

Emocomponenti ad uso non trasfusionale tra realtà e futuro

Paolo Rebutta

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

EMOCOMPONENTI
AD USO NON
TRASFUSIONALE:
STATO DELL'ARTE
E SVILUPPI FUTURI

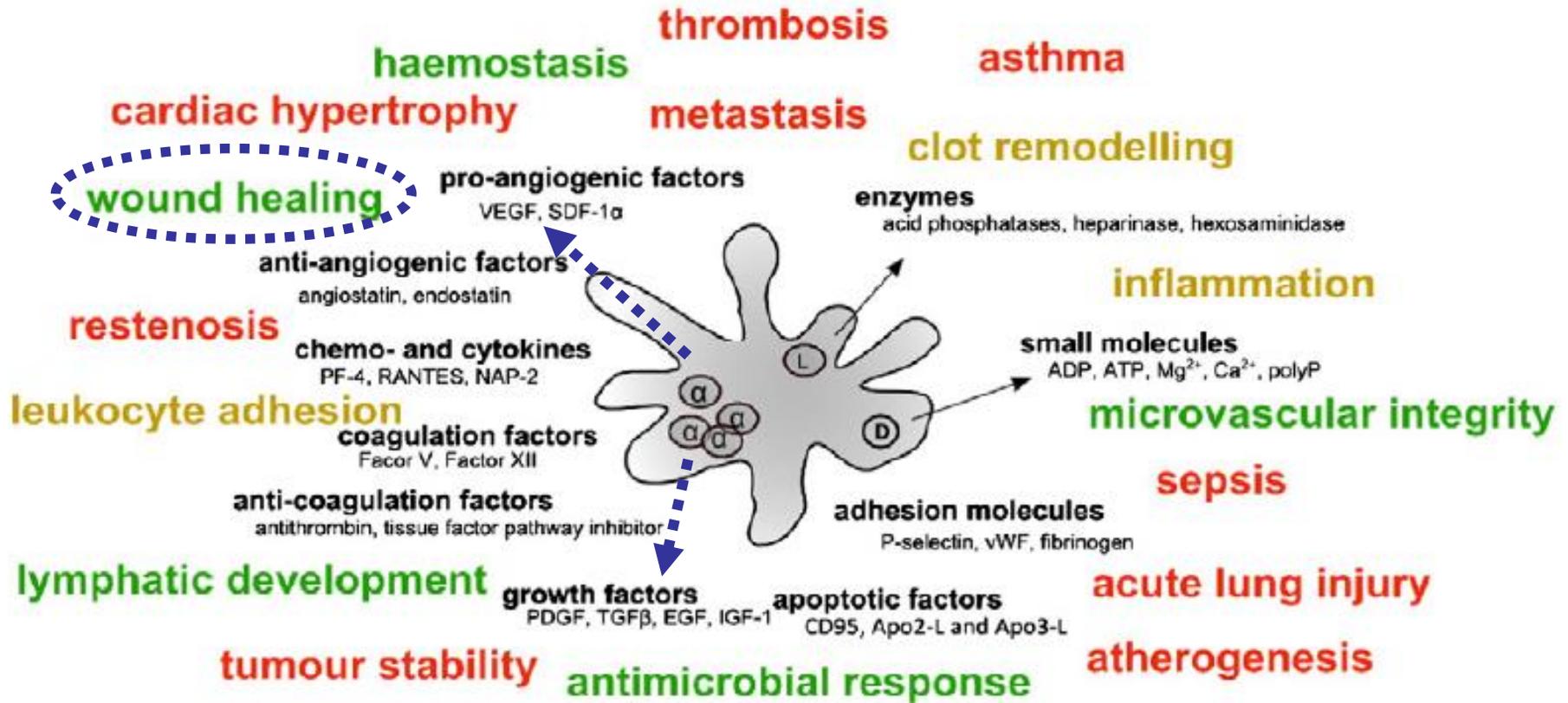
21 GENNAIO 2020

Istituto Superiore di Sanità
Aula Pocchiarri
Viale Regina Elena, 299 – Roma

Disclosures

- Meditalia srl, Scientific Director
- Founder and Scientific Director of Episkey srl
- Co-inventor of patents on cord blood platelet fraction, ophthalmic preparations and the BioNest system

Sua Maestà la Piastrina!



I Notabili!

