

# **Rapporto esplicativo sull'ordinanza concernente il trapianto di organi, tessuti e cellule animali (Ordinanza sugli xenotrapianti)**

1	Parte generale .....	2
1.1	Situazione iniziale .....	2
2	Parte speciale .....	2
2.1	Spiegazioni sui singoli articoli .....	2
2.1.1	Sezione 1: Oggetto e definizioni .....	2
2.1.2	Sezione 2 Sperimentazioni cliniche .....	4
2.1.3	Sezione 3: Trattamenti standard.....	10
2.1.4	Sezione 4: Obblighi di diligenza .....	12
2.1.5	Sezione 5: Garanzia della responsabilità civile.....	18
2.1.6	Sezione 6: Protezione dei dati .....	19
2.1.7	Sezione 7: Procedura d'autorizzazione .....	19
2.1.8	Sezione 8: Disposizioni penali .....	21
2.1.9	Sezione 9: Disposizioni finali .....	21
3	Allegato .....	22
3.1	Protocollo .....	22
3.2	Questionario per rilevamenti statistici.....	24
3.3	Documentazione sull'animale da espianto, su organi, tessuti o cellule di origine animale o sulla linea cellulare animale .....	24
3.4	Cartella clinica dell'animale da espianto .....	24

# **Rapporto esplicativo sull'ordinanza concernente il trapianto di organi, tessuti e cellule**

## **1 Parte generale**

### **1.1 Situazione iniziale**

Conformemente all'articolo 43 della legge sui trapianti, gli xenotrapianti sono soggetti all'obbligo di autorizzazione il cui rilascio è subordinato a vincoli severi dato che questo tipo di trapianto comporta il rischio di trasmissione di agenti patogeni dagli animali all'uomo. Questo rischio non si limita ai riceventi in quanto nuovi agenti patogeni animali – non ancora conosciuti – si possono trasmettere insospettatamente all'intera popolazione. L'ordinanza mira a garantire la migliore protezione possibile per i riceventi, le persone a loro diretto contatto, le persone che partecipano al trapianto e la popolazione, in applicazione degli articoli 43-48 della legge federale sui trapianti.

Gli xenotrapianti possono essere autorizzati nel quadro di sperimentazioni cliniche (*sezione 2*) o di trattamenti standard (*sezione 3*). Questi due tipi di autorizzazione sono subordinati a requisiti differenziati. L'ordinanza disciplina gli obblighi di diligenza (*sezione 4*), la garanzia della responsabilità civile (*sezione 5*) e la procedura di autorizzazione (*sezione 7*). L'ordinanza è corredata di un allegato che concerne la documentazione di studio per le sperimentazioni cliniche. Le tasse amministrative sono regolamentate in un'apposita ordinanza (ordinanza sugli emolumenti per l'esecuzione da parte delle autorità federali della legislazione in materia di trapianti).

## **2 Parte speciale**

### **2.1 Spiegazioni sui singoli articoli**

#### **2.1.1 Sezione 1: Oggetto e definizioni**

##### **2.1.1.1 Art. 1 Oggetto**

L'ordinanza si applica tanto alle sperimentazioni cliniche quanto ai trattamenti standard dato che la legge sui trapianti ha fissato requisiti diversi per queste due applicazioni al fine di prevenire le infezioni. Inoltre, l'ordinanza stabilisce gli obblighi di diligenza (*lett. a*) che prevedono essenzialmente l'obbligo di test al fine di garantire la sicurezza contro le infezioni (art. 18), l'obbligo di registrazione e di conservazione per garantire la rintracciabilità (artt. 22 e 23) e una serie di disposizioni concernenti l'impiego di animali da espianto (art. 17). I requisiti fissati per l'impiego di animali da espianto mirano ad evitare la trasmissione di agenti patogeni (zoonosi) dall'animale all'uomo. L'ordinanza non ha per oggetto la protezione degli animali: come per gli animali da laboratorio, agli animali da espianto si applicano infatti le disposizioni della legislazione sulla protezione degli animali. L'ordinanza sugli xenotrapianti definisce anche le misure di sicurezza e le norme di comportamento per i riceventi e le persone a contatto con essi (cfr. art. 2 lett. b) in caso di trapianto di organi, tessuti e cellule di origine animale o di espianti standardizzati (*lett. b*). Da ultimo, conformemente alla lettera c, l'ordinanza disciplina la garanzia di responsabilità civile per gli xenotrapianti orientandosi alla normativa pertinente già in vigore (cfr. art. 25).

