



Ai Responsabili delle Strutture di Coordinamento per le Attività Trasfusionali delle Regioni e Province Autonome

Alla Direzione del Servizio Trasfusionale delle Forze Armate

Alle Associazioni e Federazioni Donatori Sangue:

AVIS
CRI
FIDAS
FRATRES

E, p. c.:

Dott. Giovanni Rezza
Direttore Generale

Dott.ssa Maria Rita Tamburrini
Direttore Ufficio VII – Trapianti, sangue ed emocomponenti

Direzione Generale della Prevenzione
Ministero della Salute

Oggetto: donazione di plasma da convalescente COVID-19.

Gentilissimi,

in relazione all'estrema attualità della tematica di cui all'oggetto, si rappresenta quanto segue.

Sulla base delle attuali conoscenze la terapia con plasma da convalescente è da considerarsi non ancora supportata da evidenze scientifiche robuste e da solidi dati di emovigilanza sulla sua sicurezza. Tuttavia, la pandemia da SARS-CoV-2 è una situazione in cui tipicamente il plasma da convalescenti può rappresentare una risorsa per supportare il trattamento della malattia all'interno di trial clinici, di studi osservazionali, come terapia sperimentale di immediata disponibilità e a basso rischio, nonché, in prospettiva, per lo sviluppo di prodotti medicinali plasmaderivati (immunoglobuline specifiche)^{1,2}.

Nel pieno della fase emergenziale dell'epidemia da SARS-CoV-2, questo Centro nazionale ha ricevuto reiterate richieste (formali e non), da parte di Servizi trasfusionali di diverse Regioni, di essere autorizzati alla "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" (DM 2 novembre

¹ WHO Blood Regulators Network, September 2017.

Disponibile all'indirizzo web: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1.

² European Commission. Guidance document on the collection and transfusion of convalescent COVID-19 plasma. Disponibile all'indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/covid-19_en.



Centro Nazionale Sangue

Via Giano della Bella, 27 - 00162 Roma
Tel: +39 06 4990 4953 / 4963
Email: segreteria generale.cns@iss.it

2015), al fine di raccogliere da essi plasma da aferesi; tali istanze scaturivano da richieste, da parte dei clinici, di possibile impiego terapeutico del plasma da convalescente in pazienti COVID-19 sia nell'ambito di protocolli clinici sperimentali sia ad "uso compassionevole".

Pertanto, in accordo con la Direzione generale della Prevenzione sanitaria del Ministero della salute, questo Centro ha predisposto il "*Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato*". Il predetto protocollo ha fornito disposizioni per effettuare la selezione dei pazienti-donatori convalescenti, in deroga ai criteri previsti dalla normativa trasfusionale vigente per i donatori di sangue e emocomponenti, e ha introdotto indicazioni inderogabili di valenza nazionale comprendenti anche test aggiuntivi, misure per la riduzione dei patogeni e per lo stoccaggio controllato, al fine di garantire la sicurezza della trasfusione di tale tipologia di plasma.

Infatti, i pazienti-donatori convalescenti, così come eventuali donatori periodici guariti da COVID-19, potevano presentare condizioni anamnestiche e cliniche, anche legate al recente stato di malattia (a mero titolo di esempio: ospedalizzazione, manovre sanitarie invasive, assunzione di farmaci), per le quali sono di norma previste sospensioni temporanee anche protratte, incompatibili, **in un contesto emergenziale**, con la necessità di disporre tempestivamente di plasma da convalescente (prelevato in una finestra temporale assai prossima alla avvenuta guarigione del paziente-donatore per garantire la presenza di un titolo adeguato di anticorpi neutralizzanti^{2,3}), sia nell'ambito di protocolli clinici sperimentali sia ad "uso compassionevole". Per tali motivi e nel medesimo contesto emergenziale, viene indicata la necessità di eseguire test molecolari aggiuntivi (HAV, HEV e ParvoB19) e di utilizzare una metodica di riduzione dei patogeni di riconosciuta efficacia sulle unità di plasma iperimmune. In riferimento poi alla tracciabilità del plasma da convalescente, lo scrivente Centro nazionale, in coerenza con quanto previsto nell'ambito Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria⁴, ha definito codici identificativi univoci per tracciare, nel Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA), le procedure di raccolta del plasma da paziente-donatore convalescente e i relativi prodotti, anche in ragione dell'imminente avvio di uno studio sperimentale nazionale "*TranSfUtion of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 - TSUNAMI Study*" e della eventualità che le cessioni di unità di plasma tra Regioni, per soddisfare i fabbisogni terapeutici dei pazienti arruolati, si intensificassero rispetto al momento attuale. Le disposizioni del sopracitato Protocollo operativo nazionale includevano anche la richiesta di raccogliere e trasmettere a questo Centro informazioni puntuali relative a ciascuna procedura di raccolta aferetica di plasma da convalescente COVID-19 nonché a ciascuna unità impiegata nell'ambito dei suddetti studi clinici.

