME

NOTE:

Firma e timbro dei Dirigenti della S.S.D. Immunoematologia e Trasfusionale dell'ASL VCO

1° Ispettore \_\_\_\_\_

2° Ispettore \_\_\_\_\_

In presenza di

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Qualifica \_\_\_\_\_

come rappresentante dello studio medico TRENTANI

Firma del rappresentante dello studio medico TRENTANI

## ALLEGATO 5)

**Elenco materiali, dispositivi medici e farmaci utilizzati nella procedura  
del \_\_\_\_\_**

Generalità del paziente: \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_

FIRMA DEL MEDICO \_\_\_\_\_

## FIRMA DELLO STRUMENTISTA

## Rapporto di Validazione

**Hy Tissue PRP kit**  
**(configurazione da 20ml)**

Direttore dello studio

Dott.ssa Laura Mazzucco

Responsabile Laboratorio Preparazione Emocomponenti e Medicina Rigenerativa  
SC Medicina Trasfusionale – AO SS Antonio e Biagio  
Alessandria

Preparato per:  
dott. Carlo Soranzo  
Business & Development Manager  
Fidia Farmaceutici (Abano Terme)

Elaborato da: Laura Mazzucco  
Dott. Laura Mazzucco  
(Responsabile Laboratorio)

Data: 20 Marzo 2020

Approvato da: Carlo Soranzo

Data: 20/03/2020

## Indice

- 1. Introduzione**
- 2. Disegno dello studio**
  - 2.1 Protocollo di lavorazione*
  - 2.2 Metodiche utilizzate determinare la concentrazione piastrinica nel PRP finale*
    - 2.2.1 Centrifugazione in presenza di EDTA*
- 3. Parametri ematologici valutati**
  - 3.1. Fattore di concentrazione piastrinica*
  - 3.2. Recupero piastrinico*
  - 3.3. Conta dei leucociti e degli eritrociti residui*
- 4. Risultati**
  - 4.1 Metodo diretto*
- 5. Conclusioni**
- 6. Bibliografia**



## 1. Introduzione

Obiettivo dello studio è verificare i parametri associati alle preparazioni di Plasma Ricco in Piastrine (PRP) prodotto mediante il dispositivo medico Hy Tissue PRP, ovvero un kit per la produzione di concentrati piastrinici nella configurazione da 20ml. In particolare, lo studio è focalizzato alla dimostrazione che il protocollo di doppia centrifugazione (vedi punto successivo) porta ad una preparazione di PRP la cui concentrazione piastrinica risulta in accordo con il DM *"Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti"* del 02 Novembre 2015 art 20 (allegato X) e sua modifica DM 01 agosto 2019 art 1, ovvero nell'intervallo  $1 \times 10^6 \pm 20\%$  piastrine/ $\mu\text{l}$ .

## 2. Disegno dello studio

Questo è uno studio a singolo centro condotto presso il Laboratorio di Preparazione Emocomponenti e Medicina Trasfusionale della SC Medicina Trasfusionale AO SS Antonio e Biagio – Alessandria ad opera del Responsabile dello stesso dott.ssa Laura Mazzucco.

I campioni biologici sono stati processati simulando la normale operatività per il dispositivo in esame, in un ambiente non controllato dal punto di vista microbiologico, nelle condizioni ambientali più critiche (worst-case scenario), ovvero in un ambito ambulatoriale.

Tutto il materiale biologico e la componentistica utilizzati sono stati smaltiti secondo le procedure in essere del Laboratorio esecutore, cioè dell'Azienda Ospedaliera.

### 2.1 Protocollo di lavorazione

Sono stati utilizzati 18 mL di sangue intero fresco (per ogni singola prova) residuo dalla lavorazione di sangue donato da donatori periodici, non vi è stata selezione per età, sesso o origine etnica. I campioni sono contrassegnati solo dal codice numerico.

