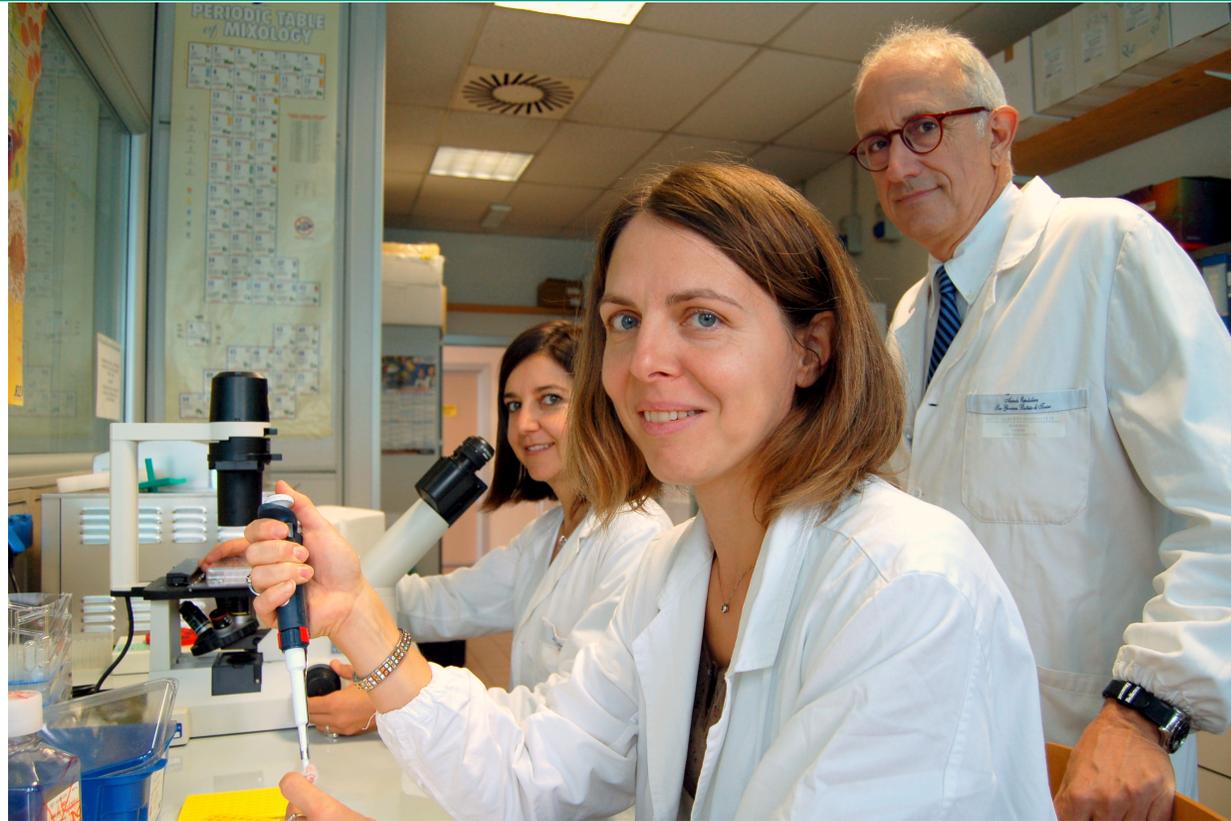


Piattaforma di osservazione clinica sull'uso di estratti da **tessuto adiposo** per il trattamento dell'osteoartrite.



