



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Verbale n. 51 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione Civile, il giorno 14 aprile 2020

	PRESENTE	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO	X	
Dr Fabio CICILIANO	X	
Dr Alberto ZOLI		X
Dr Giuseppe IPPOLITO	X	
Dr Claudio D'AMARIO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Franco LOCATELLI	X	
Dr Alberto VILLANI	X	
Dr Silvio BRUSAFFERRO	X	
Dr Mauro DIONISIO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Luca RICHELDI	X	
Dr Giuseppe RUOCCO		X
Dr Andrea URBANI	X	
Dr Massimo ANTONELLI	X	
Dr Roberto BERNABEI	X	
Dr Francesco MARAGLINO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Sergio IAVICOLI	X	
Dr Achille IACHINO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Ranieri GUERRA	X	
Dr Walter RICCIARDI	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Nicola SEBASTIANI	X	
Dr. Nicola MAGRINI	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr.ssa Adriana AMMASSARI	IN VIDEOCONFERENZA	

E presente il Sottosegretario di Stato alla Salute Sandra Zampa.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

È presente il Capo di gabinetto del Ministero della Salute Goffredo Zaccardi (in videoconferenza).

È presente il Direttore generale del Centro nazionale sangue Dott. Giancarlo Maria Liumenti (in videoconferenza).

La seduta inizia alle ore 15,15.

Richiesta relativa al Comune di Rocca di Papa (Rm)

Il CTS esamina la richiesta di chiusura del Comune di Rocca di Papa (Rm) a seguito dell'identificazione di 86 casi positivi per SARS-CoV2, identificando il focolaio con degenti ed operatori presso una RSA (allegato). Preso atto delle caratteristiche del Comune interessato, si ritiene appropriata la chiusura e si esprime parere favorevole all'adozione di ulteriori misure restrittive. La puntuale tracciatura dei casi nei ricoverati e negli operatori delle strutture interessate rende necessario, come già noto alla Regione, l'isolamento delle strutture incluso il personale infetto, evitando che questo rientri in comunità.

Per il personale isolato all'interno delle RSA, così come negli altri casi interessanti eventuali altre RSA anche di altre Regioni, deve essere considerato ogni utile supporto concreto alle famiglie degli operatori sanitari isolati, anche – ove richiesto – attraverso il supporto delle Autorità Locali.

Analisi della mitigazione delle misure di contenimento ed impatto sui mezzi di trasporto pubblico

Il CTS analizza in via preliminare l'esigenza di definire linee di indirizzo per la progressiva rimodulazione delle misure di contenimento del contagio per i mezzi di trasporto. Sarà definito in seno al CTS uno specifico gruppo di lavoro per elaborare in tempi brevi i criteri.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Trattamenti con plasma da convalescenti o immunoglobuline iperimmuni

Nell'ambito della gestione terapeutica dei pazienti affetti da COVID-19, fra le varie opzioni esplorate, vi è anche l'uso del plasma ottenuto da soggetti convalescenti. Il CTS, al fine di valutare l'impiego di plasma ottenuto da soggetti convalescenti o d'immunoglobuline iperimmuni da esso ottenute, attraverso processi di lavorazione industriale, procede all'audizione del Direttore Generale di AIFA, della Dottoressa Ammassari di AIFA e del Direttore Generale del Centro Nazionale Sangue che presenta gli aspetti di pertinenza regolatoria e di manifattura delle 2 opzioni sopra riportate (allegato). Sia il CTS, sia i Colleghi audit, convengono sui seguenti punti:

1. I dati ad oggi disponibili, per quanto di un certo interesse, sono stati ottenuti su casistiche limitate di malati e in studi non controllati;
2. Vi è la necessità di definire approcci metodologici ben definiti rispetto al titolo anticorpale per SARS-CoV-2 da impiegare per la selezione dei donatori (i.e. soggetti convalescenti);
3. Si raccomanda fermamente che gli studi tesi a validare l'uso del plasma ottenuto da soggetti convalescenti o d'immunoglobuline iperimmuni da esso ottenute vengano condotti con la metodologia dello studio clinico controllato con un braccio di controllo;
4. Inoltre, il CTS raccomanda che lo studio clinico controllato abbia un end-point clinico robusto e che lo studio venga applicato in una popolazione con caratteristiche cliniche ben definite;
5. IL CTS ribadisce che l'uso del plasma ottenuto da soggetti convalescenti o d'immunoglobuline iperimmuni da esso ottenute può essere considerato al di fuori di un trial clinico in quei pazienti che, in ragione di cause congenite o acquisite, non siano in grado di formare compiutamente una risposta anticorpale a SARS-CoV-2.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Test di sieroprevalenza

Il CTS ha approvato, dopo ampia discussione ed integrazione, la nota con cui il Ministero della Salute procederà a chiedere alla Struttura del Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica di provvedere all'approvvigionamento dei kit diagnostici per l'indagine di sieroprevalenza come da protocollo metodologico approvato nella seduta del CTS del 9 aprile u.s. (verbale n. 49).

Problemi urgenti dell'età evolutiva

Il CTS ritiene di dover affrontare con urgenza 3 problematiche riguardanti la popolazione in età evolutiva, la cui mancata gestione mediante azioni concrete e tempestive può determinare conseguenze gravissime e non recuperabili: "vaccinazioni", "specificità pediatrica", "bambini in casa". Gli argomenti saranno trattati tempestivamente in una delle prossime sedute del CTS.