Il materiale di partenza per questo studio è il sangue anticoagulato (ACD-A / Sodio Citrato al 10%), trattato mediante il dispositivo medico suddetto (nella configurazione da 20mL); il sistema si avvale della centrifuga Duografter II, ovvero un dispositivo medico di Classe IIa indicato per la concentrazione/separazione cellulare mediante centrifugazione di campioni di tessuti liquidi o semisolidi.

La validazione del kit Hy Tissue 20mL è stata eseguita attraverso le prove su 15 campioni trattati secondo le indicazioni di utilizzo del kit, identificando 3 fasce di "possibili pazienti" con valore basale di piastrine (PLT) all'interno dei "valori normali" ma suddivisa in tre intervalli:

- 5 campioni 150.000 - 175.000 x microL (gruppo 1 - PLT medio-basso)
- 5 campioni 175.000 - 200.000 x microL (gruppo 2 - PLT- normale)
- 5 campioni 200.000 - 225.000 x microL (gruppo 3 - PLT - medio-alto)

Il sistema prevede un protocollo di lavorazione per la produzione del PRP mediante doppia centrifugazione: la prima (1.800rpm, 322G, per 8min) separa per sedimentazione gli elementi cellulari lasciando in sospensione nel plasma le piastrine (PRP1), il PRP1 risulta arricchito in

piastrine circa 2-3 volte rispetto al basale (ovvero nell'intervallo 350.000 - 500.000 PLT x microL); la seconda centrifugazione (2000rpm, 456G, per 10min) induce la sedimentazione delle piastrine sul fondo del contenitore, la rimozione di una parte di plasma povero di piastrine (PPP) permette di ottenere un PRP (PRP2) con una concentrazione piastrinica di circa 4 - 6 volte rispetto al valore basale (cioè da 800.000 a 1.200.000 PLT x microL). La quantità di PPP da rimuovere è pari ad almeno la metà del volume totale del PRP1 centrifugato.

## *2.2 Metodica per determinare la concentrazione piastrinica nel PRP finale (PRP2)*

E' necessario premettere che la piastrina nel sangue fisiologicamente è la componente più suscettibile a stress indotti da forze meccaniche anche di bassa entità, pertanto le metodiche di preparazione che prevedono una seconda centrifugazione per ottenere la concentrazione finale ottimale, possono indurre un effetto di pseudo-aggregazione. Questo fenomeno impedisce di contare correttamente le piastrine nel prodotto finale. La tecnica di centrifugazione adottata per la preparazione del PRP è in linea con le metodiche di preparazione, adottate da molti decenni, dei concentrati piastrinici per uso trasfusionale (DM 02 novembre 2015 allegato V). Le piastrine quindi subiscono un debole stress dalla centrifugazione pseudo-aggregando, questa aggregazione è in parte reversibile, ma possono rimanere dei microaggregati che alterano la reale conta piastrinica.

Per effettuare i controlli di qualità previsti sul PRP2 è necessario avere la conta reale delle piastrine per microL pertanto, si impiega il metodo diretto, che consiste nell'aggiunta di acido etilendiamminotetracetico (EDTA) al PRP1.

### *2.2.1 Metodo diretto:*

Per inibire l'aggregazione delle piastrine indotta dalla seconda centrifugazione nel PRP2, si aggiunge EDTA (5mg/mL, concentrazione finale) nel PRP1. L'EDTA (come descritto) chela lo ione Calcio libero nel plasma, inibendo l'attività dei recettori GplIb/IIIa e quindi l'aggregazione delle piastrine. Dopo aver mescolato delicatamente il campione per circa 1-2 minuti si procede alla seconda centrifugazione come da protocollo e alla conta PLT finale nel PRP2.

## **3. Parametri ematologici valutati**

### *3.1. Fattore di concentrazione piastrinica*

L'analisi emocitometrica di ogni campione è stata effettuata mediante contaglobuli ABX Micro ES 60 (Horiba Medical Group, Montpellier, France) per quantificare il numero delle piastrine (concentrazione x microL) nel sangue intero anticoagulato basale, nel PRP1, nel PRP2 e nel PPP scartato.

