



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Presidente: Prof. Franco Locatelli

Sezione II

Presidente: Prof.ssa Silvia Giordano

Segretario tecnico: dr.ssa Bianca Maria Polizzi

“Trapianti sperimentali”

Coordinatore: Prof. Camillo Ricordi

Co-coordinatore: dr.ssa Letizia Lombardini

INDICE

- 1. PREMESSA**
- 2. OBIETTIVI DEL DOCUMENTO.....**
- 3. RICOGNIZIONE DEI PRODOTTI E DELLE PROCEDURE DI PREPARAZIONE DI PRODOTTI A BASE DI SOSTANZE BIOLOGICHE DI ORIGINE UMANA (SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN - SoHO) NELL' ATTIVITÀ CORRENTE**
- 4. ISTITUZIONE DI UNA COMMISSIONE PERMANENTE MULTIDISCIPLINARE PER LA VALUTAZIONE DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI A BASE DI SoHO**
- 5. DEFINIZIONE DEI CRITERI E DEL PERCORSO DA APPLICARE IN CASO DI TRAPIANTO SPERIMENTALE A BASE DI SoHO**
 - 5.1. Definizione dei criteri per cui un protocollo che utilizza prodotti di origine umana debba essere considerato “sperimentale”.
 - 5.2. Definizione dei criteri per i quali un protocollo di trapianto sperimentale, già sottoposto al CSS, possa essere approvato solo dalla autorità competente (CNT).
 - 5.3. Definizione di un percorso per la gestione di protocolli di trapianto sperimentale, comprensivo dei criteri per i quali un protocollo sperimentale può diventare “terapia consolidata”.
- 6. Allegato 1**
Scheda di Ricognizione dei trattamenti costituiti da cellule e tessuti proposta
- 7. Allegato 2**
Flow-chart
- 8. Allegato 3**
Schema di protocollo da sottoporre alla Commissione permanente multidisciplinare
- 9. Allegato 4**
- 10. BIBLIOGRAFIA.....**
- 11. GRUPPO DI LAVORO SEZIONE II CSS.....**

1. PREMESSA

Il trapianto di organi, tessuti e cellule (sostanze biologiche di origine umana - Substances of Human Origin, *SoHO*) rappresenta una terapia ormai consolidata, che permette di curare efficacemente persone affette da gravi malattie per le quali non sono disponibili altre terapie e la cui qualità di vita può essere fortemente compromessa. Il trapianto è possibile solo grazie alla disponibilità di organi, tessuti e cellule, generalmente prelevati da donatori volontari anche se, in alcuni casi, è possibile utilizzare cellule prelevate dal paziente stesso. L'attività di donazione e trapianto è disciplinata da norme ⁽¹⁻³⁾, alcune delle quali derivanti da Direttive Europee ⁽⁴⁻⁶⁾, che definiscono le "regole" da rispettare al fine di garantire da un lato un'elevata qualità e sicurezza di tali prodotti e dall'altro l'equità di accesso alle cure per tutti i cittadini.

Oltre ai trapianti cosiddetti "consolidati", l'evoluzione tecnologica e le nuove conoscenze scientifiche, al fine di rispondere alla necessità di identificare "nuove" terapie per alcune patologie, hanno portato negli ultimi anni allo sviluppo di procedure trapiantologiche innovative o "sperimentali". Le norme vigenti in ambito trapiantologico ⁽⁷⁾ consentono questo tipo di attività e prevedono che protocolli sperimentali siano sottoposti all'approvazione del Centro Nazionale Trapianti (CNT), previa acquisizione del parere positivo da parte del Comitato Etico locale e del Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

Lo sviluppo di questi protocolli di trapianto innovativi, basati soprattutto sull'utilizzo di tessuti e cellule e finalizzati ad indurre la riparazione/sostituzione del tessuto danneggiato o a ripristinare le funzioni perse, quali ad esempio l'utilizzo di cellule staminali derivate da midollo osseo o da tessuto adiposo per applicazioni in chirurgia ortopedica, vascolare, plastica etc., ha avuto un aumento quasi esponenziale con applicazioni diffuse a livello clinico, talvolta non del tutto in linea con le indicazioni previste dalle buone pratiche cliniche o con l'iter di approvazione sopra descritto, con potenziale impatto sulla sicurezza dei pazienti.

Da tutto ciò nasce, da una parte, la necessità di definire i criteri per stabilire quando protocolli terapeutici, basati sull'utilizzo di cellule e tessuti, debbano essere considerati talmente innovativi da essere ritenuti sperimentali e quindi debbano seguire un iter di approvazione e, dall'altra, la necessità di valutare la reale diffusione e applicazione di tali trattamenti presso strutture sanitarie.

Altro aspetto che in questi anni ha focalizzato l'attenzione sia dei professionisti che delle autorità competenti riguarda il rapido sviluppo della cosiddetta medicina rigenerativa/riparativa, che si avvale delle proprietà funzionali delle cellule e dei tessuti, grazie anche alla disponibilità di "medical devices" che consentono la selezione di cellule o prodotti cellulari di origine umana, autologa e allogenica, capaci di intervenire nel rinnovamento e nella riparazione del danno tissutale. In questi casi si pone il problema di inquadrare questa tipologia di trattamenti in ambito trapiantologico e, come tali, disciplinati dalle normative sopra riportate, oppure come medicinali per terapie avanzate, i cui riferimenti normativi sono da ricercare in ambito farmaceutico ⁽⁸⁾. Una guida per differenziare un trapianto da una terapia cellulare avanzata è da ricercare nel

