



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II  
POLO DELLE SCIENZE E DELLE TECNOLOGIE PER LA VITA

***LA MEDICINA RIGENERATIVA:  
approccio multidisciplinare***

**Napoli, Sabato 16 aprile 2011**

**Direttore del corso  
prof. Nicola Scarpato**

**Focus sul gel di piastrine**

**TAVOLA ROTONDA SUGLI ASPETTI  
LEGISLATIVI**

# **Ministero della Salute (5 settembre 2002), avente per oggetto: "Metodologia PRP**

## **(Plasma ricco di piastrine)"**

- **la produzione di emocomponenti omologhi ed autologhi, la separazione con mezzi fisici semplici e la loro assegnazione sono riconducibili ad attività consolidate delle strutture trasfusionali. La materia appartiene alla medicina trasfusionale, anche in caso di diversa via di somministrazione, non già trasfusionale, ma locale;**
- **gli emocomponenti devono essere preparati seguendo i principi della Good Manufacturing Practice (GMP) a prescindere dall'uso al quale sono destinati e ogni preparazione deve essere sottoposta a controllo di qualità, per poter dichiarare la qualità dei prodotti forniti (Raccomandazione R(95) 15 del Consiglio d'Europa, VIII Ed. 2001 "Preparazione, uso ed assicurazione di qualità dei componenti del sangue"**

# Legge 21 ottobre 2005, n. 219

## Decreto 3 marzo 2005

- "Il gel piastrinico è un emocomponente per uso topico, di origine autologa od allogenica, ottenuto dall'aggregazione di un concentrato piastrinico messo a contatto con calcio e fattori pro aggreganti biologici (trombina) o farmacologica. Nel corso del processo di formazione del coagulo le piastrine liberano i fattori contenuti negli alpha granuli. L'uso topico del preparato, favorito dalle sue caratteristiche di plasticità e modellabilità alla sede di applicazione, favorisce ed accelera la riparazione tissutale sia cutanea sia ossea. Trova il maggior impiego nella chirurgia maxillo-facciale, ortopedica e nella cura delle ulcere torpide cutanee.
- Il preparato può essere ottenuto da sangue intero da predeposito o da donazione allogenica per frazionamento, con o senza reinfusione delle emazie, o da piastrinoaferesi autologa o allogenica.
- Tutto il processo deve avvenire garantendo l'asepsi. Dopo la preparazione va utilizzato il più rapidamente possibile, oppure congelato secondo tempi e modalità analoghi a quelli del PFC. In caso di origine allogenica devono essere eseguiti gli esami obbligatori per la validazione biologica."

## Gel piastrinico: impiego clinico

- Il gel piastrinico è passato, di recente, dall'impiego topico in senso stretto a somministrazioni iniettive ed a combinazioni con materiali di supporto e/o cellule del sangue periferico, midollare e tessuti.
- Le finalità di utilizzo non sono sempre basate sull'evidenza clinica e sull'efficacia terapeutica, in quanto spesso non sostenute da trial controllati; d'altra parte le modalità di preparazione e di miscela di vari componenti non sono chiaramente riconducibili alle regole che la normativa vigente impone.

## Livelli di Evidenza per le Linee-Guida

<b>I</b>	Evidenza da meta-analisi di studi controllati, multipli, ben disegnati. Trial randomizzati con pochi falsi-positivi e falsi-negativi
<b>II</b>	Evidenza da meta-analisi di almeno uno studio sperimentale controllato. Trial randomizzati con pochi falsi-positivi e falsi-negativi
<b>III</b>	Evidenza da studi ben disegnati quasi-sperimentali (non-randomizzati, singolo gruppo controllato, serie caso-controllo, ecc.)
<b>IV</b>	Evidenza da studi non-sperimentali (casi, studi comparativi e descrittivi, ecc.)
<b>V</b>	Evidenza da case reports ed esempi clinici

## Gradi di Evidenza per le Linee-Guida

<b>A</b>	Evidenza di uno studio di tipo I o studi multipli di tipo II, III, IV
<b>B</b>	Evidenza di studi multipli di tipo II, III, IV, con risultati rilevanti
<b>C</b>	Evidenza di studi multipli di tipo II, III, IV, con risultati non consistenti
<b>D</b>	Piccola, non sistematica evidenza empirica

## Responsabilità nell'utilizzo

L'impiego di fattori di crescita piastrinici è legittimato dalla legge 219/2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali (che definisce gli aspetti organizzativi del sistema trasfusionale) e dal D.Lgs. 261/2007 (che stabilisce norme di qualità e sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti). Quest'ultimo Decreto stabilisce che le attività relative alla raccolta ed al controllo del sangue umano e degli emocomponenti, a qualunque uso siano destinati, sono effettuate unicamente dai servizi trasfusionali e che la lavorazione degli emocomponenti è di competenza del servizio.