L'ordinanza non si applica al contatto di organi, tessuti, cellule o liquidi biologici con linee cellulari animali stabilizzate usate nelle procedure standard di produzione di farmaci, quali i fibroblasti 3T3 di topo. In questo caso occorre provare che le cellule nutrici (o «feeder layers») non contengano agenti infettivi patogeni per l'uomo. È a volte possibile che organi, tessuti o cellule classificati inizialmente come espanti animali (xenoespanti), dopo un certo periodo non rientrino più nel campo d'applicazione della presente ordinanza. Ciò è segnatamente il caso per le linee cellulari utilizzate in processi standard di produzione di farmaci che permettono di ottenere nuove conoscenze scientifiche, che permettono di escludere un rischio di infezione.

### **2.1.1.2 Art. 2 Definizioni**

Per xenotrapianto s'intende il trasferimento nell'uomo di organi (ad es. cuore, polmone, fegato, reni, pancreas), tessuti (ad es. pelle, ossa) o cellule (ad es. isole pancreatiche) di origine animale. Il concetto ingloba pertanto anche il trapianto di linee cellulari animali (*lett. a n. 1*). Conformemente alla lettera *a n. 2*, la definizione si estende anche alla perfusione extracorporea, una tecnica che consiste nel mettere a contatto fuori dal corpo umano organi, tessuti, cellule o liquidi corporei umani con organi, tessuti o cellule di origine animale e nel reimmetterli nel corpo umano. Questa definizione, che corrisponde alla soluzione consensuale adottata a livello internazionale, figura anche nell'articolo 3 della Raccomandazione del Consiglio d'Europa sugli xenotrapianti (Raccomandazione Rac(2003)10 del Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa sugli xenotrapianti, adottata il 19 giugno 2003).

Un altro tipo di xenotrapianto consiste nel trasferimento all'uomo di espanti standardizzati xenogeni, ossia di prodotti standardizzabili (o i cui processi di produzione sono standardizzabili) derivati da organi, tessuti o cellule animali o da organi, tessuti, cellule o liquidi corporei umani messi a contatto *ex vivo* con materiale animale (cosiddetti espanti standardizzati, *cfr. lett. a n. 3*). Il trasferimento di questi espanti non è considerato xenotrapianto se gli organi, tessuti, cellule o liquidi biologici di base sono entrati in contatto con linee cellulari animali stabilizzate usate nei processi standard di produzione di farmaci. Questi prodotti rientrano nella categoria degli espanti umani e necessitano, alla stregua di altri agenti terapeutici pronti per l'uso, di un'autorizzazione dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici (Swissmedic) secondo le prescrizioni della legislazione sugli agenti terapeutici.

Va precisato che il concetto di xenotrapianto si applica a organi, tessuti o cellule viventi. Sono considerate viventi tutte le cellule che presentano un metabolismo proprio e che, pertanto, sono potenzialmente in grado di trasmettere virus ad altre cellule, anche se vengono trattate con metodi adatti (ad esempio irradiazione) per inibirne la divisione. I prodotti di cellule e tessuti non viventi, quali le valvole cardiache devitalizzate di suini, non rientrano nel campo d'applicazione di quest'ordinanza, bensì sono considerati dispositivi medici e, come tali, sono disciplinati dall'ordinanza del 17 ottobre 2001 relativa ai dispositivi medici (ODmed; RS 812.213).

Conformemente alla lettera *b*, nella categoria delle persone a contatto con il ricevente rientrano in particolare i partner sessuali del ricevente, il personale medico e il personale di laboratorio. Si tratta esclusivamente di persone che possono entrare in contatto diretto o indiretto con liquidi corporei dei riceventi (mediante esposizione percutanea o altra esposizione diretta) o che possono entrare in contatto con le mucose del ricevente, sia con atto sessuale sia con medicazione di ferite o con prelievo di campioni biologici. Il contatto dev'essere quindi di una certa intensità: uno sfioramento fortuito, un abbraccio o la stretta vicinanza in un ambiente circoscritto (ad es. autobus) non bastano a trasformare il prossimo in una persona a contatto con il ricevente.

## **2.1.2 Sezione 2 Sperimentazioni cliniche**

### **2.1.2.1 Art. 3 Requisiti tecnici e gestionali per il rilascio dell'autorizzazione**

L'autorizzazione per sperimentazioni cliniche di xenotrapianti è rilasciata se sono soddisfatti i seguenti requisiti:

- Alle sperimentazioni devono partecipare esperti specializzati in infettologia, microbiologia, virologia ed epidemiologia che possiedono una formazione di base nella disciplina corrispondente, hanno maturato un'esperienza nel settore e seguono una formazione continua in particolare nel settore delle zoonosi. Questi specialisti devono adottare tutte le misure necessarie a individuare rapidamente e a contenere eventuali infezioni. Occorre inoltre designare un veterinario responsabile del monitoraggio dell'animale da espianto. Analogamente agli specialisti già menzionati, il veterinario deve disporre di qualifiche specifiche, in particolare nel settore della protezione degli animali, della virologia e dell'allevamento di animali da laboratorio (*lett. a*).
- Oltre a quella degli specialisti di cui alla lettera *a*, è indispensabile – con tempi e intensità diversi – la collaborazione fattiva del personale medico (ad es. assistenti tecnici di sala operatoria, infermieri, personale di laboratorio o patologi). Per garantire il rispetto delle misure di precauzione previste contro il rischio di infezione (ad es. assistenza dei riceventi durante il periodo di quarantena), il richiedente deve, ancor prima dell'inizio delle sperimentazioni, fornire la prova che dispone del personale medico necessario (*lett. b*).
- Affinché il monitoraggio delle infezioni sia ottimale, bisogna avvalersi della collaborazione di un laboratorio di diagnostica umana e veterinaria accreditato che disponga di un reparto di virologia. In linea di massima, quindi, un laboratorio che svolge unicamente esami di routine non soddisfa questo requisito: primo perché i progressi tecnici e scientifici devono essere messi in pratica il più rapidamente possibile, secondo perché, in caso di necessità, il laboratorio dev'essere in grado di sviluppare autonomamente nuovi metodi (*lett. c*).
- Per proteggere i diretti interessati e la popolazione dalle infezioni sono necessari locali (ad es. camera per quarantena) e installazioni (ad es. sistema di compartimentazione, filtro dell'aria) adatti. Occorre inoltre rendere inattivi ed eliminare come rifiuti speciali secondo le disposizioni dell'ordinanza sul traffico dei rifiuti speciali<sup>1</sup> (RS 814.610) gli eventuali microrganismi patogeni presenti nelle acque di scarico o nei rifiuti. Occorre fornire la prova che i locali e le installazioni sono a disposizione esclusivamente per le sperimentazioni cliniche e che sono utilizzabili in ogni momento. Questa disponibilità continua permette di evitare ritardi nell'attuazione delle misure di sicurezza (*lett. d*).
- Infine, il richiedente deve provare che sono soddisfatte tutte le condizioni relative alla sicurezza. I requisiti di sicurezza di cui all'art. 3 lettera *e* riguardano la dotazione impiantistica (sala di quarantena, sistema di compartimenti, laboratorio accreditato), l'organico (attribuzioni chiare degli specialisti, competenze tecniche del personale di laboratorio, consenso del personale medico e informazione delle altre persone a contatto con i riceventi) nonché la disponibilità di basi scientifiche e di dati sull'animale da espianto o sugli organi, tessuti o cellule da trapiantare in modo da escludere con grande probabilità il rischio di infezione. Nel quadro della procedura di autorizzazione e della verifica del rispetto dei requisiti di sicurezza si accerta che l'archiviazione dei campioni biologici e dei relativi dati sia garantita sul piano finanziario e organizzativo anche dopo il decesso, il fallimento o la cessazione dell'attività del titolare dell'autorizzazione.

---

<sup>1</sup> L'attuale titolo è «ordinanza sul traffico dei rifiuti speciali» (OTRS)

La documentazione di studio (protocollo) presentata dal richiedente deve indicare quali presupposti di sicurezza sono soddisfatti per una determinata sperimentazione clinica ed è oggetto di verifica durante la procedura di autorizzazione. Il rilascio dell'autorizzazione sancisce il carattere vincolante di queste misure. Il richiedente è tenuto a provare che soddisfa effettivamente i requisiti di sicurezza stabiliti nella documentazione di studio e garantisce che l'attuazione delle misure è assicurata in ogni tappa della sperimentazione clinica (ad es. isolamento di un paziente infetto; *lett. e*).

Sebbene gli organi, i tessuti e le cellule modificati geneticamente siano retti anche dalla legge sull'ingegneria genetica (LIG, RS 814.91), il loro trapianto è disciplinato dalla normativa d'attuazione della legge sui trapianti, che deve di per sé contemplare prescrizioni a tutela dell'ambiente (e indirettamente anche dell'uomo). Sono quindi necessarie misure di protezione dell'ambiente e di tutela indiretta dell'uomo nell'eventualità di un'emissione – in particolare attraverso i rifiuti e le acque di scarico – di organismi geneticamente modificati nell'ambito di un trapianto di organi, tessuti e cellule animali modificati geneticamente. L'impiego di animali modificati geneticamente deve avvenire in un sistema chiuso, conformemente all'ordinanza sull'impiego confinato (OIconf, RS 814.912). Chiunque modifichi geneticamente animali per ottenere una «riserva» di materiale (organi, tessuti, cellule), deve rispettare i principi della dignità della creatura. La sperimentazione clinica soggiace all'approvazione dell'Ufficio federale dell'ambiente, delle foreste e del paesaggio (UFAFP; cpv. 2).