- Siero
 - "Spremuta" di piastrine → maggiore concentrazione di growth factors
 - Minore concentrazione di fibrinogeno
- Plasma
 - Minore concentrazione di growth factors
 - Maggiore concentrazione di fibrinogeno

Realtà (poche applicazioni)

- Usi clinici (I)

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

NB: letteratura fino al 28/02/2017

Prima edizione
ottobre 2019



TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

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

Realtà (poco incoraggiante)

- Usi clinici (II: reviews)

- ✓ Franchini et al, 2018 (PRP in Orthopedics)

- "... very marginal effectiveness ..."

- ✓ Franchini et al, 2019 (PRP in Periodontal Defects)

- "... very slight marginal clinical benefit ..."

- ✓ Cruciani et al, 2019 (PRP in Sports Injuries)

- "... insufficient evidence ..."

- ✓ Franchini et al, 2019 (Serum Eye Drops)

- "... quality of evidence was low ..."

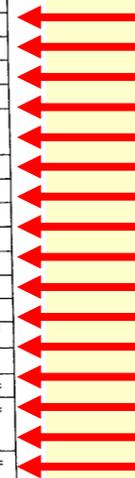
... tuttavia →

Tariffe nazionali delle preparazioni autologhe e allogeniche

ALLEGATO 1

Prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra strutture sanitarie pubbliche e private e tra Regioni e Province autonome

Emocomponenti (unità)*	Tariffa (€)
Concentrato eritrocitario privato del buffy-coat e risospeso in soluzione additiva	136
Concentrato eritrocitario leucodepleto mediante filtrazione in linea	181
Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi	187
Plasma fresco congelato ad uso trasfusionale da frazionamento del sangue intero	21
Plasma fresco congelato entro 24 ore dal prelievo dal quale possono essere recuperate le proteine labili, da frazionamento del sangue intero	21
Plasma fresco congelato entro 72 ore dal prelievo dal quale possono essere recuperate le proteine non labili, da frazionamento del sangue intero	17
Plasma da aferesi	172
Plasma da prelievo multicomponente	54
Singola unità di buffy-coat	7
Concentrato piastrinico da singola unità di buffy-coat	19
Concentrato piastrinico da pool di buffy-coat prodotto con metodo manuale	97
Concentrato piastrinico da pool di buffy-coat prodotto con metodo automatizzato	207
Concentrato piastrinico da aferesi leucodepleto in linea	418
Concentrato piastrinico da prelievo multicomponente leucodepleto in linea	256
Concentrato di granulocitari da aferesi	547
Linfociti da aferesi	478
Concentrato di cellule staminali da aferesi (compresa la conta delle cellule CD34+)	668
Concentrato di cellule staminali da cordone ombelicale	17.000
Crioprecipitato	75
Procedura di autotrasfusione mediante predeposito e per singola unità	74
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da sangue intero - autologo [§]	122
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da sangue intero - allogenico [§]	164
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da aferesi - autologo [§]	416
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da aferesi - allogenico [§]	458
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da prelievo venoso periferico mediante dispositivo medico dedicato - autologo [§]	238
Concentrato piastrinico per uso non trasfusionale ottenuto da sangue cordonale - allogenico [§]	164
Allestimento di gel piastrinico (escluso l'uso di batroxobina)	21
Colladi fibrina da prelievo venoso periferico - autologo	88
Colladi fibrina da unità di sangue intero - autologo	126
Colladi fibrina da unità di sangue intero allogenico	169
Colladi fibrina da dispositivo medico dedicato - autologo	510
Colladi fibrina da unità di sangue intero trattata con dispositivo medico dedicato - allogenico	549
Collirio da sierio autologo	152 [#]
Concentrato piastrinico collirio	202
* comprensivo di esami di qualificazione biologica	=
§ la tariffa si riferisce al prodotto madre, alla preparazione del dosaggio terapeutico e al congelamento.	=
[#] tariffa per dose terapeutica per almeno 30 giorni di trattamento	=