Pareri

- Il CTS acquisisce i seguenti pareri del GdL "Dispositivi Medici":
 - Il ventilatore [REDACTED] è un ventilatore per ventilazione non invasiva adatto per i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e non a pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiemica. Le caratteristiche tecniche sono compatibili con questa tipologia d'uso.
 - I ventilatori [REDACTED] inseriti nel file pdf nominato "CASIC health Emergency" non sono valutabili, in quanto mancano i requisiti tecnici che consentano una valutazione.
 - Il ventilatore [REDACTED] è un ventilatore da terapia intensiva le cui caratteristiche tecniche riportate in brochure appaiono in larga parte compatibili con i requisiti minimi precedentemente stabiliti, pur

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

presentando alcuni parametri non perfettamente in linea, come ad esempio la PEEP che ha un limite di erogazione non oltre 10 cmH₂O.

- Per i ventilatori [REDACTED] la brochure presentata non riporta i requisiti tecnici necessari per una valutazione.
- Per i ventilatori non invasivi [REDACTED] il fabbricante [REDACTED] è presente in banca dati ma non risulta presente il dispositivo medico (DM). Dal punto di vista amministrativo il DM non è registrato in Italia e quindi parere non favorevole a meno che un legale rappresentante non lo iscriva.
- Per il [REDACTED] il fabbricante [REDACTED] è presente in banca dati Ministero e anche il [REDACTED] ma il certificato caricato in banca dati risulta scaduto nel 2017. Dal punto di vista amministrativo, il DM non è più registrato in Italia e quindi parere non favorevole a meno che un legale rappresentante non aggiorni il certificato.
- Per il [REDACTED] il fabbricante [REDACTED] è presente in banca dati Ministero e anche il DM: parere favorevole per gli aspetti amministrativi.
- Per il [REDACTED] in BD è presente il fabbricante [REDACTED] con una tipologia di pompa proposta infusion pump codice [REDACTED] ma con codice leggermente diverso [REDACTED] il parere è favorevole se viene confermato il tipo.
- Per tutte queste apparecchiature il giudizio è espresso esclusivamente su materiale cartaceo senza possibilità alcuna di valutare le effettive prestazioni su simulatore o su banco tecnico.
- Il CTS acquisisce i seguenti pareri del GdL "Dispositivi di protezione individuale":
 - In relazione alle mascherine " [REDACTED]" che in fase preventiva era state visionate su fotografie del packaging e sulla base di un'etichettatura NIOSH compatibile con prodotto N95 equivalente a FFP2 (allegato), all'esame del prodotto ricevuto sono risultate incongruenti

[Handwritten signatures and initials are visible across the bottom of the page]

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

con tale etichettatura; sarebbero necessarie verifiche presso laboratori qualificati ove non altrimenti sostituibili dal fornitore con prodotti coerenti.

- Si esprime parere positivo in merito al prodotto [REDACTED]
[REDACTED]
- Si esprime parere positivo in merito al prodotto [REDACTED]
[REDACTED]
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su aggiornamento studio clinico denominato [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico compassionevole [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico compassionevole [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su aggiornamento studio clinico compassionevole [REDACTED] di Reggio Emilia (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] – nuova presentazione (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico compassionevole su [REDACTED] (allegato).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] dell'Ospedale San Raffaele di Milano (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] dell'Ospedale Niguarda di Milano (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] dell'Università degli Studi di Bologna (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] dell'Ospedale Sacco di Milano (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico denominato [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] della Clinica Mangiagalli (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] Toscana SUD EST (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su aggiornamento studio clinico [REDACTED] Toscana SUD EST (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] Verona (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] Siena (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] nuova presentazione (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] Padova (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA Padova (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico denominato [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico PRESTO del Policlinico Gemelli di Roma (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] nuova presentazione (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] San Donato Milanese (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] Parma (allegato).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] dell'Università degli Studi di Catanzaro (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico [REDACTED] (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA sull'utilizzo di Eparine a Basso Peso Molecolare (allegato).

Il CTS conclude la seduta alle ore 14,00.

	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO	
Dr Fabio CICILIANO	
Dr Alberto ZOLI	X
Dr Giuseppe IPPOLITO	
Dr Claudio D'AMARIO	
Dr Franco LOCATELLI	
Dr Alberto VILLANI	
Dr Silvio BRUSAFFERO	
Dr Mauro DIONISIO	X
Dr Luca RICHELDI	
Dr Giuseppe RUOCCO	X

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



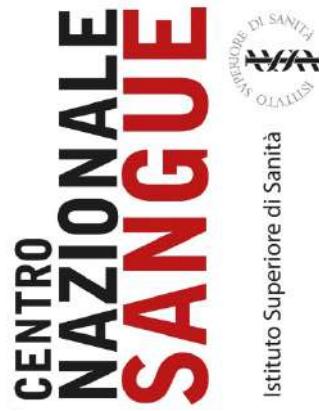
Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Dr Andrea URBANI		
Dr Massimo ANTONELLI		
Dr Roberto BERNABEI		
Dr Francesco MARAGLINO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Sergio IAVICOLI		
Dr Achille IACHINO	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Ranieri GUERRA		
Dr Walter RICCIARDI	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr Nicola SEBASTIANI		
Dr. Nicola MAGRINI	IN VIDEOCONFERENZA	
Dr.ssa Adriana AMMASSARI	IN VIDEOCONFERENZA	

OMISSIS



Trattamento anti SARS-CoV-2 con plasma da convalescente o immunoglobuline specifiche

Dr. Giancarlo M. Liumbruno

Direttore generale Centro nazionale sangue, Roma





Convalescent plasma in COVID-19

Principle:

- Passive antibody therapy, which involves the administration of antibodies against a given agent to a susceptible individual for the purpose of preventing or treating an infectious disease due to that agent.