E' legittima la processazione remota degli emocomponenti per uso topico, che rimane tuttavia sotto il controllo del servizio trasfusionale.

La nota AREU Lombardia del 24 febbraio 2009 "Produzione e utilizzo di emocomponenti per uso topico" si colloca in questa direzione ed è rinforzata dalla successiva trasmissione ai Direttori generali della bozza di convenzione quadro per la produzione di emocomponenti ad uso topico e degli allegati pertinenti.

# Produzione ed utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale (topico)

- La normativa vigente individua nella responsabilità dei SIMT la produzione, la conservazione e la distribuzione della colla di fibrina, come pure del gel di piastrine, autologhe o omologhe, derivate da sangue umano.
- Tale responsabilità è definita indipendentemente dal volume di sangue prelevato e processato per produrre un emocomponente ad uso topico e la denominazione "Fattori di crescita piastrinici" non identifica un prodotto diverso dal gel piastrinico.
- Qualora le Strutture sanitarie non sede di SIMT siano interessate all'utilizzo di questi prodotti, le procedure di raccolta, processazione e controllo delle attività di cui all'oggetto, dovranno essere definite nell'ambito di accordi formali con una Struttura sanitaria sede di SIMT, d'intesa con il DMTE di riferimento. Ove la responsabilità finale del processo non rimanesse in capo ad un SIMT, l'impiego degli emocomponenti di cui sopra si collocherebbe al di fuori della vigente normativa nazionale e comunitaria in materia.

## **E' possibile decentrare la produzione di emocomponenti ad uso topico**

- **presso Strutture Sanitarie pubbliche o private non dotate di Servizio Trasfusionale, a condizione che:**
  - **si stabilisca tra la Struttura Sanitaria ed il Servizio Trasfusionale un rapporto collaborativo formalizzato in una convenzione conforme a quanto previsto dal D.M. 1 settembre 1995**
  - **tale produzione avvenga nell'ambito di protocolli operativi e con modalità conformi alle normative vigenti ed approvati dai Servizi Trasfusionali territorialmente competenti, che sono tenuti ad esercitare attività di controllo.**

## DECRETO 1° settembre 1995

### Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche

- Le regioni, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono tenute ad individuare le strutture pubbliche e private dotate di frigoemoteca e i servizi di immunoematologia e trasfusione o i centri trasfusionali di riferimento. Per le case di cura private che, ai sensi del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 27 giugno 1986, sono dotate di frigoemoteca, **le attività trasfusionali debbono essere regolate da apposita convenzione** con l'azienda sanitaria presso cui insiste la struttura trasfusionale pubblica territorialmente competente, conforme allo schema-tipo allegato al presente decreto

## **Come si configurano gli ambulatori privati rispetto al DM 1° settembre 2005?**

- **Ai sensi del DM 1° settembre 1995, si configurano come strutture private con le quali è possibile stabilire anche rapporti convenzionali**

## **Come si configura l'uso iniettivo e non strettamente topico?**

- **Il testo del DM 3 marzo 2005 non definisce le modalità di utilizzo**
- **I fattori di crescita rilasciati dalla piastrine possiedono le seguenti caratteristiche:**
  - **promuovono la rigenerazione tissutale, amplificando ed accelerando processi che si manifestano naturalmente nel paziente, ma non sono in grado di indurre di per sé la rigenerazione tissutale.**
  - **sono prodotti del sangue e come tali non sono definibili come farmaci in senso stretto.**
  - **non sono prodotti medicinali per terapie avanzate**

**Come si configura l'impiego per indicazioni non sostenute da evidenze scientifiche, da trial clinici, ecc. ?**

- **E' rilevante l'esame della letteratura**

(dati raccolti da R. Cairoli e L. Salvaneschi)