Riccardo Ferracini (Professore Associato in Ortopedia UNIGE e Osp. Koelliker)

Artrosi di Anca e di Ginocchio

- Alta incidenza
- Alto impatto sociale e produttivo
- Assenza di efficace trattamento conservativo
- Costi del trattamento protesico
- Alti costi dei trattamenti di seconda linea
 - Reimpianti
 - Trattamenti delle complicanze
 - Fratture
 - Infezioni
 - Scollamenti
 - Lussazioni

Protesi d'Anca:

Circa 9000 impianti totali/anno:

- età media 65-74 maschi 75-84 femmine
- 3:1 femmine-maschi
- 50% in urgenza di cui prevalentemente fratture
- tra le PTA in elezione 91% artrosi primaria.
- 5% revisioni

Protesi di Ginocchio:

Circa 7000 impianti totali/anno:

- età media 62-74 anni,
- 2:1 femmine-maschi
- 94% da artrosi primaria
- 4% revisioni

Dati RIAP su base Nazionale
(Ministero della Salute e Istituto Superiore Sanità)
estrapolati per Regione Piemonte

Che tipi di pazienti vogliamo trattare?

- Pazienti con **artrosi anca e ginocchio**
- Pazienti con **artrosi precoce** ma a rapida evoluzione
- Pazienti che per **età** non hanno ancora indicazione protesica ma hanno artrosi sintomatica invalidante
- Pazienti che per **condizioni generali** non possono essere sottoposti a trattamento di sostituzione protesica
- Pazienti che sono eleggibili per il trattamento protesico ma che potendo scegliere preferirebbero intraprendere una **terapia conservativa**

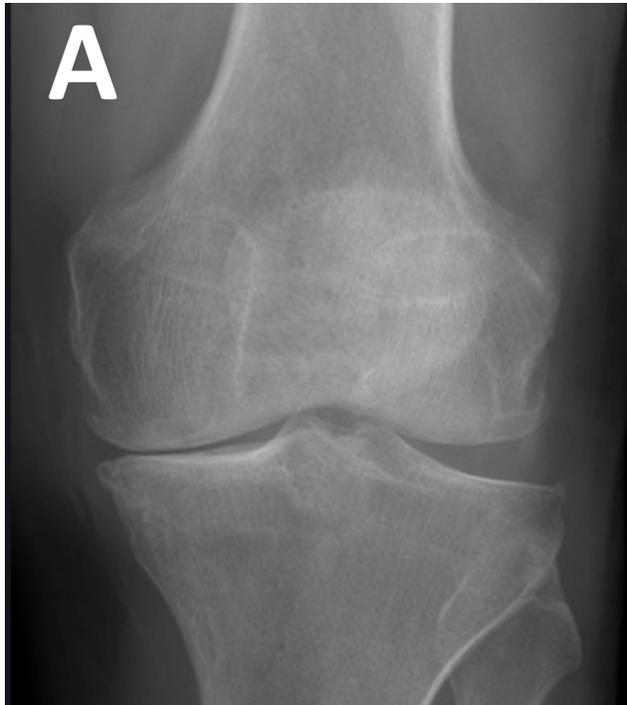
Letteratura:

su estratti crudi o minimamente processati da tessuto adiposo*.

con Operating Room Sealed Processing Devices *.

Forte razionale biologico
per il trattamento di osteoartrosi

La evoluzione dell'artrosi correla con il livello di infiammazione dell'articolazione.



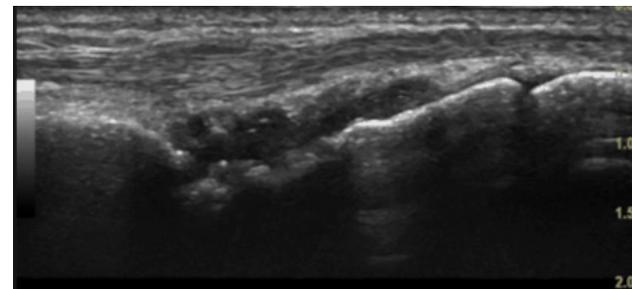
Patogenesi dell'osteoartrosi:

Consumo e danno
biomeccanico

versus

Inflammatione cronica e
traumi come cause di una
attivazione della risposta
immunitaria

L'articolazione che evolve verso un'artrosi grave aumenta il versamento articolare e l'ispessimento della sinovia.