### *3.2. Recupero piastrinico*

La conta piastrinica delle frazioni ottenute da ogni fase di lavorazione del campione permette di monitorare la corretta esecuzione della metodica e calcolare il recupero in piastrine del prodotto finale PRP2. Tale recupero è il rapporto tra numero assoluto di PLTs del concentrato finale (PRP2) e il numero assoluto di PLT nel di sangue anticoagulato basale. Il limite inferiore del 95% di intervallo di confidenza per il recupero piastrinico medio dovrebbe attestarsi al 50%.

### 3.3. Conta dei leucociti e degli eritrociti

L'analisi emocitometrica oltre alla determinazione delle piastrine permette di calcolare il numero dei leucociti e degli eritrociti. Il numero di leucociti presenti nel PRP2 è pari a  $2.6 \pm 1.2 \times \text{microl}$ ; gli eritrociti  $0.1 \times \text{microl}$ .

## 4 Risultati

### 4.1 Metodo diretto.

Nelle tabelle 1,2,3 sono raccolti i risultati delle conte emocitometriche dei campioni (Sangue Intero al basale, PRP1, PRP2 e PPP) ottenuti dalle diverse fasi di lavorazione. Il recupero piastrinico medio finale nel PRP2 dei campioni processati è generalmente  $>70\%$ . Si distingue una resa maggiore, 95 -100 %, nei campioni con piastrine basali "medio-basso" e "medio" (tabelle 1 e 2). Per quanto riguarda il gruppo di campioni con piastrine basali "medio-alto" (la tabella 3) si evidenzia che dei 5 campioni, 3 (nn. 18, 19 e 20) mostrano un recupero in piastrine leggermente inferiore (62 – 65%) probabilmente dovuto ad una pseudo-aggregazione ancora residua e non totalmente inibita, a causa della maggiore concentrazione piastrinica al basale e non ad un problema del protocollo in uso.

Tabella1: gruppo1 - PLT "medio basso"

| N. | SI Basale     |                               |                               |         |                               | PRP 1         |                               |                               |                               |               | PRP 2                         |                               |                               |           |               | PPP                           |                               |  |
|----|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
|    | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | HC<br>% | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | Resa<br>% | VO<br>L<br>mL | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L |  |
| 1  | 20            | 4,2                           | 4,0                           | 36      | 153                           | 6             | 1,9                           | 0                             | 525                           | 3             | 3,7                           | 0,1                           | 877                           | 85        | 3             | 0                             | 90                            |  |
| 2  | 20            | 4,2                           | 4,0                           | 38      | 166                           | 7             | 1                             | 0                             | 413                           | 3             | 2,1                           | 0,1                           | 810                           | 73        | 4             | 0                             | 61                            |  |
| 3  | 20            | 4,9                           | 4,3                           | 34      | 166                           | 8             | 2,1                           | 0                             | 428                           | 3             | 4,5                           | 0,1                           | 824                           | 74        | 5             | 0                             | 69                            |  |
| 4  | 20            | 5,1                           | 4,0                           | 34      | 171                           | 8             | 2,3                           | 0                             | 418                           | 3             | 3,7                           | 0,0                           | 806                           | 72        | 4             | 0                             | 87                            |  |
| 5  | 20            | 4,5                           | 4,0                           | 34      | 175                           | 9             | 1,7                           | 0                             | 388                           | 3             | 4                             | 0,1                           | 848                           | 73        | 5             | 0                             | 99                            |  |

Tabella2: gruppo2 - PLT "normale"