Regolamento (CE) n. 1394/2007⁽⁹⁾, che stabilisce che cellule e tessuti siano considerati prodotti di terapia cellulare avanzata (TA) quando soggetti a rilevante manipolazione o utilizzati con differenti funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore (uso non omologo). Questa distinzione non pone molti dubbi per quanto riguarda la tipologia di manipolazione (minima o estensiva), ma possono permanere dubbi sulla definizione dell'uso non omologo del prodotto, soprattutto nei casi in cui non è così evidente la differenza di funzione esercitata fisiologicamente nella sede di prelievo rispetto a quella esercitata nella sede di impianto o laddove, in presenza di un prodotto costituito da più di una popolazione cellulare, non sia chiaro quale sia componente da cui dipende l'azione terapeutica ("*prodotti borderline*"). La problematica di inquadramento sorge anche nel momento in cui cellule e tessuti vengono utilizzati in combinazione con altri prodotti biologici, quali sangue ed emocomponenti, o con dispositivi medici e/o con biomateriali, per i quali esistono specifiche normative di riferimento⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

Queste criticità sono state sollevate anche a livello europeo ma, purtroppo, le direttive europee in ambito di sangue, cellule e tessuti, necessitano di aggiornamento in quanto attualmente insufficienti a regolamentare questo settore della medicina. In assenza di una specifica regolamentazione di matrice europea, le Competent Authorities degli Stati Membri hanno sollevato la necessità della istituzione di un "*Board*" che possa svolgere le opportune valutazioni sui prodotti cosiddetti "*borderline*", analogamente all'attività che attualmente svolge il Committee for Advanced Therapies (CAT) dell'European Medicines Agency (EMA). In attesa della definizione del suddetto *Board* e del completamento della revisione delle direttive europee in materia di sangue, cellule e tessuti, che la Commissione Europea sta coordinando, sarebbe auspicabile l'istituzione, a livello nazionale, di un organismo di valutazione per la gestione dei protocolli terapeutici a base di sostanze biologiche di origine umana.

2. OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Alla luce delle considerazioni riportate nella premessa, il CSS ha ritenuto opportuno creare un gruppo di lavoro interdisciplinare per definire la gestione di protocolli terapeutici che impiegano sostanze biologiche di origine umana (*Substances of Human Origin - SoHO*).

Di seguito sono riportati gli obiettivi specifici del gruppo di lavoro:

1. ricognizione dei prodotti e delle procedure di preparazione a base di *SoHO* applicati oggi in Italia;
2. istituzione di una Commissione Permanente Multidisciplinare per la valutazione dei protocolli terapeutici a base di *SoHO*;
3. definizione del percorso e dei criteri da applicare in caso di trapianto sperimentale a base di *SoHO*. In particolare, per quanto riguarda la definizione di:

- a) criteri per cui un protocollo che utilizza prodotti di origine umana debba essere considerato “sperimentale” e quindi debba essere sottoposto al parere del CSS, ai sensi del punto G) dell’Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 14 febbraio 2002 ⁽⁷⁾;
- b) criteri per i quali un protocollo sul quale il CSS abbia già espresso un parere, qualora la richiesta di approvazione sia presentata da parte di una differente struttura sanitaria, debba essere nuovamente valutato o possa essere approvato con procedura semplificata da parte dell’autorità nazionale competente (CNT);
- c) criteri per i quali un prodotto al termine della sperimentazione possa essere considerato “terapia consolidata” e quindi applicabile come opzione terapeutica erogata nell’ambito delle prestazioni garantite dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

3. RICOGNIZIONE DEI PRODOTTI E DELLE PROCEDURE DI PREPARAZIONE DI PRODOTTI A BASE DI SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN (SoHO) NELL’ATTIVITÀ CORRENTE

In questi ultimi anni si è assistito allo sviluppo di numerosi protocolli terapeutici innovativi basati sull’utilizzo di cellule e tessuti allo scopo di riparare/sostituire un tessuto danneggiato o di ripristinare funzioni perdute. Attualmente la reale numerosità di tali trattamenti non è nota, così come non sono note le indicazioni cliniche per le quali tali prodotti sono applicati.

Pertanto, allo scopo di conoscere la diffusione delle procedure di preparazione di prodotti a base di *SoHO*, nonché le indicazioni cliniche per le quali sono applicati oggi in Italia, si propone la ricognizione, inizialmente presso aziende sanitarie ospedaliere (compresi i policlinici universitari, IRCCS e ospedali classificati), delle seguenti informazioni:

- a) tipologia di tessuti, cellule, altri prodotti biologici (es. tessuto adiposo, midollo osseo, ...) impiegati in protocolli terapeutici specificando la sorgente autologa o allogenica;
- b) sede anatomica e modalità di prelievo, tipologia di intervento per il prelievo (in sedazione, in anestesia, nessuna delle condizioni precedenti);
- c) struttura in cui viene effettuato il prelievo (Ambulatorio, D.H., servizio trasfusionale, Sala Operatoria, altro);
- d) ambiente/struttura in cui sono processati/preparati/manipolati i prodotti biologici (banca tessuti, sala operatoria, reparto, ambulatorio, studio medico, laboratorio diagnostico, altro);

- e) tipologia di lavorazione effettuata (nessuna, taglio, macinazione, sagomatura, centrifugazione, immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche, sterilizzazione, irradiazione, separazione, concentrazione o purificazione cellulare, filtrazione, liofilizzazione, congelamento, crioconservazione, vetrificazione, coltura cellulare, altro);
- f) specificare se utilizzati in combinazione con altri tessuti/cellule o altri prodotti biologici (quali emocomponenti);
- g) specificare se utilizzati in combinazione con dispositivi medici (tipo e classe di appartenenza);
- h) specificare patologie per cui vengono impiegati;
- i) struttura in cui viene effettuata la somministrazione (specificare se questa avviene nella stessa seduta operatoria del prelievo);
- i) modalità di somministrazione/applicazione (endovenosa, intra parenchimale, sottocutanea, infiltrativa-sottomucosa o in cavità, orale, topica, altro – specificare);
- j) sede anatomica dell'applicazione;
- k) anno di inizio del/dei protocolli;
- l) numero di pazienti trattati ad oggi;
- m) disponibilità dati di follow up/esiti clinici;
- n) se il trattamento è inserito in un progetto di ricerca. In caso di risposta affermativa, indicare quale e se esistono risultati pubblicati;
- o) se il trattamento ha avuto un'autorizzazione formale da parte di un Ente (es. Regione, Azienda Sanitaria, Comitato Etico, CSS...). Se risposta affermativa, indicare quale e gli estremi;
- p) se il protocollo è stato finanziato e da quale Ente.