# Chirurgia ortopedica

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
No positive effect of autologous platelet gel after total knee arthroplasty.	Peerboomsc JC, et al. Acta Orthop. 2009 Oct;80(5):557-62	double-blind RCT	102	Differences in wound healing, knee function, reduction of blood loss and use of analgesics.	no
<b>Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: A standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus</b>	L. Savarino, et al. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 76B: 364– 372, 2006	RCT	10	Effect on bone regeneration by adding PG to lyophilized bone chips used for orthopedic applications.	No conclusions. Necessary to increase the number of cases, and to perform a statistical correlation.
<b>Enhanced Tibial Osteotomy Healing with Use of Bone Grafts Supplemented with Platelet Gel or Platelet Gel and Bone Marrow Stromal Cells</b>	D. Dallari, et al The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 2007 ;89:2413-2420	RCT ( 3 arms)	33	To compare the early osteogenetic potential of lyophilized bone chips alone (Group A: 11 pt), vs chips supplemented with platelet gel or with platelet gel and bone marrow stromal cells (Group B: 12 pt) , 10 patients,controls (Group C). 	A-B better than C

# Chirurgia ortopedica

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
Autologous platelet gel and platelet-poor plasma reduce pain with total shoulder arthroplasty	Zavadil DP, et al. J Extra Corpor Technol. 2007 Sep;39(3):177-82	RTC	40	To examine the effects of APG and PPP treatment vs CTRL on TSA pts postoperatively	Non significatività statistica. The treatment group was discharged almost 9 hours earlier than the control group.
Effect of autologous platelet gel on early and late graft fusion in anterior cervical spine surgery	Feiz-Errfan I, et al J Neurosurg Spine. 2007 Nov;7(5):496-502	double-blind RCT	50	To compare the outcomes in patients treated with and without the platelet gel	No. Platelet concentrate had no consistent effect in promoting early fusion in cervical disc disease in patients who required extensive bone removal.
Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a reduced incidence of arthrofibrosis.	Everts PA, et al Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007 Jul;15(7):888-94	Observ	85+ 80	To study the range of motion and probably decrease the incidence of arthrofibrosis up to 5 months after surgery. 	Yes. Future randomized controlled studies are warranted to elucidate the effect of PG and fibrin sealant in orthopaedic surgical procedures.

# Chirurgia ortopedica

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation.	Mariconda M, et al J Orthop Trauma. 2008 May-Jun;22(5):342-5	Observ (retrospective CTRLs)	20 + 20	To compare the time to healing of long bone nonunions treated by external fixators with or without PG.	No. Failed to show the clinical usefulness of isolated percutaneous PG supplementation in long bone nonunions treated by external fixation
The Use of Autologous Platelet Gel in Toenail Surgery: A Within-Patient Clinical Trial	A Cordoba-Fernandez, et al. The Journal of Foot & Ankle Surgery 49 (2010) 385–389	Blind RCT (within pts)	35	To assess whether the topical application of APG during bilateral ingrown hallux nail surgery would reduce the recovery time compared with standard care	No. The study do not support the use of APG as a method to decrease recovery time and postoperative pain after bilateral ingrown hallux nail.
Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors	Radice F, et al Arthroscopy. 2010 Jan;26(1):50-7.	Prospective single- blinded study	50	whether the use of platelet-rich plasma gel (PRPG) affects magnetic resonance imaging (MRI) findings in the anterior cruciate ligament (ACL) graft during the first year after reconstruction	a time shortening of 48% with respect to ACL reconstruction without PRPG 

# Cardiochirurgia – Chirurgia - Oculistica

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
<b>Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery</b>	Gunaydin S. et al Perfusion. 2008 May;23(3):179-86	RCT	6 4	Clinical efficacy of autologous platelet gel (APG) vs gelatine (CONT).	APG better than CONT
	<b>Reference</b>	<b>Study design</b>	<b>n°</b>	<b>Aim</b>	<b>Efficacy/Conclusions</b>
<b>Tension-free primary closure with autologous platelet gel versus Vivostat- for the definitive treatment of chronic sacrococcygeal pilonidal disease</b>	Gipponi M, et al In Vivo - Aug;24(4):583-9	RCT	1 0 0	Random application of in house autologous platelet gel or produced by means of Vivostat- in order to assess whether a standardized product had an impact on the wound healing process.	Vivostat better than in house APG
	<b>Reference</b>	<b>Study design</b>	<b>n°</b>	<b>Aim</b>	<b>Efficacy/Conclusions</b>
<b>Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery</b>	Vick VL, et al Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006 Mar-Apr;22(2):102-4	RCT	3 3	To evaluate postoperative wound healing when PRP is used in blepharoplasty surgery	No statistical significance