#### **2.1.2.2      Art. 4      Protezione delle persone incapaci di discernimento**

Dato che, a tutt'oggi, i rischi di uno xenotrapianto sono difficilmente prevedibili e che questo tipo di trapianto implica un monitoraggio medico costante come pure l'osservanza di determinate regole di comportamento, l'esclusione di massima di pazienti incapaci di discernimento dalle sperimentazioni cliniche è del tutto conforme ai principi di buona prassi cui soggiace la sperimentazione clinica (cfr. anche art. 11). Con questo non si vuole precludere ai pazienti incapaci di discernimento una nuova terapia. Si mira piuttosto a raccogliere ulteriori elementi dapprima su pazienti capaci di discernimento per evitare di imporre regole di comportamento vincolanti (e in parte limitative della libertà personale) nonché controlli medici sull'arco di tutta la vita in special modo ai minorenni incapaci di discernimento. Questi ultimi, così come tutte le persone incapaci di discernimento, devono comunque poter beneficiare di uno xenotrapianto non appena sarà autorizzato come trattamento standard. Fino ad allora, e salvo eccezioni previste ai capoversi 1 e 3, non possono essere sottoposti a sperimentazioni cliniche anche se il loro rappresentante legale dà il proprio consenso.

Per determinati quadri clinici dove una sperimentazione di xenotrapianto mira a ripristinare lo stato mentale originario del soggetto dello studio (ad es. morbo di Alzheimer), le sperimentazioni cliniche possono essere eseguite su persone incapaci di discernimento di età superiore ai 18 anni alle condizioni fissate al capoverso 1 lettere a-d. In questo caso l'elemento chiave è la probabilità di ripristinare lo stato mentale originario del soggetto grazie all'intervento, il che rappresenta un beneficio diretto per il paziente. Si presuppone implicitamente che dalle sperimentazioni condotte su persone capaci di discernimento non si possono raccogliere ulteriori conoscenze. Conformemente alle regole della rappresentanza legale, il rappresentante legale deve ricevere le informazioni di cui all'articolo 5 e deve decidere dell'opportunità della sperimentazione nel interesse del soggetto e in base alla volontà che esprimerebbe lo stesso se egli fosse in possesso della capacità di discernimento.

In deroga al principio di cui al capoverso 2, si possono praticare in via eccezionale sperimentazioni cliniche di xenotrapianto su minorenni incapaci di discernimento se è molto

probabile che lo xenotrapianto permetta di ridurre sensibilmente la sofferenza del paziente e se non esiste una terapia alternativa. In tali casi non sarebbe eticamente corretto continuare a far soffrire questa persona e precluderle l'unica opportunità terapeutica. Anche qui, conformemente alle regole della rappresentanza legale, il rappresentante legale deve ricevere le informazioni di cui all'articolo 5 e deve decidere se la sperimentazione è opportuna in base alla volontà presunta del soggetto incapace di discernimento e nel suo interesse (*cpv. 3*).

### **2.1.2.3 Art. 5 Informazione e consenso del ricevente**

Uno xenotrapianto può essere praticato solo se il ricevente ha espresso il proprio consenso. Affinché possa acconsentire con piena cognizione di causa, dev'essere informato in modo esauriente. Le informazioni devono essere chiare, comprensibili e redatte in una lingua che il destinatario capisce e nella quale si può esprimere senza difficoltà. Per proteggere il ricevente e nell'eventualità di dover fornire ulteriormente una prova, il consenso dev'essere espresso liberamente e per iscritto. La decisione del ricevente non dev'essere influenzata da pressioni o incentivi (ad es. promesse di denaro o di altri vantaggi; *cpv. 1*).

Nel capoverso 2 figurano i principali punti su cui il ricevente dev'essere informato. L'elenco non è esaustivo.

- Lo xenotrapianto comporta il rischio di contrarre zoonosi, ossia infezioni che possono essere trasmesse all'uomo con il trapianto di organi, tessuti o cellule animali o di espianti standardizzati. È particolarmente importante spiegare al ricevente i rischi associati allo xenotrapianto e informarlo che tali rischi non concernono unicamente se stesso ma anche altre persone, in particolare le persone a contatto (*lett. a*).
- Va spiegato chiaramente al ricevente che ogni sintomo di infezione rende necessaria una serie di accertamenti clinici e può comportare il ricovero in isolamento. Il ricevente deve sapere che l'isolamento è una misura di protezione per contenere la diffusione degli agenti patogeni e che può essere ordinata in virtù della legge sulle epidemie. Dev'essere consapevole del fatto che la durata dell'isolamento non può essere prevista e si protrae fintanto che il rischio di infezione non è stato accertato in modo chiaro e fintanto che sussiste il pericolo di contagio (*lett. b e j*).
- Poiché dopo uno xenotrapianto il ricevente deve assumere regolarmente farmaci per evitare la reazione di rigetto, occorre spiegarli che i farmaci indeboliscono il suo sistema immunitario rendendo l'organismo generalmente più predisposto alle infezioni. In particolare, il fatto che il sistema immunitario sia indebolito può favorire l'insorgere di infezioni xenogene (*lett. c*).
- Il ricevente dev'essere consapevole del fatto che l'incertezza legata ai rischi di infezione implica controlli medici post-trapianto per tutto il resto della vita. Quest'incertezza permane anche se il trapianto fallisce (ad es. a causa della reazione di rigetto) o se gli organi, tessuti o cellule animali trapiantati devono essere asportati (*lett. b*).
- Il ricevente deve sapere che, per certi aspetti, dovrà cambiare il proprio stile di vita (*lett. i*). Ad esempio, non potrà più donare sangue, organi, tessuti o cellule. È inoltre possibile che non possa più avere rapporti sessuali non protetti – e questo vale anche per il partner. Il ricevente è tenuto ad informare le persone conosciute dopo la sperimentazione di xenotrapianto (ad es. nuovo partner), a spiegar loro i rischi di una possibile infezione con agenti zoonotici e a annunciare queste persone al titolare dell'autorizzazione. Ciò garantisce che anche altre persone vengano sensibilizzate sul rischio di infezione e osservino le regole di comportamento del caso (*lett. e*).