La richiesta di ricognizione sarà inoltrata con apposita Circolare del Ministero della Salute (Direzione generale della Prevenzione sanitaria) agli Assessorati Regionali della Salute e, per conoscenza, al Centro Nazionale Trapianti (CNT), al Centro Nazionale Sangue (CNS), all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza delle Regioni con la richiesta di massima diffusione presso le strutture sanitarie di loro competenza territoriale. La raccolta dei dati avverrà attraverso la compilazione di una scheda (Allegato 1) in modalità informatica su applicativo sviluppato dalla Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica (DGSIS) del Ministero della Salute.

Alcune delle informazioni sopra riportate potrebbero essere utilizzate anche per la realizzazione del "Registro dei Trapianti Sperimentali" di cui al DPCM 3 marzo 2017 concernente "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie"¹⁷, che la stessa norma pone in carico al CNT.

4. ISTITUZIONE DI UNA COMMISSIONE PERMANENTE MULTIDISCIPLINARE PER LA VALUTAZIONE DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI A BASE DI *SoHO*

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 dispone che cellule e tessuti siano considerati prodotti di terapia cellulare avanzata (TA) se soddisfano almeno uno dei seguenti requisiti: a) siano soggetti a rilevante manipolazione, tale da modificarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche e le proprietà strutturali; b) siano utilizzati con differente funzione essenziale nel beneficiario rispetto a quella svolta nel donatore (uso non omologo).

Requisito a)

L'Allegato 1 dello stesso regolamento (CE) 1394/2007 elenca alcune manipolazioni ritenute non sostanziali al fine di classificare un prodotto cellulare come TA (es centrifugazione, separazione, liofilizzazione, congelamento). D'altra parte, sono considerate manipolazioni estensive l'espansione cellulare in coltura, la modifica genetica di cellule, o anche la differenziazione/attivazione con fattori di crescita. Comunque, affinché un prodotto cellulare soddisfi il requisito a) del Regolamento, bisogna sempre considerare se una manipolazione, di per sé sostanziale, ne modifichi o meno le caratteristiche strutturali e funzionali. Ad esempio, la digestione enzimatica di un tessuto come la pelle è considerata manipolazione estensiva se finalizzata alla dissociazione dei contatti intercellulari (isolamento/separazione dei cheratinociti), con conseguente perdita dell'originaria architettura tissutale funzionale e strutturale. Al contrario, se la digestione enzimatica (senza ulteriori manipolazioni) è utilizzata per isolare unità di tessuto funzionalmente intatte (es. isole pancreatiche integre) o in caso di dimostrato mantenimento delle caratteristiche strutturali e funzionali del tessuto originario, questa procedura non è considerata manipolazione rilevante.

Requisito b)

In assenza di manipolazione rilevante, la classificazione di un prodotto cellulare si basa sulla sua funzione essenziale (uso omologo o non omologo). Se l'utilizzo delle cellule/tessuti implica il mantenimento dell'originaria funzione essenziale (uso omologo), la procedura può essere classificata come trapianto. In questa categoria sono presenti, ad esempio, le cellule staminali del midollo osseo o del sangue periferico utilizzate per la ricostituzione del sistema emopoietico o di quello immunitario. La sostituzione di un tessuto o di sue unità funzionali (ad es. la cornea) è sicuramente considerato un utilizzo omologo, in maniera simile al trapianto di un tessuto non manipolato in un altro sito nello stesso ambiente anatomico o istologico (es. sostituzione di tratti di arteria con segmenti di una vena).

Tuttavia, non sempre l'applicazione dei due criteri sopra riportati permette di valutare ed inquadrare da un punto di vista normativo nuovi prodotti a base di cellule e tessuti.

La classificazione di nuovi prodotti è, talvolta, molto complessa sia per la tipologia di cellule e tessuti utilizzati sia perché, a volte, la classificazione richiede competenze trasversali ai settori del farmaco e dei dispositivi medici. Altre volte è difficile inquadrare correttamente il meccanismo d'azione del prodotto e la funzione particolare che svolge a causa della presenza di diverse componenti cellulari. Per i motivi sopra riportati, il Regolamento (CE) 1394/2007 ha previsto l'istituzione a livello europeo di un Comitato per le Terapie Avanzate (denominato CAT - Comitato per le Terapie Avanzate), con competenze multidisciplinari. Obiettivo del CAT è rilasciare pareri non vincolanti per lo Stato membro, in ordine alla qualità, sicurezza, efficacia e alla classificazione del prodotto quale medicinale per terapia avanzata.

Il CAT, in qualità di organo consultivo dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) nel documento "Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products" del 21 maggio 2015¹⁸, riporta un algoritmo da applicare per definire quali procedure rientrino nell'ambito dei trapianti e quali nell'ambito delle terapie avanzate.

Parimenti, potrebbe essere utile istituire, anche a livello nazionale, una Commissione Permanente per adottare un approccio multidisciplinare e complementare nella valutazione di protocolli terapeutici a base di prodotti biologici di origine umana.

La Commissione Permanente Multidisciplinare (di seguito indicata come "Commissione"), di cui si propone l'istituzione, sarà istituita sotto l'egida del CSS ed attivata qualora vi siano dubbi sulla afferenza normativa di un prodotto di origine umana utilizzato nell'ambito di un protocollo clinico sperimentale (Allegato 2).

La Commissione sarà costituita da componenti effettivi, quali rappresentanti della Sezione II del CSS (competenti per materia), delle Direzioni Generali del Ministero della Salute (Direzione generale della Prevenzione sanitaria, Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità e Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico), dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Centro Nazionale Trapianti (CNT), del Centro Nazionale Sangue (CNS) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Possono essere invitati, in base all'ambito clinico di applicazione del protocollo terapeutico, anche rappresentanti di Società scientifiche di settore o esperti di comprovata e documentata qualificazione.