Mechanism:

- the anticipated mechanism of action by which passive antibody therapy would mediate protection is **viral neutralization**, but also **antibody-dependent cellular cytotoxicity and/or phagocytosis**.

Experiences in the past:

- Historically developed in 1890 as the only means of treating certain infectious diseases prior to the development of antimicrobial therapy in the 1940s
- In the early twentieth century convalescent sera was used to stem outbreaks of viral diseases such as poliomyelitis, measles, mumps and influenza. A retrospective meta-analysis of eight studies on the use of convalescent sera involving 1703 patients during the 1918 H1N1 influenza virus pandemic suggested that those who received serum had lower mortality.





Recent experiences in using convalescent plasma

2009–2010 H1N1 influenza virus pandemic,

- convalescent serum antibody preparations obtained by apheresis were used to treat individuals with severe H1N1 2009 infection requiring intensive care . Serum-treated individuals manifested reduced respiratory viral burden, serum cytokine responses, and mortality.

2013 West African Ebola epidemic,

- A small nonrandomized study in Sierra Leone revealed significantly longer survival for those treated with convalescent whole blood relative to those who received standard treatment

H5N1 and H7N9 avian flu outbreaks

- anecdotal use of convalescent sera was effective, with all patients surviving.

una trasfusione di sangue
Intero equivale
a somministrazione di circa
200-250 mL di plasma



Potential risks



Known risks for all plasma transfusions

- Non-specific and related to administration of human plasma: TTI, TACO, TRALI, ABO incompatibility, hypersensitivity due IgA deficiency, febrile reactions, ...

Theoretical risks for convalescent plasma

- **Antibody-dependent enhancement (ADE)** occurs when non-neutralizing antiviral proteins facilitate virus entry into host cells, leading to increased infectivity in the cells
- **Attenuation (suppression) immune response – antibodies** may prevent disease in a manner that attenuate the immune response, leaving such individuals vulnerable to subsequent reinfection



Instead of conclusion



Human convalescent plasma is an option for prevention and treatment of COVID-19

Potential benefits related to use of convalescent plasma for treatment of COVID-19 outweigh known and theoretical risks related to plasma application

As we are in the midst of a pandemic, and in the absence of any other therapeutic or prophylactic means, it might be essential to begin with the emergency use of convalescent plasma as soon as possible.



CONValescent Plasma for COVID-19

Plasma from recovered COVID-19 patients contains antibodies that fight the virus.

Dating back over 100 years C.P. has been used for polio, spanish flu, SARS. Very minor adverse events!

- shorter hospital stay
- reduced mortality
- lower viral load



to release pressure
on hospitals

odds ratio: 0.20
95% CI: 0.06 - 0.63
 $P < 0.01$

Early evidence from SARS on *

adverse events!

Early evidence from SARS on

- shorter hospital stay
- reduced mortality

odds ratio: 0.10
95% CI: 0.06 - 0.65
 $p < 0.01$

to release pressure on hospitals

The process

COVID-19 patient → recovered, eligible donor (28 days)

for treatment for prophylaxis

Blood Regulation

donation testing distribution transfusion

Pharma Regulation

IF INDUSTRY PROCESSED
2-3 000 donation → 1000s IVIS vials

lower viral load

TRANSFUSION

COVID-19 patient

for treatment for prophylaxis

**Auspicabile:
volumi di
plasma più
contenuti**

1.500-2.000
litri di
plasma

Support from the Commission



European
Commission

- DG DIGIT is working with DG Santé and EBA to support EU wide collection of data on convalescent plasma collection and use
- The database will be hosted by the Commission
- Data will be inserted directly by blood establishments
- Ideally, data from compassionate/expanded use as well as from established clinical trials
- Open Access
- GDPR issues under review



Ref. Ares(2020)1993684 - 08/04/2020

Brussels,
SANTÉ B4/DF/

An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion

Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use

Background

Plasma collected from patients that have recovered from an infectious disease has been used over many decades for a variety of different infectious agentsⁱ, although evidence of its effectiveness and safety is mostly limited to empirical reports. Referred to as convalescent plasma, it can be transfused to patients fighting an infection or can be used to manufacture immune globulin concentrates (plasma derived medicinal products). During a rapidly expanding outbreak of a viral infection, large populations of susceptible persons may become ill early in the event, prior to availability of effective vaccines and antiviral therapies. As highlighted by the WHO Blood Regulators Network^j, an organised programme to collect convalescent plasma or serum from disease survivors could provide a potentially valuable empirical intervention while data on effectiveness and safety of its use are being gathered through structured clinical trials.

Da: Liumbruno Giancarlo Maria <giancarlo.liumbruno@iss.it>

Inviato: mercoledì 18 marzo 2020 07:32

A: D'Anario Claudio <c.damario@sanita.it>; Tamburini Maria Rita <mr.tamburini@sanita.it>; Segreteria DGPREV <segr.dgprev@sanita.it>

Oggetto: Prot. n. 0724 CNS 2020 - Protocollo terapeutico per l'utilizzo di plasma da convalescente da infezione da COVID-19.