- Va detto inoltre che il consenso allo xenotrapianto può anche influire sull'ambiente sociale del ricevente. È possibile ad esempio che determinate persone si allontanino sia per paura di un'infezione sia perché per motivi etici non accettano lo xenotrapianto quale opzione terapeutica. Proprio per questo l'informazione deve affrontare anche la questione delle conseguenze psichiche, ad esempio gli interrogativi sull'identità o sulla creazione di una chimera (*lett. f*).
- L'informazione riguarda anche l'archiviazione di dati e di campioni biologici. Il ricevente dev'essere informato sulla necessità di conservare a lungo termine i dati e i campioni e sulla portata della protezione dei dati – scopo della conservazione del materiale, persone autorizzate a consultarlo e ad accedervi (*lett. g*; cfr. artt. 22 e 23).
- Il ricevente dev'essere inoltre informato che al suo decesso verrà effettuata un'autopsia (*lett. h*) per constatare o escludere un eventuale nesso tra la causa del decesso e lo xenotrapianto (cfr. art. 44 lett. b della legge sui trapianti).

Poiché i rischi variano a seconda del tipo di trapianto e della specie dell'animale da espianto, il titolare dell'autorizzazione deve provvedere affinché queste informazioni vengano fornite dallo sperimentatore che, disponendo di ampie conoscenze sulla portata e le modalità della sperimentazione, è in grado di valutare al meglio i rischi, in particolare quelli legati alla trasmissione di infezioni, dare spiegazioni ai soggetti e rispondere alle loro domande (*cpv. 3*).

Dopo la fase di informazione, che può richiedere vari colloqui, va lasciato al ricevente un periodo di riflessione sufficiente per permettergli di decidere in piena cognizione di causa se partecipare alla sperimentazione e se accetta di rispettare tutte le misure e le regole di comportamento prescritte. Ovviamente, il ricevente è libero di consultare altre persone, in particolare parenti stretti o pazienti già trapiantati (*cpv. 4*).

Lo specialista che riceve la dichiarazione definitiva di consenso dal soggetto dev'essere indipendente. Ciò significa che non deve intervenire in alcun modo nella sperimentazione e non deve avere un rapporto di subordinazione con chi vi partecipa direttamente. L'assenza di un coinvolgimento diretto garantisce che il ricevente sia stato informato in modo esauriente e comprensibile e abbia dato liberamente il proprio consenso. Nel corso di uno o più colloqui, lo specialista indipendente deve assicurarsi che il soggetto della sperimentazione è stato informato in modo equilibrato e deve ribadire i benefici e i rischi di uno xenotrapianto. Più importante ancora dell'informazione è garantire che il soggetto della sperimentazione non sia sotto pressione quando esprime il proprio consenso e che prima della decisione definitiva possa ancora porre domande a uno specialista indipendente (*cpv. 5*).

#### **2.1.2.4 Art. 6 Informazione delle persone a contatto con il ricevente**

In virtù dell'articolo 2 lettera b, per persone a contatto s'intendono sia i partner sessuali del ricevente, sia il personale medico e di laboratorio. Poiché la sperimentazione clinica ha un impatto diretto anche sulle persone a contatto a causa della loro vicinanza fisica con il ricevente o della manipolazione dei campioni biologici e del rischio di infezione più elevato che ne deriva, esse devono essere informate in modo completo e comprensibile sulle regole di comportamento (ad es. rapporti sessuali protetti, annuncio delle nuove persone a contatto con il ricevente o particolare precauzione nella manipolazione dei campioni biologici) e sulle misure mediche da seguire (ad es. visite mediche regolari e prelievi). Il titolare dell'autorizzazione è tenuto a provvedere affinché anche le persone a contatto con il ricevente ricevino le informazioni necessarie dallo sperimentatore. Questi – come già nel caso dell'informazione del ricevente – è infatti la persona più adatta a esporre i dettagli della sperimentazione e a rispondere alle domande.