La Commissione sarà nominata dal CSS su proposta della Sezione II ed opererà all'interno della stessa, rimanendo in carica per lo stesso periodo di validità del mandato della Sezione (tre anni). La Commissione avrà una funzione consultiva e sarà attivata dal CSS (Sezione II) su istanza della Direzione generale della Prevenzione sanitaria del Ministero della Salute (Ufficio Trapianti, sangue e emocomponenti) che riceve la richiesta da parte delle Istituzioni centrali ed effettuerà la valutazione del protocollo (Allegato 2).

Nell'ambito della Commissione, che agisce sotto l'egida della Sezione II del CSS, dovrà essere identificato un coordinatore.

Modalità di attivazione della Commissione:

- 1) L'istituzione (Ministero della Salute - Uffici delle Direzione generali della Prevenzione sanitaria, della Ricerca e dell'innovazione in sanità e dei Dispositivi medici e del servizio farmaceutico, CNT, CNS, ISS, AIFA,) che riceve un protocollo che prevede la somministrazione di cellule/tessuti di origine umana, utilizzati singolarmente o combinati tra loro o con altri materiali o con dispositivi medici, e per i quali vi siano dubbi di inquadramento normativo, può chiedere al Ministero (Direzione generale della prevenzione sanitaria - Ufficio trapianti, sangue ed emocomponenti) l'attivazione della Commissione, attraverso la Sezione II del CSS.
- 2) L'attivazione della Commissione avviene attraverso l'invio della documentazione necessaria per la valutazione, che comprende il protocollo secondo il facsimile predisposto (Allegato 3) ed ogni eventuale informazione, pubblicazione ecc. a supporto del protocollo. Sarà predisposto un registro dei protocolli e delle relative risposte. Ad ogni protocollo sarà assegnato un codice alfa numerico costituito da: numero progressivo, anno, istituzione che lo ha presentato (esempio: 1/2021/CNT). Tutti gli anni il contatore del numero progressivo si azzererà.
- 3) Il rappresentante dell'Istituzione che ha ricevuto il protocollo e che fa parte della Commissione, ha il compito di presentare il protocollo. Il coordinatore della Commissione raccoglie le posizioni degli altri membri al fine di formulare il parere di competenza.
- 4) La Commissione si riunisce in base alle richieste pervenute.
- 5) La Commissione, qualora lo ritenesse opportuno, può convocare il responsabile del protocollo - Principal Investigator (PI), chiedere l'integrazione della documentazione inviata o convocare in audizione esperti della materia.
- 6) Il parere della Commissione può essere richiesto nel caso in cui si abbiano dubbi sull'inquadramento del protocollo e sulla sua afferenza normativa (trapianto/terapia cellulare avanzata/dispositivi medici) o nel caso in cui, almeno per quanto riguarda i trapianti, il dubbio sia riferibile alla sperimentabilità del prodotto/procedura di preparazione/indicazione clinica oppure per entrambi i casi sopra riportati.
- 7) Il parere formulato dalla Commissione sarà redatto su modulo appositamente predisposto (Allegato 4). Il parere sarà inviato, per il tramite della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute (Ufficio trapianti, sangue ed emocomponenti), all'Istituzione che ha posto il quesito, la quale, a sua volta, lo trasmetterà al Principal Investigator.
- 8) Annualmente è predisposto un report delle attività svolte da presentare al Ministro.

5. DEFINIZIONE DEI CRITERI E DEL PERCORSO DA APPLICARE IN CASO DI TRAPIANTO SPERIMENTALE A BASE DI *SoHO*

5.1. Definizione dei criteri per cui un protocollo che utilizza prodotti di origine umana debba essere considerato “sperimentale”

La valutazione del livello di innovazione di un protocollo che prevede l'uso di prodotti di origine umana e quindi il suo inquadramento in un ambito sperimentale, si basa, oltre che su una verifica di dati presenti in letteratura, anche su un'analisi dei rischi a cui il ricevente può essere esposto.

Infatti la sperimentaltà di un trattamento terapeutico a base di cellule e tessuti può essere dovuta a:

- a) utilizzo di un nuovo prodotto a base di cellule o di tessuti;
- b) nuova procedura di preparazione di un prodotto a base di cellule o di tessuti;
- c) nuova indicazione clinica.

Tutte e tre le condizioni sopra riportate, da sole o in combinazione tra loro, possono comportare rischi per il ricevente e, pertanto, è necessario che questi vengano identificati e che siano eventualmente introdotte misure che ne minimizzino l'impatto/rischio attraverso la definizione e la realizzazione di un protocollo clinico sperimentale.