| N. | SI Basale     |                               |                               |         |                               | PRP 1         |                               |                               |                               |               | PRP 2                         |                               |                               |           |               | PPP                           |                               |  |
|----|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
|    | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | HC<br>% | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | Resa<br>% | VO<br>L<br>mL | GRC<br>$\times 10^3 \mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3 \mu$<br>L |  |
| 6  | 20            | 4,9                           | 4,1                           | 33      | 188                           | 9             | 3,4                           | 0                             | 424                           | 3             | 3,4                           | 0,0                           | 953                           | 76        | 5             | 0                             | 45                            |  |
| 7  | 20            | 4,7                           | 4,4                           | 34      | 188                           | 7             | 3                             | 0                             | 554                           | 3             | 4,6                           | 0,1                           | 886                           | 71        | 4             | 0                             | 105                           |  |
| 8  | 20            | 4,5                           | 4,2                           | 35      | 189                           | 7             | 2,1                           | 0                             | 483                           | 4             | 2,7                           | 0,0                           | 827                           | 87        | 4             | 0                             | 81                            |  |
| 9  | 20            | 6,4                           | 4,0                           | 32      | 192                           | 9             | 0,7                           | 0                             | 377                           | 3             | 2,6                           | 0,2                           | 964                           | 75        | 5             | 0                             | 84                            |  |
| 10 | 20            | 4,8                           | 4,1                           | 35      | 195                           | 7             | 2,9                           | 0                             | 485                           | 3             | 4,9                           | 0                             | 947                           | 73        | 4             | 0                             | 71                            |  |

Cl

D 5

Tabella 3: gruppo 3 - PLT "medio alto"

| N. | SI Basale     |                              |                              |              |                              | PRP 1         |                              |                              |                              | PRP 2         |                              |                              |                              | PPP       |               |                              |                              |
|----|---------------|------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|---------------|------------------------------|------------------------------|
|    | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | HC<br>T<br>% | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | Resa<br>% | VO<br>L<br>mL | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L |
| 1  | 20            | 4,6                          | 3,7                          | 34           | 201                          | 8             | 0,9                          | 0                            | 486                          | 4             | 2,4                          | 0,1                          | 1092                         | 100       | 4             | 0                            | 48                           |
| 1  | 20            | 4,6                          | 3,7                          | 34           | 201                          | 8             | 1,2                          | 0                            | 497                          | 4             | 2,6                          | 0,1                          | 1067                         | 100       | 4             | 0                            | 98                           |
| 1  | 20            | 7,7                          | 4,2                          | 36           | 214                          | 9             | 3,4                          | 0                            | 479                          | 3             | 3,2                          | 0,0                          | 875                          | 62        | 5             | 0                            | 76                           |
| 1  | 20            | 5,8                          | 4,1                          | 34           | 219                          | 9             | 0,1                          | 0                            | 381                          | 3             | 0,4                          | 0,0                          | 885                          | 62        | 5             | 0                            | 55                           |
| 1  | 20            | 4,2                          | 3,1                          | 34           | 209                          | 6             | 0,7                          | 0                            | 512                          | 3             | 1,4                          | 0,1                          | 844                          | 61        | 3             | 0                            | 59                           |

La tabella 4 riassume i valori medi dei tre gruppi, da cui risulta un recupero piastrinico nel PRP2  $\geq 75\%$ .

Tabella 4: valore medio per gruppo

| N. | SI Basale     |                              |                              |              |                              | PRP 1         |                              |                              |                              | PRP 2         |                              |                              |                              | PPP       |               |                              |                              |
|----|---------------|------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|---------------|------------------------------|------------------------------|
|    | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | HC<br>T<br>% | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | VO<br>L<br>mL | WBC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L | Resa<br>% | VO<br>L<br>mL | GRC<br>$\times 10^3\mu$<br>L | PLT<br>$\times 10^3\mu$<br>L |
| 1  | 20            | 4,4                          | 4,0                          | 35           | 164                          | 7             | 1,8                          | 0                            | 457                          | 2,8           | 3,9                          | 0,1                          | 863                          | 79        | 4             | 0                            | 95                           |
| 2  | 20            | 4,9                          | 4,1                          | 34           | 192                          | 8             | 3                            | 0                            | 455                          | 3             | 4,2                          | 0,0                          | 950                          | 75        | 4             | 0                            | 58                           |
| 3  | 20            | 4,4                          | 3,4                          | 34           | 205                          | 7             | 0,8                          | 0                            | 499                          | 3             | 1,9                          | 0,1                          | 968                          | 81        | 3             | 0                            | 54                           |

## 5. Conclusioni

L'analisi dei parametri di studio qui sotto riportati conferma che il dispositivo Hy Tissue PRP Plus 20mL, qualora utilizzato secondo il protocollo di doppia centrifugazione su esposto, permette di ottenere un PRP in accordo alle disposizioni di legge vigenti, in particolare assicura una concentrazione piastrinica  $\geq 800.000$  PLT/microL.