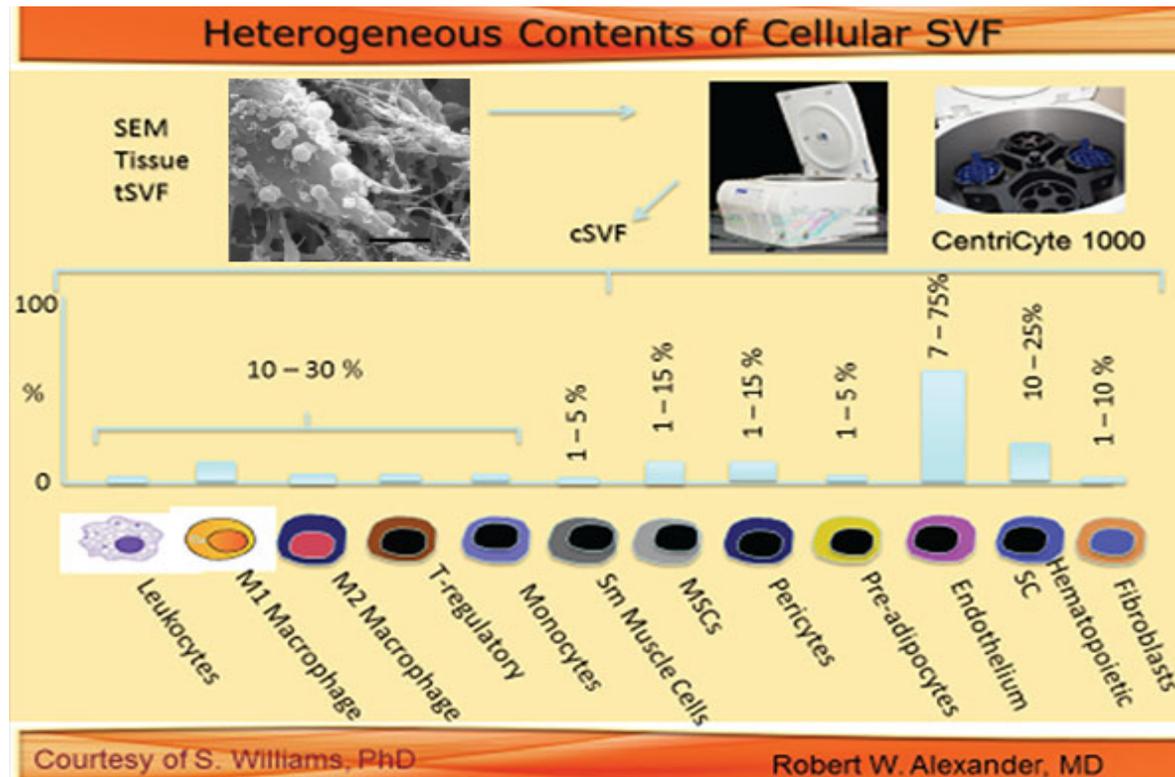


Tutto questo è documentabile clinicamente, in ecografia o in artroscopia.

L'estratto di tessuto adiposo contiene elementi cellulari che diminuiscono nell'artrosi e sono in grado di:

- Modulare la risposta infiammatoria
- Attivare processi protettivi (ricostruttivi e rigenerativi).

- Intra-articular SVF injection (Fodor et al. 2017; Nguyen et al. 2017; Hong et al. 2018)



Risultati della ricerca su PUBMED con:

«Adipose derived stem cells» AND «Osteoarthritis»

319 peer reviewed articles in Intl. Journals in 2003-2016

44 articles in 2017

65 articles in 2018

59 articles in 2019 'till November 4th

Clinical trials attivi su ASC e osteoartrosi:

176

WORLDWIDE



Risultati

- Assenza di complicanze del trattamento (tumori, infezioni, reazioni di carattere autoimmune o altro).
- Risultati clinici sull'osteoartrosi
 - Efficacia nella riduzione della VAS,
 - Effetto sulla funzione misurato attraverso i sistemi di valutazione ortopedici (Lysholm, WOMAC, KSS),
 - Blocco della evoluzione artrosica,
 - Risultati istologici e delle valutazioni di imaging.