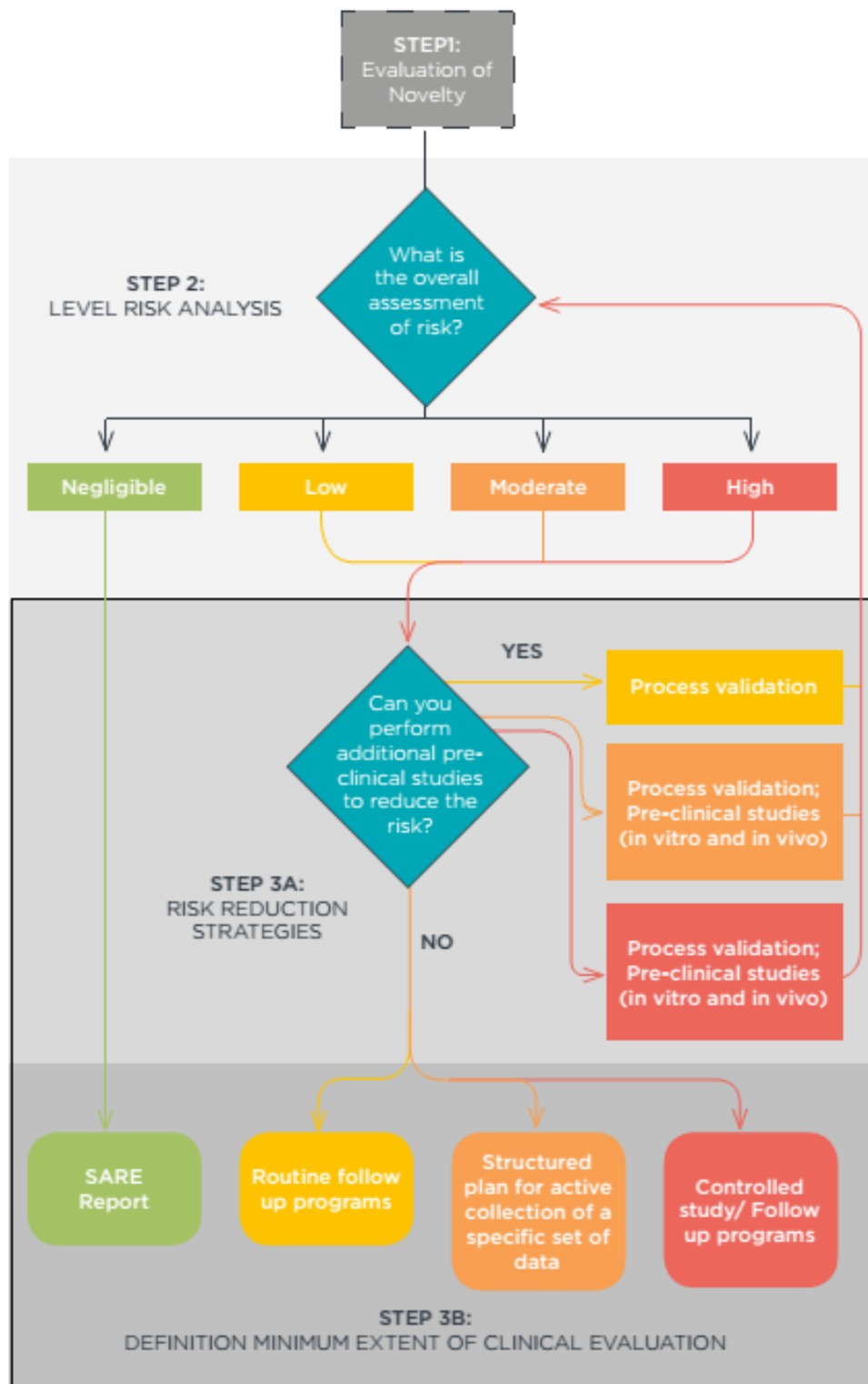
La metodologia e gli strumenti proposti per valutare l'impatto che l'introduzione di uno o più aspetti innovativi possono avere sulla sicurezza, qualità ed efficacia di terapie a base di tessuti e cellule, sono stati definiti nella guida EUROGTP II (Good Practices for evaluating quality, safety and efficacy of novel tissue and cellular therapies and products - <http://goodtissuepractices.eu/>)⁽¹⁹⁾.

L'EUROGTP II è un progetto triennale cofinanziato dal 3° programma sanitario dell'Unione europea, il cui obiettivo è quello di sviluppare un approccio standardizzato per la valutazione dei rischi correlati all'introduzione di prodotti innovativi a base di tessuti e cellule (T&C) e fornire indicazioni sulle procedure di follow-up dei pazienti trattati. L'EuroGTP II ha reso disponibili strumenti pratici, sviluppati tenendo in considerazione i requisiti di qualità e sicurezza dei prodotti biologici di origine umana stabiliti dalle normative comunitarie, per le Autorità Nazionali Competenti (ANC), facilitando le procedure di autorizzazione.

Il processo di valutazione prevede varie fasi (Figura 1):

- 1) riconoscimento del grado di innovazione del prodotto o della sua modalità applicativa o della indicazione clinica per la quale è proposto (SI/NO/NA*);
- 2) analisi del grado di rischio;
- 3) definizione dell'estensione degli studi clinici necessari in base al livello di rischio quantificato.

*NA: Non Applicabile



The risk reduction and determination of the extent of studies required

Figura 1.

Una descrizione approfondita e le modalità di applicazione di tale metodologia sono riportate al seguente link: <http://goodtissuepractices.eu/>.

Per la valutazione dei dati presenti in letteratura, oltre agli strumenti riportati nella guida EUROGTP II (AMSTAR, Sof, ROBIN-S, GRADE, NICE) è possibile l'uso della metodologia della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004 ⁽²⁰⁾, utilizzata in ambito trasfusionale per definire il grado di raccomandazione e di evidenza scientifica delle indicazioni cliniche riportate in letteratura nell'ambito degli emocomponenti per uso non trasfusionale. Anche per l'utilizzo di tali metodologie è auspicabile la disponibilità di un gruppo di lavoro multidisciplinare, come previsto dalla normativa trasfusionale al riguardo. Qualora dalla valutazione, attraverso gli strumenti sopra descritti, emergesse un elevato livello di innovazione e quindi di sperimentabilità del protocollo terapeutico, questo dovrà essere sottoposto al CSS secondo le modalità previste dall'Accordo Stato Regioni del 14 febbraio 2002. Se il processo di valutazione non fosse sufficiente a chiarire il livello di innovazione, sarà possibile attivare la Commissione multidisciplinare.

5.2. Definizione dei criteri per i quali un protocollo di trapianto sperimentale, già sottoposto al CSS, possa essere approvato solo dalla autorità competente (CNT)

Premesso che dovrebbe essere sempre favorito lo sviluppo di protocolli multicentrici, è possibile prevedere una procedura semplificata di approvazione nel caso in cui un protocollo già approvato dal CNT e con parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità, venga sottoposto nuovamente all'attenzione CNT da parte di uno sperimentatore diverso. In tali circostanze, è possibile procedere all'approvazione "diretta" da parte del CNT se dalla valutazione del protocollo, condotta con la metodologia sopra descritta, non emergano rischi aggiuntivi rispetto al protocollo precedentemente approvato.