Apparecchiature per le preparazioni autologhe

Platelet-Rich Plasma for Hair Loss Review of Methods and Results

Karam W. Badran, MD^a, Jordan P. Sand, MD^{b,c,*}

Facial Plast Surg Clin N Am 26 (2018) 469–485

Table 3
Platelet-rich plasma processing systems

Author, Year	System, Corporation	Centrifugal Force (g), Speed (rpm), and Duration (min)	Whole Blood Harvested (mL)	Volume Grafted	Platelet Concentrate Relative to Whole Blood
Uebel et al, ⁴⁸ 2006	Manual	C1: 1000 rpm, 10 C2: 5000 rpm, 10	80	ND	2.5-fold
Takikawa et al, ⁴⁹ 2011	Manual	C1: 1700 rpm, 15 C2: 3000 rpm, 5	15	3 cc/tx	6.13-fold
Betsi et al, ⁴⁶ 2013	ACR-C Extra; RegenLab	C1: 1500 g, 5 C2: NA	16	8–12 cc/tx	ND
Trink et al, ⁵⁰ 2013	Manual	C1: 70 g, 8 C2: NA	36	ND	3- to 5-fold
Schiavone et al, ⁴⁴ 2014	GPSIII Platelet Separation System; Biomet	ND	60	ND	3.5- to 4-fold
Cervelli et al, ⁵¹ 2014	Cascade-Selphyl-Esforax system	C1: 1100 g, 10 C2: NA	18	0.1 cc/cm ²	ND
Gkini et al, ⁴³ 2014	RegenKit BCT-3; RegenLab	C1: 1500 g, 5	16	0.05–0.1 cc/cm ²	5.8-fold
Kang et al, ⁵² 2014	SmartPREP2; Harvest Technologies Corp	ND	60	0.05–0.1 cc/cm ²	5.9-fold
Khatu et al, ⁵³ 2014	ND	C1:1500 rpm, 6 C2: 2500 rpm, 15	20	2–3 cc/session	
Sclafani, ⁵⁴ 2014	Selphyl; aesthetic factors	C1: 1100 g, 6 C2: NA	18	0.1 cc/session	ND
Singh, ⁵⁵ 2015	Manual	ND	25	ND	ND
Singhal et al, ⁵⁶ 2015	ND	C1: 1500 rpm, 6 C2: 2500 rpm, 15	20	8–12 cc/session	ND
Gentile et al, ⁴² 2015	Cascade-Selphyl-Esforax system; aesthetic factors	C1: 1100 g, 10 C2: NA	18	0.1 cc/cm ²	ND
Alves & Grimalt, ⁴⁵ 2016	Manual	C1: 4600 rpm, 8	18	0.15 cc/cm ²	
El Taieb et al, ⁵⁷ 2016	Manual	C1: 3000 rpm, 10	10	ND	4
Garg, ⁵⁸ 2016	YCELLBIO PRP kit; Ycellbio Medical	C1: 3200 rpm, 4 C2: 3200 rpm, 1	20	0.2–0.3 cc/cm ²	5- to 7-fold
Mapar et al, ⁵⁹ 2016	PRP Tubex; Moohan Enterprise	C1: 3000 rpm, 6 C2: 3300 rpm, 3	9	0.24 cc/cm ²	3-fold
Puig et al, ⁶⁰ 2016	Angel PRP; Cytomedix	ND	60	10 cc/session	2.75- to 3.4-fold
Anitua et al, ⁶¹ 2017	Manual	C1: 580 g, 8 C2: NA	18	3–4 cc/session	2-fold
Gentile et al, ⁶² 2017	CPunT Preparation System; Biomed Device	C1: 1200 rpm, 10 C2: NA	55	0.2 cc/cm ²	ND
	Regen Blood Cell Therapy; RegenLab	ND	24	0.25 cc/cm ²	5-fold
	Arthrex Angel System; Arthrex	ND	120	0.25 cc/cm ²	5-fold
Jha et al, ⁶³ 2017	Manual	C1: 160 g, 10 C2: 400 g, 10	15	ND	ND
Kachhawa et al, ⁶⁴ 2017	Manual	C1: 1200 rpm, 8 C2: 2400 rpm, 4	16	0.1–0.2 cc/cm ²	ND
Tawfik et al, ⁶⁵ 2017	Manual	C1: 1200 g, 15 C2: 2000 g, 10	10	ND	ND

Realtà (molto incoraggiante)

- Uso di laboratorio

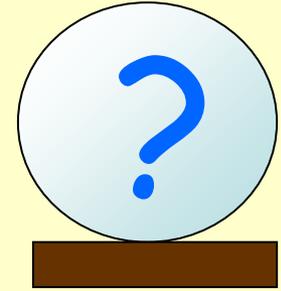
- Lisato Piastrinico - Human Platelet Lysate
 - **Sostituto dell'FBS nelle colture cellulari**
- Piastrine da adulto vs neonato (cord blood)
- Lisati home-made vs lisati commerciali
- Congelamento/Liofilizzazione/Pool
- Fibrinogen rich vs poor
- Pathogen reduction
- GMP certified vs GMP compliant

Schallmoser K, Henschler R, Gabriel C, Koh MBC, Burnouf T.