Risultati di studi a livello nazionale su tessuto adiposo microframmentato

- Protocollo Clinico Istituti Ortopedici Rizzoli **Bologna** (Marcacci-Zaffagnini-Filardo) randomizzato controllato open singola iniezione del ginocchio 118 casi f.u. 6 mesi contro PRP. Endpoint efficacia. Presentato preliminare a Vancouver ICRS 2019.
- Protocollo Clinico CTO Città della Salute **Torino** 2016 MSC-1 (Ferracini) 20 casi f.u. 24 mesi prospettico singolo braccio contro storico singola iniezione del ginocchio con artroscopia senza ulteriori trattamenti. Pubblicato su International Orthopaedics 2018
- Protocollo Clinico San Martino **Genova** 2018 (Felli) ginocchio prospettico singolo braccio contro non trattato. In corso di reclutamento.
- Protocollo Clinico Gaetano Pini **Milano** (Mineo) pubblicato come case reports ginocchio su CellR4 2016.
- Protocollo Clinico Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar **Verona** (Zorzi) retrospettivo osservazionale 30 casi ginocchio f.u. 12 mesi pubblicato su J Experimental Orthopaedics 2017.
- Protocollo Clinico Spotorno Foundation **Albenga** (Camera) 2015 ginocchio 30 pz. f.u. 12 mesi Clinical Scores BMC Musculoskeletal Disorders 2018
- Protocollo Clinico Ospedale Universitario **Verona** (Magnan) 2017 anca 6 pz. 6 mesi f.u. prospettico Acta Biomed. 2019

Cosa abbiamo già ottenuto come gruppo:

- **Due protocolli clinici approvati (H. San Martino Genova 2017 e Città della Salute Torino 2016).**
- Esperienza dagli estratti crudi (Coleman. Lipogems, Lipocell) (cohort studies).
- Vari studi in vitro su staminali e altre componenti cellulari di SVF da tessuto adiposo . Confronto tra i vari metodi di estrazione disponibili sul mercato...
- Un nuovo protocollo clinico basato sul trattamento singolo e ripetuto con SVF autologhe (IMPD approvato da AIFA) per anca e ginocchio contro il trattamento infiltrativo «gold standard» con acido ialuronico pronto per la sottomissione.

*Tessuto Adiposo
Microframmentato per il
trattamento dell'Artrosi di
Ginocchio (e Anca)*

*DRG
rimborsabilità
a carico SSN*



Cosa ci aspettiamo

- L'efficacia nella riduzione della sintomatologia dai 3 mesi ai 24-36 mesi.
- L'efficacia nel miglioramento della QOL e nel «performance status» dell'articolazione trattata dai 3 mesi ai 24-36 mesi.
- Stabilizzazione del quadro radiologico (Kellgren-Lawrence) e della risonanza (Outerbridge grading) a 24 mesi di f.u. rispetto al non trattato.
- Riduzione delle indicazioni alla sostituzione protesica nei pazienti fino al grado 3-4 di artrosi (KL)

Cosa offriamo:

- Una **Piattaforma Clinica Osservazionale** sull'uso di Device Sigillati per il Trattamento Intraoperatorio del Tessuto Adiposo (raccolta dati e follow up)* aperta alle strutture che ne vogliano fare parte.
- Collaborazione sullo studio AIFA* (SVF su anca e ginocchio)
- Ulteriori studi corollari in vitro su staminali ed altre componenti cellulari e subcellulari (esosomi) dell'SVF da tessuto adiposo.