Prot. n. 0724 CNS 2020

Fornite indicazioni operative per selezione donatori-pazienti a Servizi trasfusionali (ST) in: Lombardia, Piemonte, Veneto, Toscana, Abruzzo, Calabria

Il Centro nazionale sangue ha ricevuto reiterate richieste (formali e non) da parte di servizi trasfusionali di diverse Regioni di "autorizzazione a procedere con la valutazione anamnestica e clinica dei soggetti convalescenti in deroga ai criteri di selezione applicati al donatore di sangue ed emocomponenti in conformità alla normativa vigente, ivi inclusi quelli specificatamente indicati nelle circolari relative alla selezione dei donatori durante l'epidemia da Coronavirus" al fine di raccogliere da essi plasma da aferesi.

Tali istanze scaturiscono da richieste, da parte dei clinici, di utilizzare il plasma da convalescente per la terapia di pazienti affetti da COVID-19; tuttavia, per questo emocomponente, si potrebbe intravedere anche l'impiego finalizzato alla futura produzione (industriale) di immunooglobuline specifiche.

Premettendo che la terapia con plasma da convalescente è da considerarsi "empirica", non supportata da evidenze scientifiche robuste e da solidi dati di emovigilanza sulla sua sicurezza, e che questo Centro nazionale, per quanto di competenza, ha predisposto uno stringente protocollo operativo, condiviso con Codesta Direzione generale, per la selezione dei pazienti-donatori, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato, non risulta, ad oggi, che siano state prodotte unità di plasma da aferesi per trattamenti terapeutici di pazienti affetti da COVID-19.

Per quanto sopra, si richiede a Codesta Direzione generale di valutare l'opportunità che sia approvato un protocollo terapeutico che i clinici utilizzatori possano adottare in modo uniforme sul territorio nazionale, anche per favorire la successiva valutazione delle evidenze scientifiche che si produrranno.

Info da ST: Sperimentazioni cliniche approvate da comitati etici locali

Distinti saluti.

IL PERCORSO DEL PLASMA DESTINATO ALLA LAVORAZIONE INDUSTRIALE NEL ST: **LA RACCOLTA**

**Plasma da separazione (ca. 250 mL, incluso anticoagulante):
un emocomponente, non un farmaco**



IL PERCORSO DEL PLASMA DESTINATO ALLA LAVORAZIONE INDUSTRIALE NEL ST: **LA RACCOLTA**

Plasma da aferesi (600-700 mL, escluso anticoagulante): un emocomponente, non un farmaco

raccolto attraverso i separatori cellulari (apparecchiature che permettono la raccolta differenziata dei singoli emocomponenti, attraverso cicli successivi di prelievo), separazione del sangue e reiniezione degli emocomponenti non raccolti.



Il Sistema nazionale della plasmaderivazione

- L'autosufficienza di sangue e derivati (inclusi i medicinali plasmaderivati - MPD) costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle Regioni e delle Aziende sanitarie.
- Le Regioni, singolarmente o consorziandosi tra loro, conferiscono il plasma raccolto dai Servizi trasfusionali del proprio territorio alle aziende autorizzate alla trasformazione industriale del plasma per la produzione di MPD.
- Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizio, è considerato una modalità di “lavorazione per conto terzi”. Con tale modalità, **il plasma, i prodotti intermedi della lavorazione industriale e i prodotti finiti rimangono di proprietà delle Regioni**

Il Programma di autosufficienza nazionale annuale

L'autosufficienza di sangue e emocomponenti, **inclusi i MPD**, è un obiettivo strategico **nazionale sovra-regionale**, non frazionabile