Production and Quality Requirements of Human Platelet Lysate: A Position Statement from the Working Party on Cellular Therapies of the International Society of Blood Transfusion.

Trends Biotechnol. 2020 Jan;38(1):13-23.

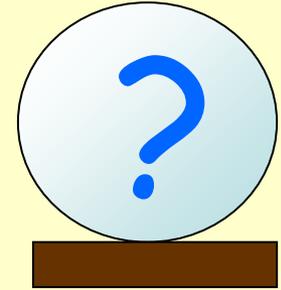
Futuro



- Usi clinici (I)

- La tradizionale preferenza per il sangue autologo è ancora giustificata?
 - Sicurezza degli attuali test di screening dei donatori
 - Sangue da adulto
 - Sangue da neonato (cord blood)
 - Fattori patogenetici nel sangue dei pazienti
 - Tempestiva ed elevata disponibilità dei prodotti allogenici
 - Pathogen Reduction Technologies

Futuro



- Usi clinici (II)

- Regolamentazione: emocomponenti o farmaci (o reagenti)?

- Produzione ospedaliera e/o industriale

- "Special Drug"

- Collirio da Cord Blood Platelet Lysate registrato in Spagna

- Accordo Stato Regioni 13 Dicembre 2018

- Cessione all'industria mediante convenzione

- Human Platelet Lysate per Cellular Therapy (GMP)

Accordo Stato Regioni 13 Dicembre 2018

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA CESSIONE DEL SANGUE E DEI SUOI PRODOTTI PER USO DI LABORATORIO E PER LA PRODUZIONE DI DISPOSITIVI MEDICO-DIAGNOSTICI IN VITRO

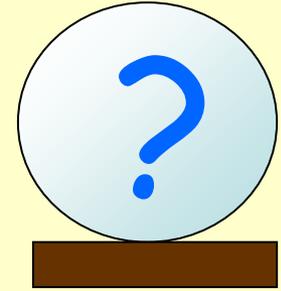
ARTICOLO 1

Oggetto

1. La presente convenzione regola la cessione di: (specificare)
 - a)* sangue intero;
 - b)* emazie concentrate;
 - c)* plasma fresco congelato;
 - d)* plasma da aferesi;
 - e)* piastrine da aferesi;
 - f)* *buffy-coat*;
 - g)* piastrine da *pool* di *buffy coat*;
 - h)* concentrato piastrinico da sangue cordonale;
 - i)* plasma ricco in piastrine da sangue cordonale;
 - j)* plasma povero in piastrine da sangue cordonale;
 - k)* altro: (descrivere)

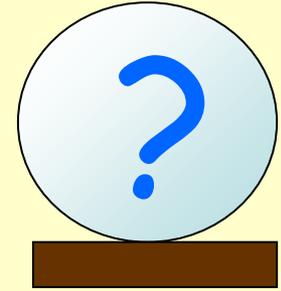
2. La cessione dei prodotti biologici di cui al comma 1 è finalizzata a: (specificare e descrivere)
 - a)* attività di laboratorio (es.: matrici, soluzioni additive, etc);
 - b)* produzione di dispositivi medico-diagnostici "in vitro".

Futuro



- Usi clinici (III)
 - Armonizzazione internazionale
 - Molti paesi non hanno ancora regolamentato questi prodotti
 - Ruolo del CNS

Futuro



- Usi clinici (IV)