*Centri Clinici attualmente interessati: Città della Salute Presidio CTO e Ospedale Koelliker

Piattaforma Osservazionale Prospettica

- Regione Piemonte
- Multicentrica su base volontaria con raccolta dei dati centralizzata
- Costi dello studio:
 - Polizza Assicurativa
 - Costi di raccolta dati (Contract Research Org. Data Manager etc.)
 - Costi del DRG (non deve essere vantaggioso...)
 - Costi dei Device (circa 700 Euro/pz)
- End point primario: riduzione dei trattamenti protesici nel gruppo trattato contro controllo trattamento protesico «intention to treat» a un anno e f.u. fino a 5 anni.

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale definito

- I pazienti verranno trattati in regime di *Day Surgery*. Il tipo di anestesia prevista è una spinale con eventuale sedazione.
- I pazienti verranno rivalutati in follow up a 7 e 14 gg. Sono previste visite di controllo ai 3, 6, 12 e si prevede di continuare la monitorizzazione di entrambi i gruppi fino ai 5 anni.
- Non è prevista ripetizione del trattamento in caso di insuccesso o di recidiva della sintomatologia a lungo termine.

Conclusioni:

- In Italia il trattamento con tessuto adiposo microframmentato dell'artrosi di ginocchio ed anca deve solamente attenersi alle norme di buona pratica clinica e ad uno specifico consenso informato in attesa di pronunciamenti ulteriori di AIFA, ISS e CNT.
- Tutti gli altri trattamenti devono configurarsi come Sperimentazione Clinica regolata dal Comitato Etico competente oppure come terapia innovativa «con l'unico specifico obiettivo di apportare giovamento al paziente, decisa dal medico nei singoli casi[§]» previo consenso informato esaustivo.
- Mancano dati definitivi sia riguardo all'efficacia a lungo termine dei trattamenti sia riguardo ai meccanismi di azione che mediano i risultati clinici
- Manca uno studio rigoroso riguardo al costo-efficacia del trattamento rispetto alla sostituzione protesica che sarebbe fattibile con il patrocinio di **Regione Piemonte**. Un a proposta di protocollo è stata recentemente sottomesso a IRES-HTA.

Evidenze cliniche di efficacia di trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio con estratti da tessuto adiposo

(valutate in base ai criteri della *Cochrane Collaboration* ed *Evidence Rating*)

- Superiori rispetto alla ricostruzione artroscopica della cuffia dei rotatori contro la ricostruzione a cielo aperto.
- Superiori rispetto alla artroplastica robot-assistita versus l'impianto protesico con metodo tradizionale.
- Superiori rispetto alla osteotomia per il trattamento del ginocchio varo o valgo versus il trattamento conservativo
- Superiori rispetto all'artroscopia chirurgica del ginocchio versus la «sham surgery»
- Superiori rispetto all'efficacia dei trattamenti fisici per il trattamento della osteoartrosi del ginocchio (elettromagnetico, laser etc.) versus il non trattato

DRG in ricovero DH

- 503+artroscopia (Liguria)
- 234 (regione Veneto)
- 718+8169 solo infiltrativo
- 227 intra-tendineo

Tessuto Adiposo Microframmentato per il trattamento dell'Artrosi di Ginocchio

Parere CNT



MINISTERO DELLA SALUTE

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale Trapianti



WHO Collaborating Centre
On Vigilance and Surveillance for
Human Cells, Tissues and Organs

Roma, 15 luglio 2015

Prot.2515 /CNT 2015

Alla Cortese attenzione
Prof. Francesco Antonio Manzoli
Direttore Scientifico
Istituto Ortopedico Rizzoli
Bologna

Oggetto: Valutazione preliminare del protocollo "STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN SINGOLO CIECO DI UNA SINGOLA INIEZIONE INTRA-ARTICOLARE DI TESSUTO ADIPOSO AUTOLOGO MICRO FRATTURATO IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOARTROSI (OA) DEL GINOCCHIO"

Abbiamo esaminato il protocollo "STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN SINGOLO CIECO DI UNA SINGOLA INIEZIONE INTRA-ARTICOLARE DI TESSUTO ADIPOSO AUTOLOGO MICRO FRATTURATO IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOARTROSI (OA) DEL GINOCCHIO" pervenutoci il 19 gennaio 2015 dal Prof. Maurizio Maracci, II Clinica Ortopedica e Traumatologica, Istituto Ortopedico Rizzoli.