# Chirurgia oro-faringea

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy Conclusions
Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk.	Giuffrè G et al. Minerva Stomatol. 2006 Nov-Dec;55(11-12):599-609.	RCT (?)	208	Test the usefulness of the autologous platelet gel in order to control haemostasis. Random into 4 groups (A, B, C, D) of 52 patients each. (PRP) and suture, group A; PRP, haemostatic sponges and suture, group B; Haemostatic sponges, suture and compression (gauzes soaked in tranexamic acid), group C. Group D, patients underwent surgical operation, before which the dicumarol therapy had been suspended and replaced by heparin/calcium	No conclusions. No statistical analysis
Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation: a systematic review	Junge RE, et al. J Clin Periodontol. 2008 Sep;35(8 Suppl):255-81	RCT	40	To compare connective tissue graft (CTG) + PRP with CTG alone in the treatment of gingival recession.	No. Failed to reach a statistical value in favour of CTG or a CTG-PRP combination were found.

# Chirurgia plastica

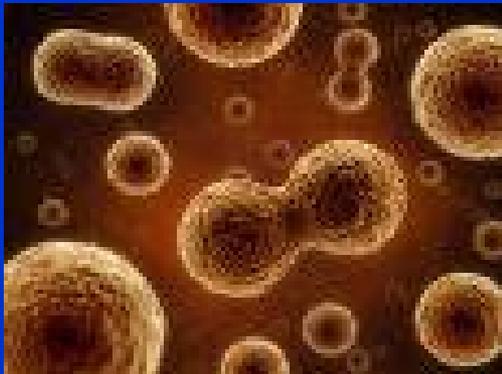
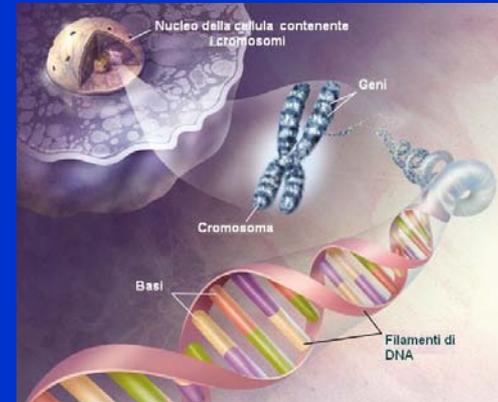
	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
Allogenic platelet gel in the treatment of pressure sores: a pilot study	Scevola S, et al. Int Wound J 2010; 7:184-190	RCT	16	To study the effects of platelet gel on chronic ulcers. 16 ulcers were randomized	No. No statistically significant difference in volume reduction between the two groups. Yes. A statistically significant difference could be demonstrated in the onset time of granulation in the wounds treated with PG.
A controlled study of the use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers	Saldamacchia G, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis (2004) 14:395-396	Observational	14	Autologous platelet gel application in addition to standard care.	No conclusions
Completely autologous platelet gel in breast reduction surgery: a blinded, randomized, controlled trial.	Anzarut A, et al Plast Reconstr Surg. 2007 Apr 1;119(4):1159-66.	double-blind RCT	111	Difference in wound drainage over 24 hours. Secondary outcomes: Subjective and objective assessments of pain and wound healing.	no

# Chirurgia estetica

	Reference	Study design	n°	Aim	Efficacy/Conclusions
The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery	Man D et al. Plast Reconstr Surg. 2001 Jan; 107(1):229-37	Observ	20	To evaluate the effectiveness in stopping capillary bleeding	no no conclusions

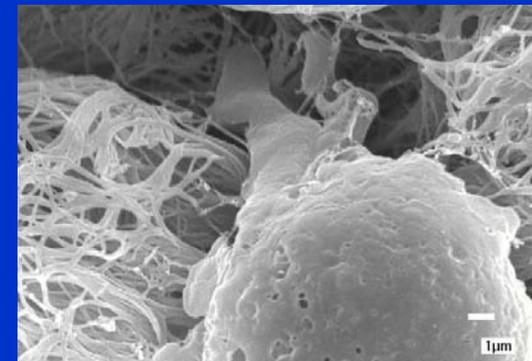
# TERAPIE AVANZATE

## Medicinali per Terapia Genica



## Medicinali per Terapia Cellulare

## Medicinali per Ingegneria dei Tessuti



# INQUADRAMENTO REGOLATORIO

Dir.2001/83/EC Annex 1, parte IV dà una definizione di CTMP (Cell Therapy Medicinal Product) e GTMP (Gene Therapy Medicinal Product) e li inserisce nella cornice generale dei farmaci biotecnologici