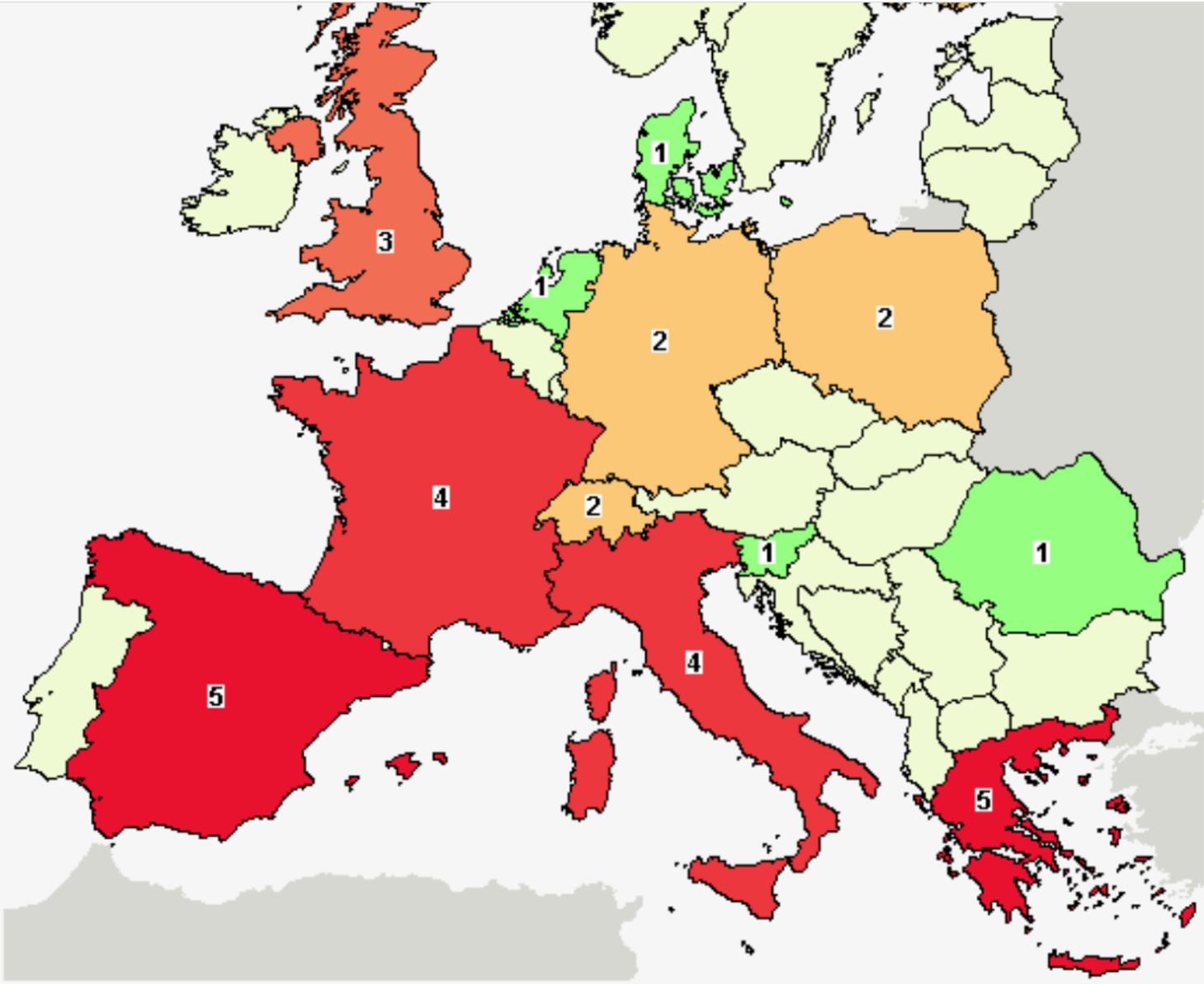
- Quale clinical trial?

- Multicentrico (centinaia di pazienti!)
- RCT: Superiority vs Non-inferiority
- Observational/Pragmatic/Registry data
- Minimal Clinically Important Difference (patient's perspective!)

JAMA Guide to Statistics and Methods

Minimal Clinically Important Difference
Defining What Really Matters to Patients

Anna E. McGlothlin, PhD; Roger J. Lewis, MD, PhD



Guide to the preparation, use and quality assurance of **BLOOD COMPONENTS**



European Committee
(Partial Agreement)
on Blood Transfusion
(CD-P-1) 2017 Edition

edqm
European Directorate
for the Quality
of Medicines
& HealthCare

Direction européenne
de la qualité
du médicament
& des soins de santé

COUNCIL OF EUROPE

CONSEIL DE L'EUROPE

ECM - EuNT

Allegato X — EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE.

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 1° agosto 2019.

Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti».

- **Usò autorizzato in Italia**
 - Impiego topico su superfici cutanee o mucose e localmente in sedi chirurgiche
 - Infiltrazione intra-tissutale o intraarticolare
 - Materiale da utilizzare in vitro in procedure di laboratorio
- **Quale concentrazione delle piastrine?**
 - Un milione per MICROLITRO