Lo studio clinico che il proponente intende effettuare in 118 pazienti affetti da osteoartrosi (OA) del ginocchio è di tipo prospettico, randomizzato, controllato. I candidati saranno assegnati in maniera randomizzata (1:1) al trapianto tessuto adiposo autologo oppure alla somministrazione intra-articolare di un'iniezione di acido ialuronico.

L'obiettivo dello studio è di confrontare il miglioramento dei sintomi ed il recupero funzionale dei due trattamenti fino a 24 mesi post intervento, impiegando diversi score specifici (IKDC form, KOOS, tegner Score, EQ-5D, VAS pain Score, MRI Mocart Scoring System, WORMS MRI score e ICRS Cartilage Repair Assessment).

La procedura chirurgica con il trattamento sperimentale prevede prima il prelievo del grasso del paziente (da 30 a 250 cc da addome, fianchi o cosce), e successivamente nella stessa seduta operatoria la microfratturazione del tessuto con Lipogems ed infine l'innesto del materiale tissutale nel ginocchio lesionato.

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel +39 06-4990.4040 - 4041 - 4045
Fax: +39 06-4990.4101
e-mail: cnt@iss.it - PEC: cnt-corrispondenza-certificata@iss.mailcert.it
www.trapianti.salute.gov.it

La preparazione del prodotto da impiantare avviene in ambiente chiuso, in immersione completa in soluzione salina fisiologica ed inizia con un filtraggio del lipoaspirato per eliminare i frustoli fibrosi. Quindi il materiale filtrato viene sottoposto ad emulsione per mezzo di cinque sfere all'interno del sistema Lipogems e successivamente viene lavato per eliminare residui oleosi ed ematici e nuovamente emulsionato fino ad ottenere un tessuto adiposo totalmente giallo e volumetricamente ridotto. Questo procedimento rende il prodotto più adatto per l'iniezione attraverso aghi sottili che provocano un traumatismo minimo. Non vi è alcuna aggiunta di additivi enzimatici od altre sostanze e il prodotto finale pronto per il trapianto conserva le caratteristiche biologiche del tessuto connettivo adiposo naturale con tutta le sue nicchie vasculo stromali intatte.

Per quanto riguarda la classificazione del prodotto cellulare finale il CNT ritiene che si tratti di un trapianto ai sensi del D.Lgs. 191/2007 in quanto:

- il tessuto di partenza non viene sottoposto ad una manipolazione sostanziale bensì la lavorazione (filtrazione e purificazione) rientra nelle manipolazioni minime elencate nel Regolamento (CE) 1394/2007, allegato I.

- L'azione esercitata dal prodotto autologo trapiantato è di tipo biomeccanico e riempitivo esplicando una funzione di protezione ed ammortizzazione dei tessuti/organi circostanti. Come indicato nel rationale del protocollo si sostiene che l'innesto del lipoaspirato autologo serve a mantenere gli spazi intrarticolari (funzione simile a quella ottenuta con filler biologicamente inerti come l'acido ialuronico), per implementare l'attività viscosuppletiva del liquido sinoviale, per migliorare la lubrificazione del comparto intraarticolare e il lavoro di ammortizzazione delle cartilagini, distanziando i capi articolari e riducendo l'attrito tra i piatti cartilaginei.