Ai fini della produzione di prove, le persone a contatto con il ricevente devono apporre la propria firma e confermare di essere stati informati in modo completo (*cpv. 1*).

Come già menzionato, a causa dello stretto contatto con il ricevente, dell'assistenza che gli prestano o per il fatto di manipolare i suoi campioni biologici, le persone a contatto devono essere informate in modo esauriente e comprensibile in particolare su tutti i possibili rischi, sulle regole di comportamento da seguire e sulle misure mediche da adottare. Nell'informare in modo obiettivo il personale medico occorre porre l'accento sui possibili rischi e le conseguenze del coinvolgimento (ad es. nel prelievo di campioni biologici; *cpv. 2*).

In virtù dell'articolo 5 capoverso 2 lettera e, al titolare dell'autorizzazione devono essere annunciate le nuove persone a contatto con il ricevente. Per assicurare una protezione ampia contro le infezioni, il titolare è tenuto a fare in modo che anche queste persone siano informate esaurientemente sui rischi di uno xenotrapianto (*cpv. 3*).

#### **2.1.2.5 Art. 7 Consenso del personale medico e del personale di laboratorio**

Nell'assistere i pazienti che hanno subito uno xenotrapianto o nel manipolare i loro campioni biologici, il personale medico si espone a determinati rischi, dato che le conseguenze di un'infezione xenogena non sono conosciute.

Poiché la partecipazione a una sperimentazione clinica può tradursi in una maggiore esposizione al pericolo rispetto all'attività di routine disciplinata contrattualmente, il personale medico deve dare il proprio consenso liberamente e per iscritto e deve dichiarare che rispetterà le regole di comportamento e le misure necessarie per garantire la protezione dalle infezioni.

L'obbligo di consenso si applica solo al personale medico e di laboratorio. Per motivi legali non è possibile richiedere una dichiarazione di consenso anche ad altre persone a contatto con il ricevente, ad esempio ai partner sessuali. Da un lato, infatti, questa dichiarazione comporterebbe un'ingerenza inammissibile nella sfera privata del ricevente e sarebbe una misura sproporzionata poiché il mancato consenso potrebbe impedire uno xenotrapianto salvavita. Dall'altro tale consenso non è necessario per ordinare eventuali provvedimenti epidemiologici nei confronti di una persona che è entrata in contatto con il ricevente. La legge sulle epidemie fornisce infatti alle autorità competenti le basi legali necessarie per adottare misure ad hoc volte a prevenire l'eventuale propagazione di una malattia trasmissibile.

#### **2.1.2.6 Art. 8 Esami medici**

I controlli medici attendibili sono un elemento decisivo per individuare l'insorgere di un'infezione o per impedirne la propagazione. Il monitoraggio medico del paziente va fatto in base a vari metodi diagnostici e comprende in particolare il prelievo di campioni biologici (*cpv. 1*).

Per determinare con esattezza lo stato di salute del ricevente sono prescritti esami medici accurati almeno immediatamente prima e immediatamente dopo l'intervento. I dati e i campioni, analizzati, confrontati e conservati secondo le disposizioni dell'articolo 23, possono essere confrontati con quelli raccolti dopo il trapianto, per ottenere indicazioni sull'esito del trapianto (ad es. funzioni fisiologiche degli organi, tessuti o cellule) e su eventuali cambiamenti dello stato infettivo (*cpv. 2 lett. a*).

Gli esami medici devono essere svolti con frequenza decrescente visto che molte infezioni presentano un breve periodo di incubazione<sup>2</sup> (ad esempio, il periodo d'incubazione del virus dell'influenza è di al massimo quattro giorni). Per questo motivo occorre sottoporre il ricevente a controlli medici ravvicinati immediatamente dopo il trapianto. Con il passare del tempo, la frequenza dei controlli può diminuire (ad es. più volte all'anno, almeno una volta all'anno). Per ogni sperimentazione clinica, i dettagli degli esami medici – e in special modo quelli relativi alla frequenza dei controlli e ai metodi d'esame – vanno definiti nel protocollo (Allegato, punto 1.7; *cpv. 2 lett. b*).

Il periodo di incubazione delle infezioni può tuttavia durare anche anni o decenni; si pensi ad esempio all'AIDS. Dato che, nel caso di infezioni xenogene sconosciute, gli agenti patogeni e il periodo di incubazione non sono noti, viene prescritto un monitoraggio medico per tutto l'arco della vita. Ciò garantisce che anche le infezioni che si manifestano tardivamente siano individuate e rilevate. Anche quando gli organi, i tessuti o le cellule trapiantati vengono espuntati o rigettati dall'organismo, i controlli annuali vanno mantenuti, al fine di valutare costantemente il rischio infettivo del ricevente e garantire la protezione della popolazione (*cpv. 2 lett. c*).