## 6. Bibliografia

1. Michelson A. Flow Cytometry: A Clinical Test of Platelet Function. *Blood*. 1996; 87: 4925-36.
2. Born, GV and Cross, MJ. The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 1963; 168: 178-195.
3. Day HJ, Holmsen H. Laboratory tests of platelet function. *Annal Clin Lab Sci*. 2:63, 1972
4. Newhouse, P and Clark, C. The variability of platelet aggregation. in Triplet, DA. Ed. *Platelet Function: Laboratory Evaluation and Clinical Application*. ASCP Chicago 1978, p69.
5. Fanti, P. Osmotic stability of blood platelets. *J. Physiol.* 1968; 198(1):1-16.

es

JL 6

**HY-TISSUE PRP PLUS****DESCRIZIONE DEL PRODOTTO**

HY-TISSUE PRP PLUS è un assemblato monouso che permette la preparazione di plasma ricco in piastrine (PRP) con concentrazione piastrinica pari a  $1 \times 10^6 \mu\text{L} \pm 20\%$  e volume variabile secondo la tipologia di utilizzo.

HY-TISSUE PRP PLUS include e prevede l'utilizzo contestuale di due dispositivi medici sterili, monouso, ad uso ambulatoriale o chirurgico: kit HY-TISSUE PRP 20 e Tubo PRAS 20.

L'utilizzo di questi dispositivi permette di prelevare e processare 20ml di sangue anticoagulato e ottenere PRP autologo in un sistema chiuso, per applicazioni muscolo-scheletriche, cutanee e sub-cutanee.

Il Kit HY-TISSUE PRP PLUS include tutti i componenti necessari per l'ottenimento di PRP.

Per ottenere un PRP con le caratteristiche biologiche definite dal fabbricante, è necessario processare il sangue nell'unità di concentrazione cellulare DUOGRAFTER II (non incluso in HY-TISSUE PRP PLUS), come indicato nel foglietto illustrativo incluso.

**ATTENZIONE:** Prima di usare l'unità di concentrazione cellulare DUOGRAFTER II leggere attentamente il manuale d'uso.

**AVVERTENZE E RISCHI**

Leggere attentamente le istruzioni d'uso prima di utilizzare HY-TISSUE PRP PLUS e assicurarsi di rispettare la corretta connessione dei suoi componenti.

Tutti i dispositivi inclusi in HY-TISSUE PRP PLUS devono essere utilizzati con attenzione ed esclusivamente da personale sanitario qualificato ed autorizzato.

Non utilizzare il HY-TISSUE PRP PLUS in caso di non integrità degli imballaggi e dei componenti.

Non utilizzare per scopi diversi da quelli indicati nelle indicazioni d'uso.

Non utilizzare HY-TISSUE PRP PLUS dopo la data di scadenza.

Usare i dispositivi immediatamente dopo l'apertura dei relativi blister.

Riutilizzare uno qualsiasi dei suoi componenti comporta rischi d'infezione incrociata per il paziente e/o l'utente.

Rispettare le dosi raccomandate di ACD-A, o in alternativa Citrato Sodico 3,8% e Calcio cloruro 10%, come riportato nel foglietto illustrativo di HY-TISSUE PRP 20.

Per l'estrazione di ACD-A e Calcio Cloruro devono essere utilizzate le cannule fornite con il kit HY-TISSUE PRP 20 perché contengono un filtro idrofilo di  $5\mu\text{m}$  che previene l'aspirazione di qualsiasi frammento di vetro o altro elemento pirogenico.

Le informazioni contenute in questo foglietto non intendono definire nessun tipo di tecnica medica o chirurgica.

**ATTENZIONE:** Prima di usare il kit HY-TISSUE PRP 20 e tubo PRAS 20, leggere attentamente i relativi foglietti illustrativi.