Non trattandosi, a nostro parere e per quanto sopra esposto, di un prodotto cellulare sottoposto a manipolazione sostanziale ed essendo la funzione esercitata dal tessuto trapiantato la stessa che esercitava nel sito originale, è opinione del CNT che l'intervento descritto nel protocollo clinico in oggetto rientri nella definizione di un trapianto di tessuti ai sensi del D. Lgs 191/2007. Inoltre visto lo scopo ed il disegno dello studio il trapianto si può ritenere di tipo sperimentale ai sensi dell'Accordo 14 febbraio 2002 della Conferenza Stato/Regioni. Tale disposizione prevede che il CNT possa autorizzare il trapianto di tipo sperimentale previo parere del Comitato Etico, sentito il Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

Al fine di confermare la valutazione del protocollo e di richiedere il parere del CSS si chiede che nel suddetto documento vengano aggiunte le seguenti precisazioni:

- le analisi di laboratorio e prove in vitro previste su un campione di prodotto finale prima dell'impianto andrebbero integrate con la caratterizzazione quantitativa/qualitativa delle cellule ed i test di sterilità;
- la dose o il volume ottimale di prodotto da innestare, eventualmente rapportati al tipo di lesione del ginocchio.

Inoltre si richiede l'invio, non appena disponibile, del documento relativo al parere espresso dal Comitato Etico locale, il consenso informato per il paziente e la scheda tecnica del dispositivo medico Lipogems e relativa certificazione.

Il protocollo con le piccole integrazioni richieste e la restante documentazione allegata, sarà inviato al Ministero della Salute Ufficio VIII, che sottoporrà il protocollo al CSS.

Cordiali saluti

Il Direttore del Centro Nazionale Trapianti
Dott. Alessandro Nanni Costa

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel +39 06-4990.4040 - 4041 - 4045
Fax: +39 06-4990.4101
e-mail: cnt@iss.it - PEC: cnt-corrispondenza-certificata@iss.mailcert.it
www.trapianti.salute.gov.it



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Classification of different products from adult MSC:

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

 AIFA:

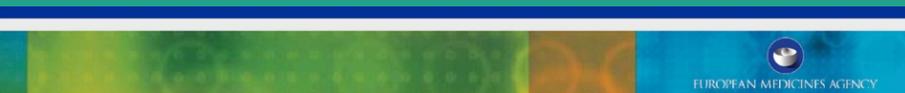
Cell Therapy Medicinal Products

 CNT ISS:

Tissue engineered products from
minimal manipulation



Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products Brussels 10/10/2019



Somatic Cell Therapy Medicinal Product

(defined in Annex I part IV of Dir 2001/83 amended by Dir 2009/120)

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;**
- (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.

Autologo

Omotopico

Omofunzionale

Manipolazione minima



Vedi anche Committee for Advanced Therapies documenti 2004, 2007, 2010, 2015.