Il prelievo e l'analisi di campioni biologici ad ogni visita medica di cui al capoverso 2 sono necessari per individuare eventuali agenti patogeni prima che si manifestino i segni clinici della malattia.

È inoltre possibile che nuovi metodi di analisi permettano di individuare a posteriori malattie preesistenti, non rilevate al momento del trapianto. Infine si possono trarre conclusioni sulle complicazioni sopraggiunte durante il trapianto (ad es. trasmissione di agenti infettivi; *cpv. 3*).

Se il ricevente non si sottopone più agli esami medici previsti al capoverso 2, occorre informare immediatamente l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) che adotterà le misure opportune in virtù della legge sulle epidemie. Il monitoraggio costante dei riceventi è l'unico mezzo per valutare in modo ottimale il rischio di infezione per tutte le persone interessate e per la popolazione (*cpv. 4*).

#### **2.1.2.7 Art. 9 Procedura in caso di sospetto d'infezione**

Il quadro clinico di un'infezione xenogena non è conosciuto. Ogni segno di infezione nel ricevente e le infezioni inspiegabili che colpiscono le persone a contatto con il ricevente devono essere considerate infezioni potenzialmente xenogene fintanto che non si dimostra il contrario. Poiché gli agenti patogeni e le vie di trasmissione sono sconosciuti, occorre adottare immediatamente misure per evitare il propagarsi della malattia (ad es. isolamento della persona malata).

Sintomi atipici come un semplice raffreddore, febbre, pustole o catarro nelle vie respiratorie superiori devono essere considerati possibili segni di infezione.

È anche possibile che si manifesti un'infezione inspiegabile nelle persone a contatto con il ricevente senza che quest'ultimo presenti segni di infezione. Una simile infezione può ad esempio apparire sotto forma di radiotrasparenza patologica su una radiografia del torace non riconducibile a tumore ai polmoni, infiammazione polmonite o malattia di altro tipo. Tutti i quadri clinici le cui cause non sono individuabili nemmeno dopo accurati accertamenti di routine vanno considerati infezioni xenogene. In questo caso, come nel caso in cui vi siano segni di

---

<sup>2</sup> Per periodo d'incubazione s'intende l'intervallo di tempo tra la penetrazione di un germe patogeno nell'organismo umano e la comparsa dei primi segni clinici della malattia.

infezione nei riceventi, occorre prendere tutte le disposizioni del caso per evitare il propagarsi dell'infezione (cpv. 1).

Va fatto tutto il possibile per diagnosticare un'eventuale infezione. Le nuove infezioni non ancora conosciute sono difficilmente individuabili con le tecniche diagnostiche consuete. Ad esempio, l'identificazione del virus HIV quale causa dell'AIDS è stata possibile solo alcuni anni dopo l'osservazione del quadro clinico. Per migliorare la diagnosi o l'identificazione delle cause delle infezioni post-trapianto vanno applicate anche le tecniche analitiche e diagnostiche più moderne dato che gli esami in base ai metodi di analisi standard si sono rivelati insufficienti.

Contemporaneamente, le analisi epidemiologiche mirano a chiarire se l'infezione è stata trasmessa ad altre persone (cpv. 7).

#### **2.1.2.8 Art. 10 Procedura al decesso del ricevente**

In virtù di quest'articolo, il titolare dell'autorizzazione deve notificare immediatamente all'UFSP il decesso del ricevente anche se la morte non è riconducibile ad un'infezione (*lett. a*).

Il titolare deve eseguire immediatamente esami microbiologici, patologici e istopatologici del cadavere, allo scopo di accertare la presenza di un'eventuale infezione. Se vengono individuati agenti infettivi che possono mettere in pericolo la salute di altre persone, è necessario informare le autorità competenti conformemente all'articolo 24 e adottare le misure del caso (*lett. b*).

Affinché dopo il decesso di un ricevente l'UFSP possa verificare se la protezione della popolazione è garantita, deve disporre quanto prima del risultato degli esami (*lett. c*).

#### **2.1.2.9 Art. 11 Prescrizioni applicabili in materia di sperimentazioni cliniche**

Questa disposizione sancisce l'assoggettamento degli xenotrapianti agli articoli 35-37, 42 e 43 dell'ordinanza sui trapianti. In tal modo si vuole garantire che nel quadro di una sperimentazione clinica i riceventi di organi, tessuti, cellule animali o di espanti standardizzati siano protetti alla stessa stregua dei soggetti che partecipano ad altri trapianti sperimentali. I primi xenotrapianti verranno prevedibilmente condotti nel quadro di sperimentazioni cliniche. Come per tutte le sperimentazioni cliniche con espanti occorre rispettare le linee guida di Buona Prassi clinica della Conferenza internazionale di armonizzazione (linee guida ICH), e in particolare la versione del 1° maggio 1996. Ciò permette di tutelare i riceventi, garantire l'attendibilità dei dati e migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica delle sperimentazioni cliniche.