5.3. Definizione di un percorso per la gestione di protocolli di trapianto sperimentale, comprensivo dei criteri per i quali un protocollo sperimentale può diventare "terapia consolidata"

Al termine della sperimentazione, lo sperimentatore invierà al CNT i risultati del protocollo clinico. È possibile prevedere una valutazione di risultati preliminari attraverso la richiesta di un "*interim report*"; nel caso questo mostri risultati che disattendono gli endpoint attesi, può essere considerata la possibilità di interrompere il protocollo sperimentale, dopo opportuna comunicazione e condivisione con il CSS.

Il CNT invierà al CSS la documentazione relativa all'analisi dei risultati del protocollo sperimentale comprensiva di:

- 1) analisi del raggiungimento degli endpoints, con particolare riguardo a quelli correlati a sicurezza ed efficacia;
- 2) analisi di eventuali eventi/reazioni avverse;
- 3) valutazione della letteratura presente sull'argomento;
- 4) valutazione HTA (se applicabile).

Il CSS, sulla base della documentazione ricevuta, valuterà se il trattamento in oggetto debba essere inquadrato come trattamento consolidato o se esistano ancora margini per considerarlo sperimentale. Il CSS potrà decidere in merito alla interruzione del protocollo, alla richiesta di eventuali modifiche o integrazioni o alla sua prosecuzione finalizzata all'aumento della casistica.

Qualora il protocollo venga considerato consolidato, potrà essere eseguito in strutture pubbliche autorizzate dalle Regioni e dalle Province Autonome, secondo la normativa vigente.

Infine, atteso che i contenuti del presente documento modificano e superano quanto previsto nell'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti e sugli standard minimi di attività di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante *"Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti"* del 14 febbraio 2002, punto G, si propone di sottoporre le nuove procedure previste per i trapianti sperimentali alle valutazioni della Conferenza Stato Regioni, al fine di pervenire alla sostituzione del punto G dell'Accordo sopracitato anche attraverso la definizione di un nuovo Accordo Stato Regioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Legge 1° aprile 1999, n. 91. *"Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti"*.
2. Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191. *"Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"*.
3. Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16. *"Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché' per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani"*.
4. Direttiva 2004/23/Ce del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
5. Direttiva 2006/17/Ce della Commissione dell'8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani.
6. Direttiva 2006/86/Ce della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
7. Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti e sugli standard minimi di attività di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1° aprile 1999, n. 91, recante *"Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti"*, del 14 febbraio 2002.
8. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 *"Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE"*.
9. Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.

10. Legge 21 ottobre 2005, n. 219 *"Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati "*.
11. Decreto 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.
12. 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"*.
13. Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 207. *"Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi "*.
14. Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 208. *"Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali "*.
15. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici.
16. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.
17. Decreto Presidente Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017 *"Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie"*.
18. *Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products*. 21 maggio 2015.
19. Good Practices for evaluating quality, safety and efficacy of novel tissue and cellular therapies and products - <http://goodtissuepractices.eu/>.
20. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Evidence-Based Guidelines Jack Hirsh et al. Chest / 126 / 3 / september, 2004 Supplement 173S.

Ricognizione dei trattamenti costituiti da cellule e tessuti

Tutta la documentazione di riferimento è consultabile sul sito internet del Ministero della Salute.

www.salute.gov.it

Seleziona la regione in cui si trova la struttura:

REGIONE

1. DATI IDENTIFICATIVI DELLA STRUTTURA

- 1.1 Tipologia Struttura Scegliere una delle tre tipologie : Struttura ospedaliera, Policlinico universitario, IRCCS, Ospedali classificati (opzione da menu a tendina)
- 1.2 Nel caso di ambulatorio pubblico indicare se: erno ad azienda ospedaliera, azienda ospedaliera universitaria o IRCCS
- 1.2.1 Azienda sanitaria Scegliere una delle Aziende Sanitarie della regione (opzione da menu a tendina)
- 1.3 Codice struttura Scegliere una delle strutture proposte (opzione da menu a tendina)
- 1.4 N. autorizzazione regionale
- 1.5 Denominazione compilato in automatico
- 1.6 Indirizzo compilato in automatico
- 1.7 Cap compilato in automatico
- 1.8 Comune compilato in automatico
- 1.9 Provincia compilato in automatico
- 1.10 Azienda Sanitaria Locale compilato in automatico

2. DATI DEL RESPONSABILE (compilatore o contact person)

- Il modulo è stato compilato il da:
- 2.1 Nominativo 2.2 Qualifica
- 2.3 Telefono 2.4 Email