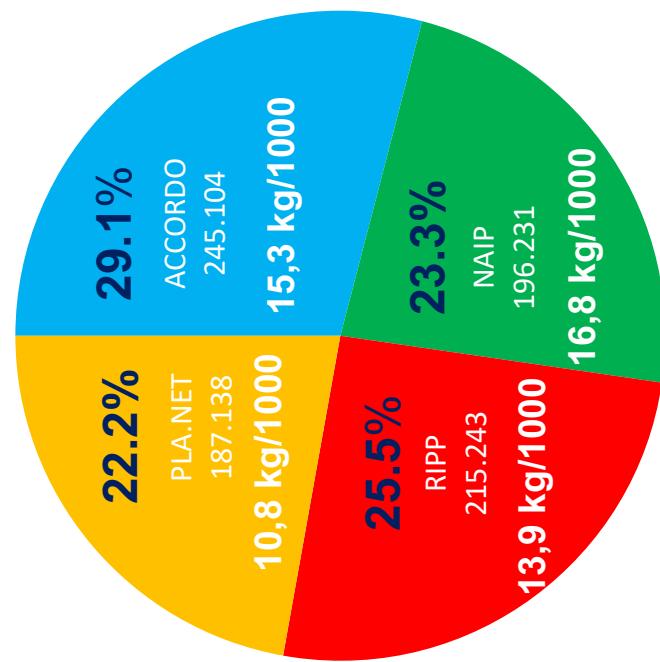
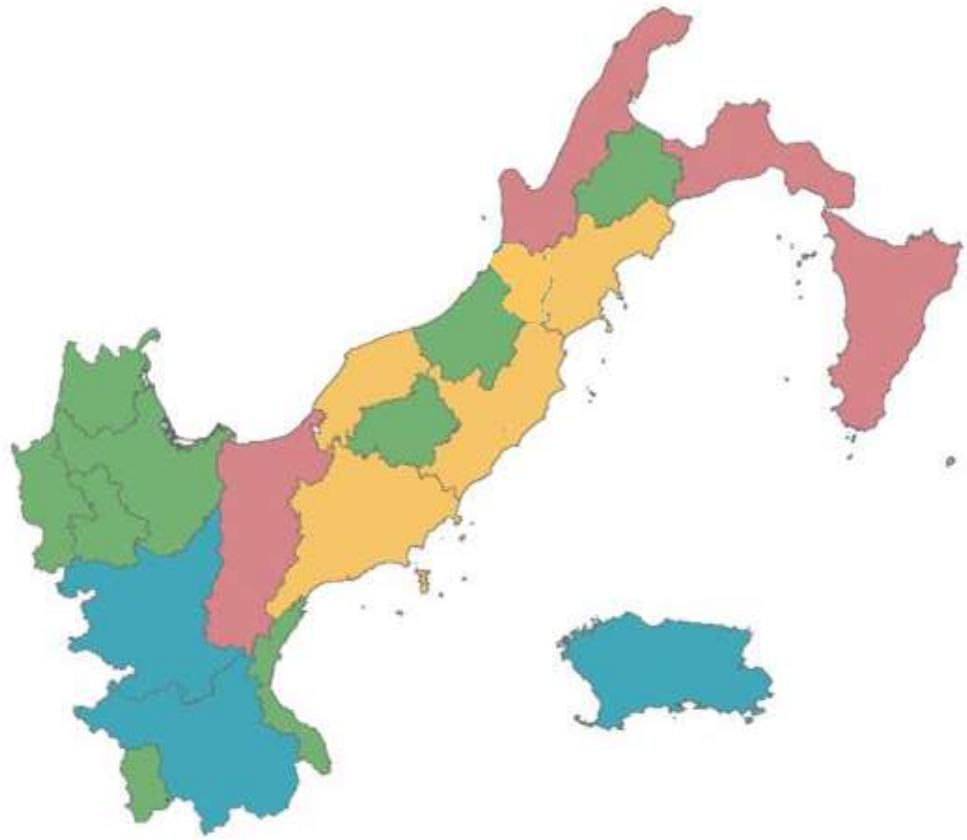
(indipendentemente dall'organizzazione regionale dell'assistenza sanitaria)

Il Ministero della Salute, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue in accordo con le Regioni, **definisce annualmente il programma di autosufficienza nazionale**, che identifica:

- i consumi storici
- i fabbisogni effettivi
- i livelli di produzione necessari
- le risorse
- i criteri per il finanziamento del sistema
- le modalità organizzative e i riferimenti tariffari per la compensazione tra le regioni
- i livelli di importazione ed esportazione necessari

Dal 2008, 12 programmi di autosufficienza nazionali annuali sono stati pubblicati e sono diventati **legge** (DM)

Raggruppamenti interregionali



Il Sistema nazionale della plasmaderivazione

- Con il DM 5 dicembre 2014, sono state individuate 5 aziende autorizzate alla stipula delle convenzioni per la lavorazione del plasma nazionale:
 - Baxter Manufacturing >> Takeda (con stabilimenti di frazionamento a Rieti).
 - CSL Behring (stabilimenti di frazionamento a Berna, Svizzera).
 - Grifols Italia (stabilimenti di frazionamento a Barcellona, Spagna).
 - Kedrion (stabilimenti di frazionamento a Bolognana, Gallicano, Lucca).
 - Octapharma Italy (stabilimenti di frazionamento a Stoccolma, Svezia).

Plasma for fractionation 2000 - 2019 and plasma national plan target (2017-)2021 (total kilograms)



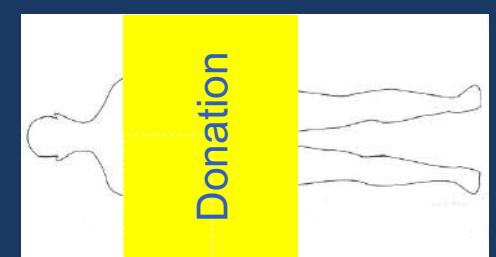
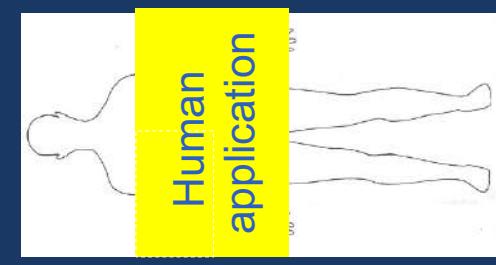
80% del plasma prodotto è avviato al frazionamento industriale

QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

**Il percorso di qualificazione del Sistema transfusionale italiano:
i requisiti specifici**

NORMATIVE EUROPEE

DECRETI DI TRASPOSIZIONE DELLE NORME EUROPEE



La catena transfusionale



QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Il quadro normativo europeo del sistema sangue

DIRETTIVA "MADRE"

Direttiva 2002/98/CE

D.Lgs. 261/2007

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

DIRETTIVE "FIGLIE"

Direttiva 2004/33/CE

DM 2 novembre 2015

Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti

Direttiva 2005/61/CE

D.Lgs. 207/2007

Prescrizioni in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi

Direttiva 2005/62/CE

D.Lgs. 208/2007

Norme e specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali

QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Il percorso di qualificazione del Sistema trasfusionale italiano: i presupposti normativi

Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261

Recepimento Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003 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 e che modifica la direttiva 2001/83/CE

Art. 1.

