S&V FOCUS | TRAPIANTI “SPERIMENTALI”: NUOVE FRONTIERE DELLA RICERCA, INDIVIDUAZIONE DEI RISCHI.



Il settore dei trapianti, grazie ai progressi della ricerca scientifica e biotecnologica, è negli ultimi anni sempre piu in evoluzione. Nel 2022 tanti sono i risultati positivi raggiunti dal Servizio sanitario nazionale. I dati sono stati ricordati anche poche settimane fa, in occasione della 26ma Giornata nazionale della donazione di organi e tessuti, giornata per sensibilizzare sul consenso alla donazione e dare speranza ai circa 8000 pazienti in attesa di un trapianto.

Nel 2022 il Servizio sanitario nazionale ha realizzato quasi 4000 trapianti, di cui 125 pediatrici, grazie al numero più alto di sempre in Italia di donatori di organi (1.830 donatori). Risulta essere anche aumentata notevolmente la donazione a cuore fermo (+60%).

Risulta, infine, essere il più alto di sempre il tasso nazionale di donazione per milione di popolazione: l’Italia è

così ai vertici europei insieme alla Francia e dietro solo alla Spagna.

Nel settore dei trapianti si registrano, così, tanti risultati positivi, che danno speranza a tanti pazienti in attesa, ma anche tante innovazioni, che pongono ancora oggi le operazioni di trapianto come una vera e propria frontiera della chirurgia moderna.

Oltre ai trapianti "consolidati", infatti, si sono sviluppate negli ultimi anni, grazie all'evoluzione tecnologica e alle nuove conoscenze scientifiche, molte procedure trapiantologiche innovative, chiamate anche "sperimentali", per rispondere alla necessità di identificare nuove terapie. La normativa vigente in materia consente questo tipo di attività.

La struttura ospedaliera che intende sperimentare un trapianto ancora mai realizzato deve sottoporre al Centro Nazionale Trapianti (CNT) un protocollo sperimentale con l'indicazione di modalità specifiche, finalità e possibilità di riuscita. Deve essere acquisito il parere positivo da parte del Comitato Etico locale e il parere del Consiglio Superiore di Sanità che può approvare il protocollo per un numero limitato di trapianti, per verificarne poi i risultati.

Dopo l'attenta analisi dei risultati, il programma di trapianto può passare dalla fase sperimentale a quella ordinaria. I vari tipi di trapianto, originariamente in fase sperimentale, vengono così sviluppati e diventano una risorsa consolidata per il servizio sanitario.

La fase di sperimentazione e sviluppo è, così, ancora in atto. Tanti sono ancora oggi, infatti, i trapianti sperimentali: al momento tali interventi coinvolgono gli arti, il volto, l'utero e alcune tipologie di cellule, ma anche altre tipologie di trapianto sono in fase di studio e di evoluzione.

In tema di trapianti sperimentali di recente il Ministero

della salute ha pubblicato un documento per la definizione del percorso e dei criteri da applicare in caso di trapianto sperimentale a base di sostanze biologiche di origine umana (*Substances of Human Origin, SoHO*).

In questi ultimi anni si è assistito, infatti, allo sviluppo di numerosi protocolli terapeutici innovativi basati sull'utilizzo di cellule e tessuti allo scopo di riparare o sostituire un tessuto danneggiato o di ripristinare funzioni perdute, quali ad esempio l'utilizzo di cellule staminali derivate da midollo osseo o da tessuto adiposo per applicazioni in chirurgia ortopedica, vascolare, plastica.

Il documento riporta che "*lo sviluppo di questi protocolli innovativi di trapianto ha avuto un aumento quasi esponenziale, con applicazioni cliniche di vario tipo, talvolta non completamente in linea con l'iter di approvazione disciplinato dalle norme vigenti*".

Attualmente troppi aspetti poco chiari sono legati a tali trattamenti: non è nota la reale numerosità di tali interventi, non sono note le indicazioni cliniche per le quali tali prodotti sono applicati.

Lo sviluppo di protocolli di trapianto innovativi con tali aspetti ancora poco chiari e non in linea con le norme vigenti possono avere un rischioso impatto sulla sicurezza dei pazienti.

Il documento del Ministero della salute tenta, così, 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 di valutare la reale diffusione e applicazione di tali trattamenti presso strutture sanitarie.

La classificazione di nuovi prodotti è, talvolta, complessa sia per la tipologia di cellule e tessuti utilizzati sia

perché può richiedere competenze trasversali ai settori del farmaco e dei dispositivi medici; è inoltre difficile inquadrare il meccanismo d'azione del prodotto e la funzione a causa della presenza di diverse componenti cellulari.

Altra problematica sul tema è legata al rapido sviluppo della 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 tessutale".

Si pone, così, il problema di inquadrare questa tipologia di trattamenti in ambito trapiantologico oppure come medicinali per terapie avanzate, con l'applicazione di diversi normative.

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

I principali dubbi rimangono però per la 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 per i prodotti "*bordeline*".

La problematica sorge anche nel momento in cui cellule e tessuti vengono utilizzati in combinazione con altri prodotti biologici (come sangue) o con dispositivi medici e/o con biomateriali, per i quali esistono specifiche normative di riferimento.

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

La sperimentalità di un trattamento terapeutico a base di cellule e tessuti può essere dovuta, infatti, all' utilizzo di un nuovo prodotto a base di cellule o di tessuti o a una nuova procedura di preparazione di un prodotto a base di cellule o di tessuto o a una nuova indicazione clinica. Tutte e tre le condizioni, anche singolarmente considerate, possono comportare rischi per il ricevente.

Rispetto alle grandi possibilità di cura offerte da tali trattamenti innovativi a base di cellule e tessuti, è, pertanto, necessario identificare i rischi per il paziente che riceve il trattamento anche per consentire l'introduzione di eventuali misure per ridurre al minimo tali pericoli attraverso la definizione e la realizzazione di un protocollo clinico sperimentale.

1. Ministero della salute, ***Trapianti sperimentali***, aprile 2023

C_17_pubblicazioni_3317_allegato.pdf (salute.gov.it)

2. Cardillo M., ***La Rete trapiantologica oggi, i risultati e il suo futuro***. *Trapianti*2023;27

https://www.trapiantionline.com/archivio/4027/articoli/40017/