3. NOTE

4. DATI RELATIVI AI TRATTAMENTI

4.1 TRATTAMENTI eseguiti presso la struttura

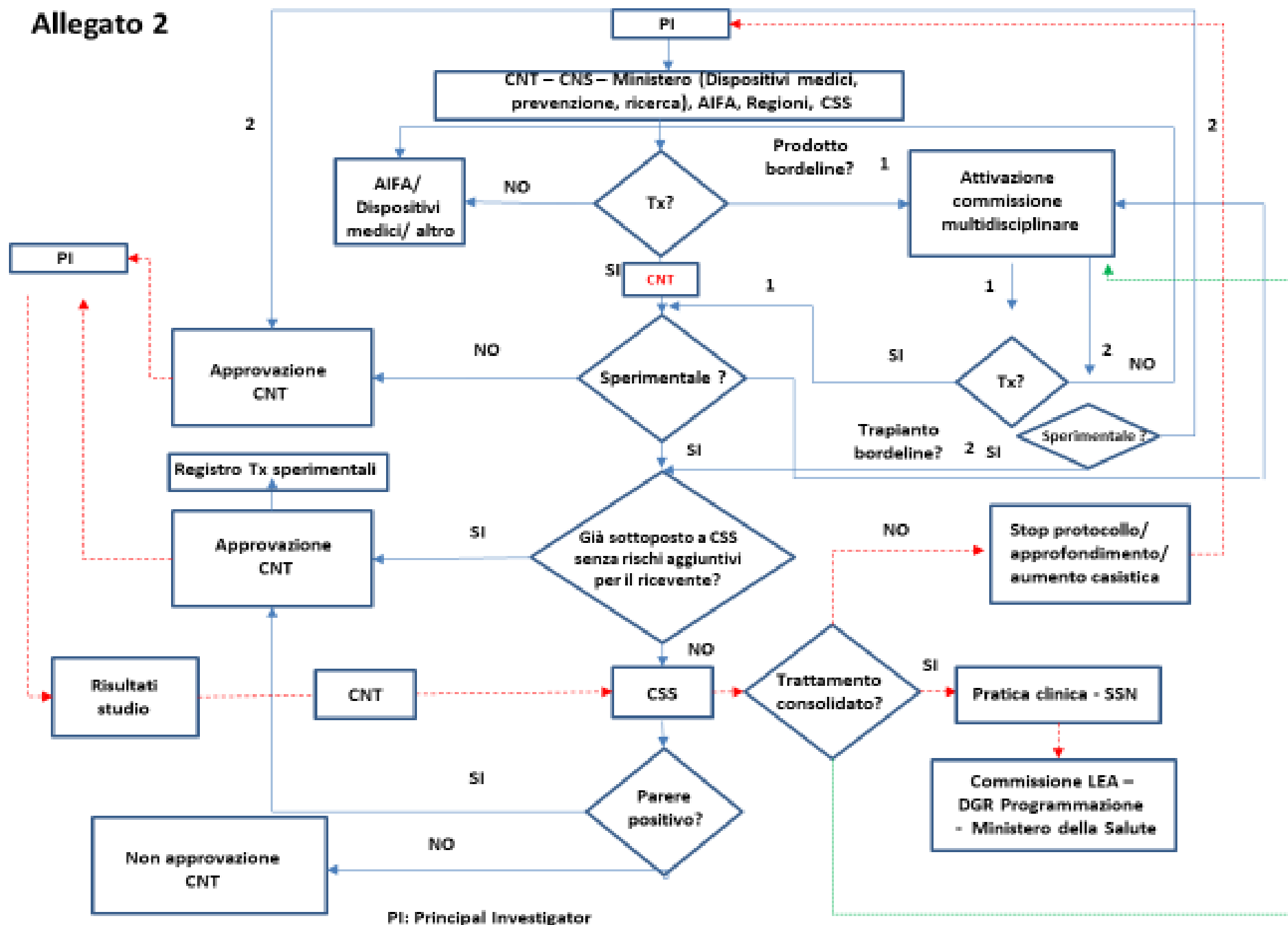
4.2 Indicare i dati a partire dal 1 gennaio 2019

Tipologia di tessuti e cellule utilizzati (opzioni da menu a tendina)	Sede anatomica, modalità di prelievo, e tipologia di anestesia (se)	Struttura di prelievo delle cellule e tessuti (opzioni da menu a tendina)	Struttura/ ambiente di preparazione/processazione/manipolazione	Tipologia di lavorazione effettuata su cellule e tessuti (opzioni da menu a tendina)	Combinazione con dispositivi medici (specificare tipologia e classe)	Combinazione con altri prodotti (opzioni da menu a tendina)	Patologie trattate	Struttura di somministrazione (opzioni da menu a tendina)	Modalità di somministrazione (opzioni da menu a tendina)	Sede anatomica di applicazione	Anno di inizio trattamento	Numero totale pazienti trattati	Eventuali dati di follow up/ esiti clinici	Trattamento autorizzato da: (indicare gli estremi) (opzioni)	Trattamento effettuato nell'ambito di progetti di ricerca e	Finanziamenti ottenuti (specificare)
Possibili opzioni: • tessuto adiposo • midollo osseo • sangue periferico • altro (specificare) Specificare la sorgente: •autologa •allogenica		Possibili opzioni: • ambulatorio • D.H. • sala Operatoria • Servizio Trasfusionale • laboratorio • cell Factory • altro (specificare)	Possibili opzioni: • ambulatorio • banca tessuti • sala Operatoria • servizio Trasfusionale • laboratorio • cell Factory • altro (specificare)	Possibili opzioni: • nessuna • centrifugazione • macinazione • taglio • sagomatura • immersione in soluzioni antibiotiche • sterilizzazione • irradiazione • separazione • concentrazione • purificazione cellulare (specificare) • filtrazione • liofilizzazione • congelamento/scogelamento o crioconservazione • vetrificazione • coltura cellulare (specificare)		Possibili opzioni: • cellule (specificare) • tessuti (specificare) • prodotti biologici (specificare) • altro (specificare)		Possibili opzioni: • ambulatorio • D.H. • sala operatoria (indicare se la somministrazione avviene nella stessa seduta operatoria del prelievo) ServizioTrasfusionale • altro (specificare)	Possibili opzioni: • intra-parenchimale • sottocutanea • infiltrativa (sottomucosa o in cavità) • orale • topico • altro (specificare)					Possibili opzioni: • Ministero/CSS • Regione • Azienda sanitaria • Comitato Etico • AIFA • CNT	Possibili opzioni: • progetto di ricerca (specificare) • pubblicazione dei risultati (autore, anno, rivista)	