Campo di applicazione

- Il presente decreto si applica alla raccolta e al controllo del sangue umano e dei suoi componenti, a qualunque uso siano destinati, nonche' alla loro lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione, qualora siano destinati alla trasfusione, fatto salvo quanto previsto dall'articolo 26, comma 1.

QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Il percorso di qualificazione del Sistema trasfusionale italiano: i presupposti normativi

Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261

Art. 3.

Applicazione

1. Il Ministero della salute, il Centro nazionale sangue, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nell'ambito delle rispettive competenze, e il Ministero della difesa per il servizio trasfusionale di cui all'articolo 24, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, sono le autorità responsabili del rispetto dei requisiti di cui al presente decreto.

Articolo 4

Applicazione

Direttiva 2002/98/CE →

1. Gli Stati membri designano l'autorità o le autorità responsabili per l'applicazione dei requisiti della presente direttiva.

QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Il percorso di qualificazione del Sistema trasfusionale italiano: i presupposti normativi

Decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261

Campo di applicazione dei requisiti inerenti al sangue ed emocomponenti

- | | | |
|-------------------------------------|--|---|
| - Raccolta
- Controllo (testing) | {
 requisiti si applicano al sangue ed emocomponenti a <u>qualsunque uso</u> siano destinati (uso trasfusionale clinico <u>è</u> invio alla lavorazione farmaceutica). | {
 requisiti si applicano al sangue ed emocomponenti <u>se destinati ad uso trasfusionale clinico</u> .
Se la destinazione è la lavorazione farmaceutica si applicano <u>anche</u> , per le fattispecie di pertinenza, le disposizioni normative inerenti ai <u>medicinali per uso umano</u> . |
| - Lavorazione
- Conservazione | {
 requisiti si applicano al sangue ed emocomponenti <u>se destinati ad uso trasfusionale clinico</u> . | - Distribuzione
- Assegnazione |

REQUISITI D. Lgs. 261/2007

QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Il percorso di qualificazione del Sistema trasfusionale italiano: i presupposti normativi

Sangue ed emocomponenti destinati alla lavorazione industriale / farmaceutica

} Si applicano tutti i requisiti di matrice comunitaria
inerenti al sangue ed emocomponenti previsti dalle
norme europee cogenti (Direttive 2002/98/CE, 2004/33/CE,
2005/61/CE, 2005/62/CE, 2016/1214, recepite dai relativi
provvedimenti normativi nazionali)

- Raccolta

- Controllo (testing)

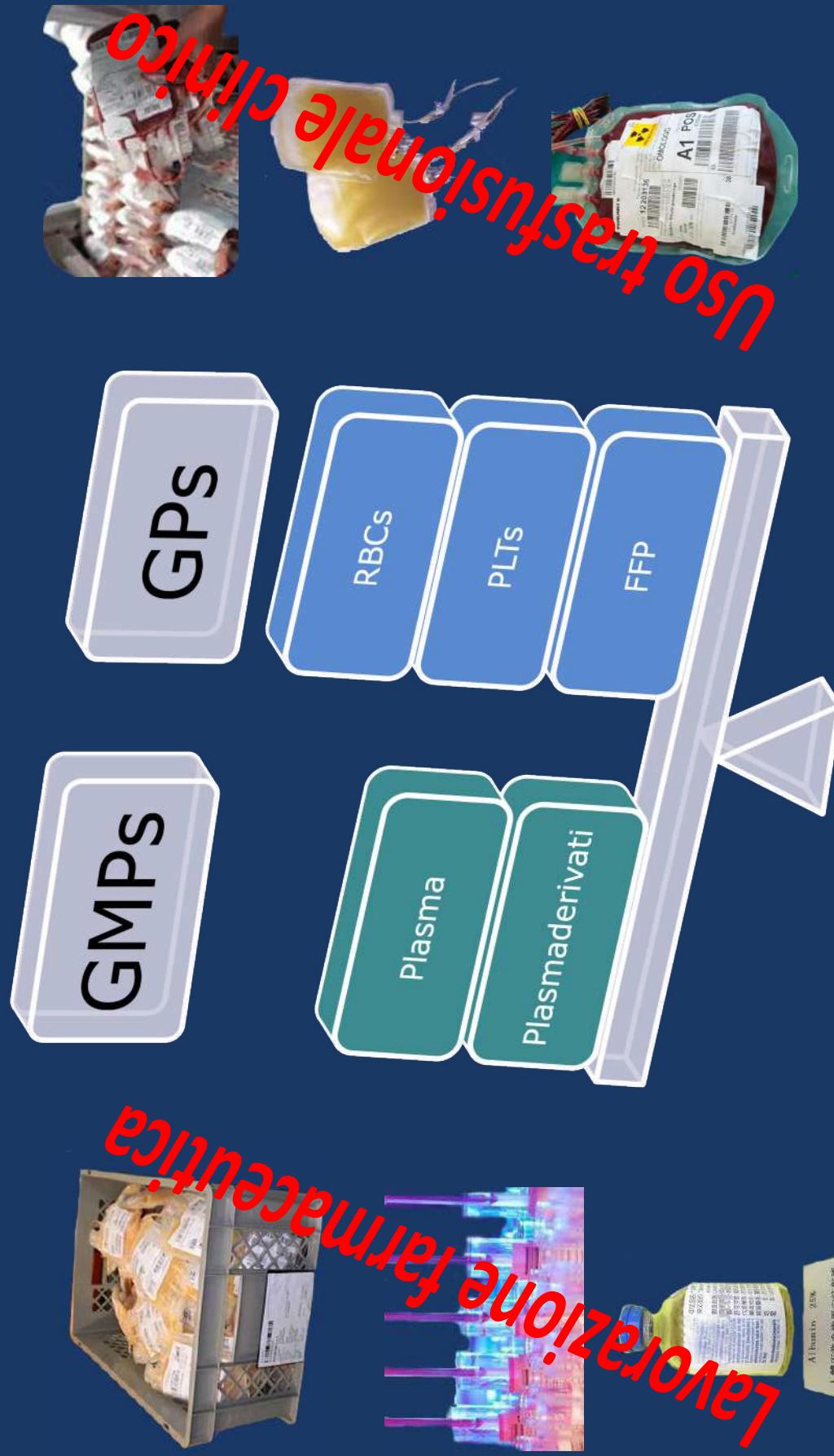
} Si applicano, per le fattispecie di pertinenza, anche le
disposizioni normative inerenti ai medicinali per uso
umano:

- Direttiva 2001/83/CE (D. Lgs. 219/2006)
- Direttiva 2003/63/CE (D.M. 24.09.2004)
- Farmacopea Europea
- EU GMPs Annex 14
- EMEA Guideline on plasma-derived medicinal products
- EMEA Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file
- EMA Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections

REQUISITI

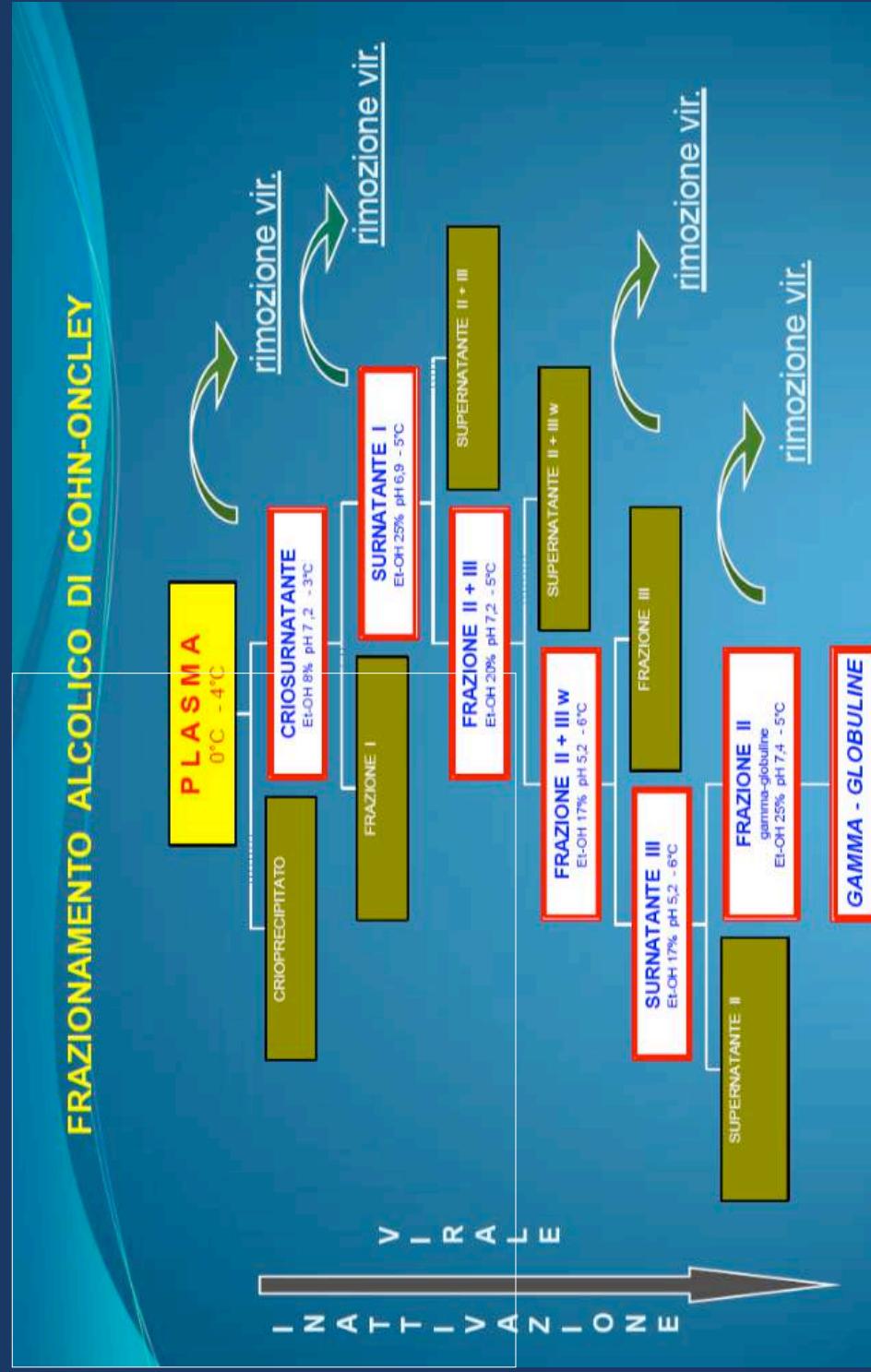
QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Nel ST devono essere applicate e verificate sia **Buone Pratiche** (*Good Practices - GPs*) sia **Buone Norme di Fabbricazione** (*Good Manufacturing Practices - GMPS*)