Il Protocollo operativo nazionale, e le indicazioni inerenti ai flussi informativi ad esso correlati, sono stati rilasciati alle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) che ne hanno fatto richiesta (ad oggi le SRC di 13 Regioni/Province autonome, nell'ambito di protocolli clinici locali o regionali, e 65 servizi trasfusionali facenti capo alle SRC di 13 Regioni/Province autonome, a seguito della adesione allo studio nazionale "TSUNAMI").

Nelle prime fasi dell'epidemia da SARS-CoV-2 solo una quota verosimilmente marginale di soggetti già precedentemente donatori di sangue ed emocomponenti è stata arruolata per la donazione di plasma da aferesi, come pazienti-donatori convalescenti. Ad oggi, la percentuale di donatori periodici potenzialmente arruolabili nell'ambito del predetto studio nazionale, nonché di eventuali studi sperimentali locali

³ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration - Center for Biologics Evaluation and Research. April 2020. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Guidance for Industry. Disponibile all'indirizzo web: <https://www.fda.gov/media/136798/download>.

⁴ Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante "Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria aggiornato all'anno 2018 - Regole tecniche", di cui all'articolo 9, comma 2 dell'Intesa n. 82/CSR del 10 luglio 2014 concernente il nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016, pagina 74 di 135.

eventualmente avviati, potrà essere più consistente. A tal proposito si sottolinea che, in ragione del carattere sperimentale degli studi sopra menzionati, restano vigenti e inderogabili le indicazioni del protocollo operativo nazionale⁵.

Per contro, in uno scenario non più emergenziale, né di sperimentazione clinica, un numero più consistente di donatori di sangue ed emocomponenti con anamnesi positiva per diagnosi virologicamente documentata di infezione da SARS-CoV-2, anche a decorso pauci-sintomatico o asintomatico, compresi quelli in cui la diagnosi stessa è stata posta a seguito di screening epidemiologici, è verosimile che possa afferire ai Servizi trasfusionali e alle sedi di raccolta associative, per donare “plasma iperimmune”, anche in ragione della significativa sensibilizzazione su questo ultimo tipo di donazione da parte dei media. A questo proposito, si precisa che, sulla base di un modello matematico previsionale, questo Centro ha stimato la numerosità dei donatori positivi per infezione da SARS-CoV-2, ad oggi, in circa 5.200 soggetti a livello nazionale.

Nel predetto scenario, i donatori possono essere accettati per la donazione attenendosi, senza deroghe, alle indicazioni delle norme vigenti (DM 2 novembre 2015). Ferma restando la documentata guarigione dall’infezione da SARS-CoV-2, le predette norme sono il riferimento sia per i criteri di selezione dei donatori di sangue ed emocomponenti (aspiranti donatori, donatori alla prima donazione differita, donatori alla prima donazione non differita, donatori periodici - come definiti dal suddetto DM) sia per i test di qualificazione biologica dell’emocomponente donato, nonché per i successivi processi di pertinenza trasfusionale.

Al riguardo, si ricorda che:

- il donatore con diagnosi virologicamente documentata di infezione da SARS-CoV-2 può essere accettato per la donazione dopo almeno 14 giorni dall’avvenuta guarigione, documentata dall’esito negativo di due tamponi naso-faringei effettuati, normalmente, a distanza di 24 ore⁶;
- il donatore con riscontro di positività al test sierologico eseguito nell’ambito dello screening epidemiologico nazionale, svolto secondo il “Protocollo metodologico per un’indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2 condotta dal Ministero della salute e dall’ISTAT - Decreto Legge 10 maggio 2020 n. 30”⁷, può essere accettato dopo il completamento dell’iter diagnostico comprendente l’esecuzione con esito negativo della ricerca di RNA virale attraverso un tampone naso-faringeo;
- per il donatore coinvolto in protocolli di screening regionali diversi da quello nazionale sopracitato, si suggerisce di attenersi alle procedure previste dai predetti protocolli per il completamento dell’iter diagnostico;
- per i donatori di sangue ed emocomponenti con anamnesi positiva per diagnosi virologicamente documentata di infezione da SARS-CoV-2 non è previsto il test molecolare su sangue per la ricerca di SARS-CoV-2 ai fini della conferma della guarigione da COVID-19, essendo attualmente riconosciuto valido unicamente il test molecolare effettuato su secrezioni naso-faringee raccolte mediante tampone⁸.

⁵ “Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato”.

⁶ Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità - SESSIONE LII. Gruppo di Lavoro - Quesiti scientifici relativi all’infezione da Coronavirus SARS-CoV-2 “Documento relativo alla definizione di “Paziente guarito da Covid-19” e di “Paziente che ha eliminato il virus SARS-CoV-2”. Roma, 28 febbraio 2020.

⁷ Ministero della Salute e Istituto nazionale di statistica. Protocollo metodologico per un’indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2 condotta dal Ministero della salute e dall’ISTAT - Decreto Legge 10 maggio 2020 n.30. Disponibile all’indirizzo web: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4805.

⁸ Circolare della Direzione generale della Prevenzione sanitaria e Direzione generale dei dispositivi medici e del Servizio farmaceutico, Ministero della Salute, n. 0016106-09/05/2020-DGPRES-DGPRES-P “COVID-19: test di screening e diagnostici” del 09 maggio 2020.

È auspicabile che l'emocomponente plasma da aferesi già classificato "iperimmune", per adeguato contenuto di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 (o eventualmente ottenuto da scomposizione del sangue intero, ove questo tipo di donazione sia finalizzata alla produzione di concentrati eritrocitari), ottenuto dai donatori con le predette caratteristiche (con anamnesi positiva per diagnosi virologicamente documentata di infezione da SARS-CoV-2, anche a decorso pauci-sintomatico o asintomatico, compresi quelli in cui la diagnosi stessa è stata posta a seguito di screening epidemiologici), venga opportunamente identificato e conservato in modo separato al fine di facilitarne il riconoscimento certo per qualsivoglia successivo impiego (per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19, ove disponibili consolidate evidenze scientifiche, per l'uso industriale oppure, qualora non sussistano le precedenti condizioni, per l'impiego nelle indicazioni del plasma fresco congelato già riconosciute come appropriate).

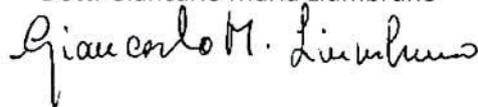
Inoltre, si ricorda che al plasma proveniente dai suddetti donatori, accettati senza deroghe alle normative trasfusionali vigenti, si applicano anche le pertinenti linee guida farmaceutiche e la Farmacopea Europea, ove esso sia destinato a qualsiasi tipo di trattamento/lavorazione industriale.

Si ribadisce che restano tuttora vigenti le misure per la prevenzione della diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2, basate sulla chiamata-convocazione programmata dei donatori, sul pre-triage telefonico e triage nella fase di accoglienza, sulla corretta gestione del flusso dei donatori (mantenimento della distanza di sicurezza inter-personale) in tutte le fasi del percorso di donazione.

Le presenti indicazioni verranno aggiornate in relazione all'evoluzione della situazione epidemiologica nazionale e internazionale nonché sulla base della disponibilità di mutate evidenze scientifiche in materia.

Il Direttore generale del Centro Nazionale Sangue

Dott. Giancarlo Maria Liumbruno



Referenti tecnici:

Dott.ssa Simonetta Pupella

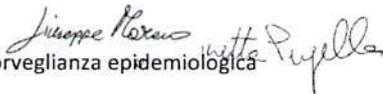
Direttore Area sanitaria e sistemi ispettivi

simonetta.pupella@iss.it

Dott. Giuseppe Marano

Referente Emovigilanza e sorveglianza epidemiologica

g81.marano@iss.it



Dott.ssa Ilaria Pati

Area Sanitaria

Ilaria.pati@iss.it



Referente amministrativo:

Dott. Giacomo Silvioli

segreteria generale.cns@iss.it