Raccomandazioni non normative su ATMP

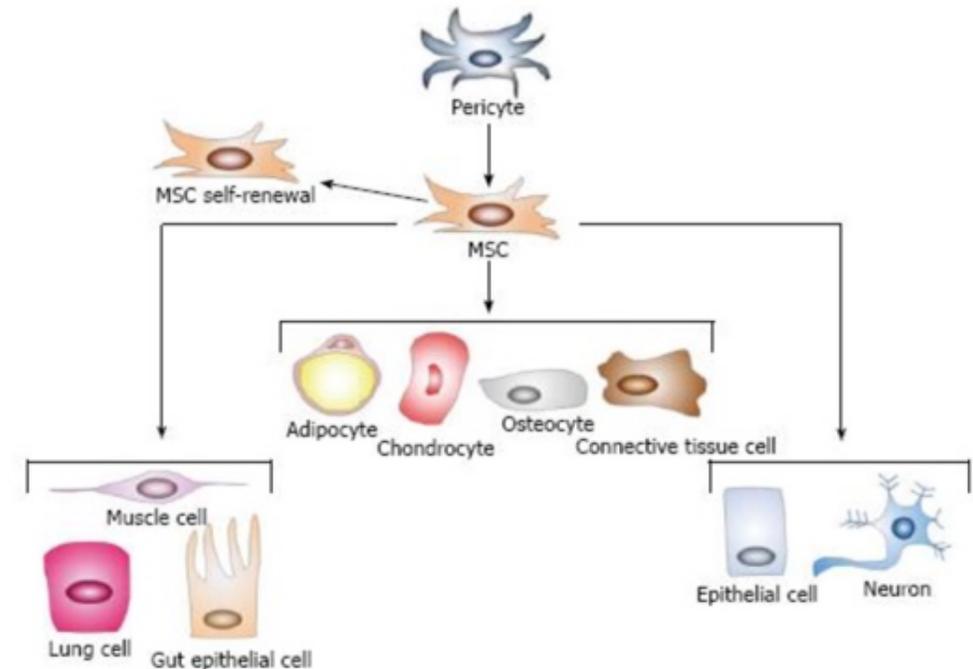
Omofunzionalità si applica alle MSC?

Homologous vs/Non homologous use

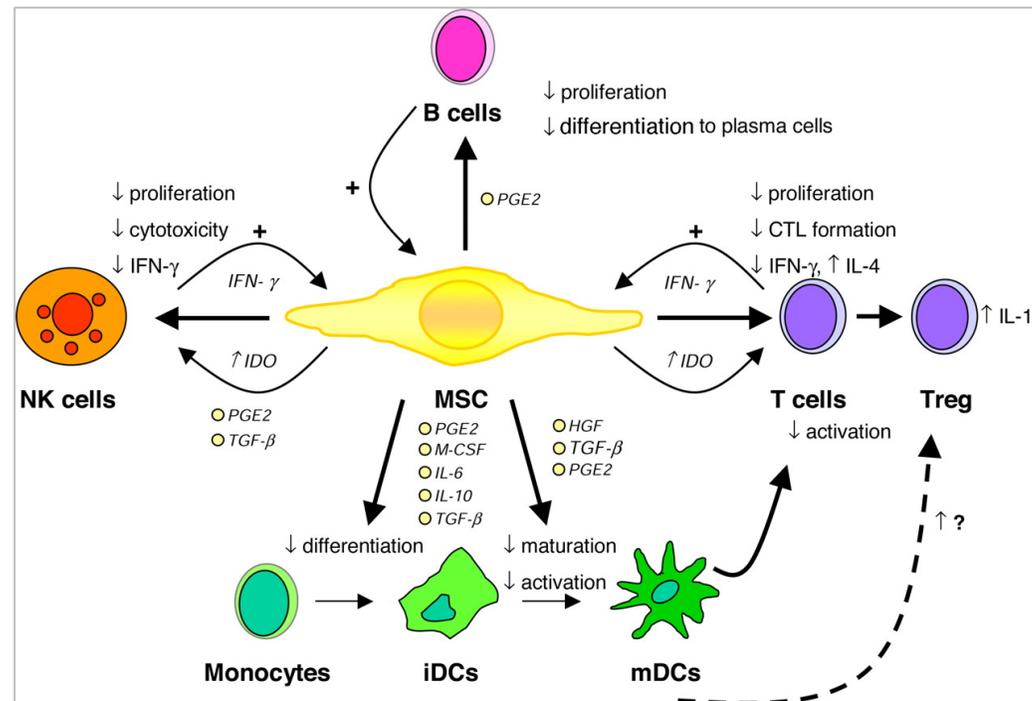
- **cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor**

The CAT classification is based on two different criteria: location and function

For **mesenchymal cells**, the function is not dependent on the histological location



Omofunzionalità si applica alle MSC?



DISCLOSURE:

Consultant for TISSYOU
Consultant for IBI