IL PERCORSO DEL PLASMA ALL'INTERNO DELL'INDUSTRIA : LA PRODUZIONE DEI MEDICINALI PLASMA DERIVATI

Il frazionamento industriale del plasma: dall'emocomponente al farmaco (MPD)



DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n.219 (articolo 8, comma 4, lettera i):

Definizione

- Medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani:**

medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione e le immunoglobuline di origine umana.



LA NORMATIVA NAZIONALE ED EUROPEA IN MATERIA DI PRODOTTI MEDICINALI: IL PLASMA MASTER FILE (PMF)

Domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Nessuna azienda può produrre o mettere in commercio un farmaco senza una autorizzazione.

La domanda di registrazione, che deve essere sottoposta alle autorità nazionali (procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata) o comunitarie (procedura centralizzata), prevede **informazioni amministrative e documentazione necessaria a dimostrare**

- la qualità
- la sicurezza
- l'efficacia del medicinale

La domanda deve essere completamente (senza eccezioni) conforme al "Common Technical Document" europeo (= EU-CTD)



DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n.219

Allegato I - Parte III (Medicinali particolari)

1. Medicinali di origine biologica

- Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3.2.S. (informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per sostanze attive chimiche e/o biologiche), i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un **master file del plasma**.

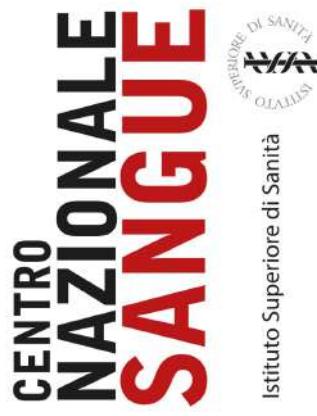


LA NORMATIVA NAZIONALE ED EUROPEA IN MATERIA DI PRODOTTI MEDICINALI: IL PLASMA MASTER FILE (PMF)

Il Plasma Master File (PMF)

Per **plasma master file** si intende la **documentazione, separata dal dossier di AIC**, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche del plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali.

Il master file del plasma è certificato dall'Agenzia europea (EMA) o dall'autorità competente nazionale (AlFA) e deve essere aggiornato annualmente.



*Grazie per
l'attenzione!*





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Al dott. Domenico Arcuri
Commissario straordinario per l'attuazione
e il coordinamento delle misure occorrenti
per il contenimento e contrasto
dell'emergenza epidemiologica COVID-19.

OGGETTO: Realizzazione studi sieroepidemiologici.

Si fa riferimento a quanto deciso dal Comitato tecnico scientifico di cui all'articolo 2 dell'Ordinanza del Capo del Dipartimento della Protezione Civile n. 630 del 3 febbraio 2020, nelle sedute del 31 marzo, del 1° e 2 aprile 2020 ed al protocollo metodologico approvato nella seduta del 9 aprile 2020, in merito all'opportunità di avviare studi sieroepidemiologici *cross-sectional* sulla popolazione generale residente nelle regioni italiane.

Tali studi sono necessari al fine di determinare l'estensione dell'infezione nella popolazione e la prevalenza dell'infezione medesima, nonché costituiscono il presupposto per analizzare un processo di riduzione graduale delle misure di contenimento del contagio, ivi compreso un progressivo, utile e sicuro, accesso alle attività lavorative.

Ai fini della realizzazione di tali studi, come indicato dal Comitato tecnico scientifico, è necessario utilizzare test sierologici che, oltre a rispondere a criteri di specificità, siano anche di facile realizzazione su larga scala e connotati da rapidità di ottenimento del risultato.

Nel valutare l'attendibilità e l'utilizzabilità di tali dispositivi, si evidenzia, dunque, la necessaria compresenza delle seguenti caratteristiche:

- a) utilizzo di kit CLIA e/o ELISA per la rilevazione di IgG specifiche/anticorpi neutralizzanti per SARS-CoV-2;
- b) l'avvenuta validazione del test, da laboratori qualificati o agenzie regolatorie presenti a livello nazionale o internazionale;
- c) una specificità non inferiore al 95%;

- d) una sensibilità non inferiore al 90%;
- e) la capacità di applicazione su larga scala. In tal senso, è richiesta la presenza di almeno un laboratorio per regione in grado di effettuare il test richiesto;
- f) la rapidità di produrre il risultato dell'indagine. Uno degli indicatori di rapidità potrebbe essere la capacità di processare almeno 120 test in un'ora;

In considerazione dell'urgenza di avviare i richiamati studi sieroepidemiologici – ai sensi dell'articolo 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, e del conseguente d.P.C.M. 18 marzo 2020 – si chiede di voler procedere all'acquisizione dei test con le caratteristiche sopra descritte, con una procedura che privilegi la qualità e che risponda all'esigenza di celerità pur garantendo la massima partecipazione.

Si resta a disposizione per fornire ogni ulteriore elemento utile.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Andrea Urbani

OMISSIS