- sperimentazione clinica (autorizzazione scritta) (Dir.2001/20/EC)
- autorizzazione europea al commercio (Reg. 726/2004)
- GLP, GMP, GCP
- farmacovigilanza
- Farmacopea Europea

Regole specifiche per Terapia Genica:

- quelle relative ai MOGM (Dir.1998/81/EC) e OGM (Dir.2001/18/EC)

# **REGOLAMENTO EUROPEO PER LE TERAPIE AVANZATE**

Regulation (EC) N. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/ EC and Regulation (EC) n. 726/2004

**In vigore dal 30 Dicembre 2008 in tutti i  
paesi europei**

# COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPY- CAT

Nuovo Comitato dell'EMA, specifico per ATMP

1 membro+1 sostituto per ciascuno Stato, 2 per organizzazioni dei medici (ESCGT,EGBMT), 2 per organizzazioni dei pazienti (Eurordis, European Genetic Alliances' Network)

La composizione finale assicura una appropriata copertura di tutte le aree scientifiche riguardanti le Terapie Avanzate

Nomina per 3 anni + 3 anni

Presidente: Christian Schneider (Germania)

Vice-Presidente: Paula Salmikangas (Finlandia)

Composizione e contatti si trovano sul sito web dell'EMA

# NUOVO ANNEX 1 PARTE IV, DIR. 2009/120/EC

## Definizione di Medicinale Per Terapia Cellulare

*Somatic cell therapy medicinal product means a biological medicinal product which has the following characteristics:*

- (a) contains or consists of cells or tissues that have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been altered, or of cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor, and*
- (b) is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to treating, preventing or diagnosing a disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues.*

# EU REGULATION 1394/2007

art. 2, point 1b:

"tissue engineered product means a product that:

-contains or consists of engineered cells or tissue,  
and

-is presented as having properties for, or is used in  
or administered to human beings with a view to  
regenerating, repairing or replacing a human  
tissue"

A TEP "may contain cells or tissue of human or  
animal origin, or both. The cells and tissue may be  
viable or non-viable. It may also contain additional  
substances, such as cellular products, bio-  
molecules, bio-materials, chemical substances,  
scaffold or matrices"

## ART. 2, COMMA 1 EU REG. 1394/2007

cells or tissues shall be considered engineered if they fulfil at least one of the following conditions:

they have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been achieved; manipulations listed in Annex 1 are not considered substantial

they are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor

# EU REGULATION 1394/2007

## Annex 1

### manipulations not considered substantial:

cutting, grinding, shaping, centrifugation, soaking in antimicrobial or antibiotic solution, sterilization, irradiation, cell separation, cell concentration, cell purification, filtering, lyophilisation, freezing, cryopreservation, vetrification

# ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product) E TRAPIANTI

Direttive su cellule e tessuti (2004/23/EC, 2006/17/EC, 2006/86/EC) sono applicabili solo a donazione, approvvigionamento e controllo del materiale di partenza (es. cellule o tessuti da cui si produce l'ATMP): **Reg. 1394/2007 art.3**

Le banche di cellule sono perciò fuori dal Reg. 1394/2007, a meno che siano "magazzino" per materiale di partenza/prodotto intermedio/prodotto finito di ATMP, nel qual caso devono essere parte della *cell factory* in GMP

# CAT SCIENTIFIC RECOMMENDATION ON CLASSIFICATION

Autologous bone marrow-derived progenitor cells  
Intended for treatment of patients with failed left ventricular recovery despite successful reperfusion therapy post acute myocardial infarction, chronic ischemic heart disease, peripheral vascular diseases and Buerger disease

Tissue engineered product 04/10/2010

(Uso non omologo)

# CAT SCIENTIFIC RECOMMENDATION ON CLASSIFICATION

Umbilical cord blood cells expanded ex vivo using  
allogeneic mesenchymal precursor cells

Intended for treatment of diseases in hematology-  
oncology therapeutic area

Tissue engineered product 05/08/2010

(cellule espanse= manipolazione non minima)

# **CAT SCIENTIFIC RECOMMENDATION ON CLASSIFICATION**

**Fresh and freeze - dried thrombocytes  
isolated from autologous or allogeneic  
blood**

**Intended for wound healing in orthopedic  
and dental surgery**

**Not an advanced therapy medicinal product  
13/11/2009**

**(uso omologo e manipolazione minima)**