**COMPONENTI**

- Kit HY-TISSUE PRP 20
- Tubo PRAS 20

ATTENZIONE nei kit HY-TISSUE PRP 20 e Tubo PRAS 20 non sono compresi i seguenti materiali:

- Unità di concentrazione cellulare Duograft II
- Anticoagulante ACD-A (o in alternativa citrato sodico 3,8%)
- Attivatore Calcio cloruro al 10%
- Tubo 20 per contrappeso

Assicurarsi di avere a disposizione tutti i componenti necessari prima di iniziare il processo di preparazione del PRP.

**PROCEDURA OPERATIVA**

1. Prelevare 18 mL di sangue periferico mediante siringa pre-riempita con 2 ml di anticoagulante ACD-A, o in alternativa soluzione di sodio citrato al 3.8%. Miscelare gentilmente invertendo alcune volte la siringa, al fine di garantire un'omogenea distribuzione dell'anticoagulante all'interno del volume. Se necessario/richiesto, prelevare un'aliquota di sangue per la conta piastrinica basale.
2. Trasferire 20ml di sangue anticoagulato nel tubo da 20ml.
3. Porre il tubo nella centrifuga DUOGRAFTER II.
4. Porre il tubo 20 per contrappeso con il liquido necessario per controbilanciare.
5. Centrifugare a 1800 rpm per 8 minuti (programma P della centrifuga, già preimpostato).
6. Estrarre il tubo dalla centrifuga e, senza scuotervi, inserirlo nel supporto metallico.
7. Avvitare una siringa da 10ml con attacco luer-lock (LL) (o siringa da 10 ml LL) alla valvola centrale del pistone sigillante.
8. Recuperare l'intera frazione plasmatica spingendo verso il basso il pistone grazie al sistema PUSH-OUT (in pratica spingendo verso il basso la siringa LL). Fermarsi a contatto dell'interfaccia plasma – eritrociti. Se necessario/richiesto prelevare un'aliquota di plasma per la conta piastrinica.
9. Trasferire l'intera frazione plasmatica nel tubo PRAS 20.
10. Posizionare il tubo nella centrifuga DUOGRAFTER II, insieme al tubo per controbilanciare.
11. Centrifugare a 2000 rpm per 10 min, secondo il programma L (già preimpostato).
12. Estrarre il tubo con il contenuto biologico dalla centrifuga e, senza scuotervi, inserirlo nel supporto metallico.
13. Avvitare la siringa LL da 5ml alla valvola centrale del pistone sigillante.
14. Recuperare 2/3 della frazione plasmatica spingendo verso il basso il pistone mediante il sistema PUSH-OUT.
15. Svitare la siringa 5mL LL con il plasma surnatante, se necessario prelevare un'aliquota per la conta piastrinica e svuotarla.
16. Aspirare 4 ml di aria nella siringa LL da 5 ml (ora vuota).
17. Inserire la siringa 5ml LL nella valvola centrale del pistone.
18. Iniettare i 4ml di aria dentro il tubo. Il pistone si alzerà di conseguenza a causa della pressione interna, creando una camera dentro il tubo. Lasciare la siringa connessa alla valvola.

19. Risospendere il pellet al fondo del tubo agitandolo e ruotandolo delicatamente (1-2 min), in tal modo si perviene alla disaggregazione del concentrato piastrinico. In caso si osservino aggregati, continuare l'agitazione per 1 min ulteriore.
20. Invertire il tubo e, usando il Sistema PUSH-OUT, recuperare tutto il PRP contenuto nel tubo.
21. Svitare la siringa, se necessario prelevare un'aliquota per la conta piastrinica.
22. Adattare la siringa di PRP al connettore femmina/femmina e riempire tutto il connettore con calcio cloruro 10% e trasferire **0,05ml di calcio cloruro 10% per ogni ml di PRP**.
23. Agitare delicatamente la siringa di PRP attivato e procedere con le applicazioni previste.

**ATTENZIONE: l'utilizzo del PRP deve essere immediato e secondo gli usi indicati.**