1																
2																
3																
4																

5. Ulteriori Annotazioni e segnalazioni:

Allegato 2



Schema di protocollo da sottoporre alla Commissione permanente multidisciplinare

1. Titolo del protocollo e data dell'edizione
2. Parere del Comitato etico
3. Nome, qualifica ed affiliazione, indirizzo e dettagli per i contatti del responsabile clinico del protocollo e degli eventuali altri centri sperimentatori coinvolti, curriculum del principal investigator. Se la sperimentazione è sponsorizzata, indicare nome e indirizzo dello sponsor.
4. Nome e indirizzo del centro che prepara le cellule/tessuti per la somministrazione (laboratorio, cell factory, sala operatoria, ecc.)
5. Introduzione
 - 5.1. Breve riassunto del protocollo
 - 5.2. Razionale del protocollo
 - 5.3. Meccanismo d'azione supposto delle cellule o del tessuto
 - 5.4. Obiettivi e finalità dello studio
 - 5.5. Riassunto dei risultati non clinici e clinici rilevanti a supporto del rationale dello studio e rispettivi riferimenti bibliografici
 - 5.6. Endpoint primari e secondari e loro misurazione durante la sperimentazione
6. Arruolamento dei pazienti
 - 6.1. Numero dei pazienti previsti
 - 6.2. Modelli di consenso informato
7. Descrizione del trattamento (incluso il dosaggio e la via di somministrazione) e di eventuali terapie concomitanti
8. Descrizione del prodotto
 - 8.1. Descrizione e numero delle cellule/tessuto prelevati (autologhi o allogenei), modalità di raccolta e centro di prelievo
 - 8.2. Descrizione del processo di produzione: caratterizzazione delle cellule di partenza, descrizione dei metodi di preparazione del prodotto finale, descrizione del prodotto finale
 - 8.3. Descrizione della confezione e delle etichette
 - 8.4. Scadenza del prodotto
 - 8.5. Specifica, se del caso, delle modalità di conservazione /criopreservazione /scongelo
9. Valutazione della sicurezza e dell'efficacia
 - 9.1. Frequenza delle visite e frequenza/ tipo di analisi per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia
 - 9.2. Durata del periodo di follow up
 - 9.3. Modalità di notifica di eventi e reazioni avverse gravi, grado di gravità delle reazioni e criteri per interrompere l'arruolamento dei pazienti (stopping rules)
10. Analisi statistica
 - 10.1. Descrizione dei metodi statistici ed eventuali analisi intermedie programmate
11. Dichiarazione di conflitti d'interesse
 - 11.1. Indicazione, se del caso, di finanziamenti dello studio da parte di terzi
 - 11.2. Dichiarazione di assenza di interessi con aziende farmaceutiche o altri sponsor.



Ministero della Salute
Consiglio Superiore di Sanità

ALLEGATO 4

**COMMISSIONE PERMANENTE MULTIDISCIPLINARE PER LA VALUTAZIONE DEI
PROTOCOLLI TERAPEUTICI A BASE DI SOHO**

N:

DATA DI RICHIESTA DI ATTIVAZIONE COMMISSIONE:

TITOLO DEL PROTOCOLLO:

.....
.....

RESPONSABILE SCIENTIFICO:

.....
.....

ISTITUZIONE CHE HA ATTIVATO LA COMMISSIONE:

.....
.....
.....

BREVE DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO UTILIZZATO:

.....
.....
.....

INDICAZIONE CLINICA PROPOSTA

.....

.....
.....

CONCLUSIONE DELLA COMMISSIONE

.....
.....
.....
.....

DATA:

FIRMA DEL COORDINATORE DELLA COMMISSIONE:



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Sezione II

Presidente: Prof.ssa Silvia Giordano

Segretario tecnico: Dr.ssa Bianca Maria Polizzi

Gruppo di Lavoro

“Trapianti Sperimentali”

Prof. Camillo Ricordi *Coordinatore GdL - Consigliere Sezione II CSS*

Stacy Joy Goodman Professor of Surgery and Chief, Division of Cellular Transplantation. Distinguished Professor of Medicine. Professor of Biomedical Engineering, Microbiology and Immunology. Director, Diabetes Research Institute and Cell Transplant Center, University of Miami. Fellow, National Academy of Inventors, USA. Member, Italian Supreme Council of Health

Dott.ssa Letizia Lombardini *Co-coordinatore GdL CSS*

Direttore Medico Centro Nazionale Trapianti, Second Opinion Nazionale Malattie Ematologiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dr.ssa Bianca Maria Polizzi *Segretario tecnico GdL*

Coordinatore e Direttore della Struttura tecnica di Segreteria della Sezione I del CSS, Dirigente medico, Ministero della salute

Prof. Franco Locatelli *Presidente del CSS*

Full Professor of Pediatrics, Sapienza, University of Rome. Director Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Prof.ssa Paola Di Giulio *Vice Presidente CSS*

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Prof.ssa Silvia Giordano *Presidente Sezione II*

Full Professor of Histology, University of Torino, Medical School. Director of the Cancer Molecular Biology Laboratory, Institute for Cancer Research and Treatment

Prof. Marco Ferrari *Vice Presidente Sezione II*

Professore Ordinario di malattie Odontostomatologiche. Dipartimento Biotecnologie Mediche. Università degli studi di Siena

Prof. Marco Montorsi *Consigliere Sezione II CSS*

Rettore Humanitas University. Professore di Chirurgia e Responsabile U.O. Chirurgia Generale e Digestiva Dipartimento di Chirurgia Generale, Istituto Clinico Humanitas IRCCS. Presidente Emerito Società Italiana di Chirurgia

Prof. Vito Marco Ranieri *Consigliere Sezione II CSS*

Dept. of Emergency and Intensive Care Medicine, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola. Alma Mater Studiorum University of Bologna)

Dr. Massimo Cardillo *Componente di diritto CSS*

Direttore Generale del Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dr. Vincenzo De Angelis *Componente di diritto CSS*

Direttore Generale del Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dr. Nicola Magrini *Componente di diritto CSS*

Direttore Generale Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Dr.ssa Simonetta Pupella

Direttore Medico Centro Nazionale Sangue, Direttore Area Sanitaria e Sistemi Ispettivi, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dr.ssa Stefania Spinicelli

Segreteria Tecnica Istituzionale della Direzione Generale AIFA

Dr.ssa Maria Rita Tamburrini

Direttore Ufficio 7, Direzione generale della Prevenzione sanitaria, Ministero della Salute

Hanno contribuito alla stesura del documento anche la dr.ssa Raffaella Fazzina e la dr.ssa Anna Maria Littera della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio 7, Ministero della Salute.