#### **2.1.3 Sezione 3: Trattamenti standard**

Contrariamente alle sperimentazioni cliniche, le ripercussioni e le conseguenze delle terapie usate come trattamento standard possono essere valutate con maggiore attendibilità e rappresentano una forma terapeutica già comprovata. Vista la maggiore prevedibilità degli effetti, si parte dal presupposto che, ai sensi dell'articolo 43 capoverso 3 lettera a della legge sui trapianti, il rischio di infezione per la popolazione riconducibile al trapianto di organi, tessuti e cellule animali o di espanti standardizzati con essi è escluso per un trattamento standard.

A causa delle incertezze esistenti, segnatamente nel settore della protezione contro le infezioni, i medici sono autorizzati a optare per lo xenotrapianto solo previa autorizzazione, in quanto non è mai possibile escludere del tutto un rischio residuo di infezione xenogena. Questo rischio residuo comporta, oltre all'obbligo di autorizzazione, una serie di obblighi per il paziente trapiantato.

### **2.1.3.1 Art. 12 Condizioni d'autorizzazione**

L'autorizzazione per praticare uno xenotrapianto quale trattamento standard è rilasciata se sono soddisfatte due condizioni di base:

- In primo luogo, il richiedente deve provare che il rischio di infezione per la popolazione è escluso. La prova di questo requisito poggia sulle conoscenze acquisite con trapianti analoghi nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Gli esami medici – e in particolare quelli post-trapianto condotti sull'arco di anni – possono fornire la prova richiesta (*lett. a*).
- In secondo luogo deve provare che non esiste un trattamento altrettanto efficace. Questa prova è richiesta poiché in base allo stato attuale delle conoscenze il rischio residuo di infezione non può essere escluso del tutto. A pari benefici occorrerebbe infatti optare per il metodo terapeutico che presenta meno rischi per il ricevente (*lett. b*).

Per quanto attiene ai requisiti specifici applicabili a trattamenti standard con organi, tessuti o cellule animali modificati geneticamente si rinvia alle spiegazioni relative all'articolo 3 capoverso 2.

### **2.1.3.2 Art. 13 Informazione e consenso del ricevente**

Uno xenotrapianto può essere effettuato unicamente se il ricevente è stato informato in modo esauriente e ha dato liberamente il proprio consenso per iscritto accettando il trapianto, le misure d'accompagnamento e le regole di comportamento. Le misure di accompagnamento comprendono in particolare l'obbligo di sottoporsi a esami medici di routine e il consenso all'autopsia in caso di decesso (cfr. art. 44 lett. *a* e *b* della legge sui trapianti). Il divieto di donare sangue, organi, tessuti e cellule rientra nelle regole di comportamento con le quali il ricevente deve dichiararsi d'accordo. Le misure di accompagnamento e le regole di comportamento, volte a tutelare la salute dei riceventi e della popolazione, s'impongono visto il rischio residuo di infezione xenogena.

### **2.1.3.3 Art. 14 Esami medici**

Alla stregua dei riceventi di organi, tessuti o cellule umani, i pazienti xenotrapiantati sono sottoposti a controlli medici regolari (controlli di routine). Questi controlli sono già pratica corrente sia nel caso di malattie croniche (ad es. ipertensione, epilessia) sia nel caso di una sorveglianza sanitaria generale (ad es. esami ginecologici). Pertanto, i riceventi non dovrebbero considerare gli esami medici prescritti una misura limitativa della libertà.

Questa disposizione mira a garantire che durante gli esami di routine non si proceda solo al controllo dello stato generale di salute e della funzionalità degli organi, tessuti, cellule o degli espianti standardizzati fabbricati con essi, ma si verifichi anche l'eventuale presenza di uno stato infettivo nel ricevente. Oltre alla sorveglianza medica lungo l'arco della vita, questa disposizione garantisce una sorveglianza costante e a lungo termine delle infezioni di tutti i riceventi. Vengono così creati i presupposti per l'individuazione tempestiva di potenziali infezioni, riducendo il rischio residuo per la popolazione.

### **2.1.3.4 Art. 15 Procedura al decesso del ricevente**

Assoggettando il titolare dell'autorizzazione all'obbligo di accertare lo stato infettivo del ricevente deceduto, l'ordinanza garantisce che al decesso di un paziente xenotrapiantato vengano

condotti esami per determinare la presenza eventuale di infezioni (cfr. art. 44 lett. b della legge sui trapianti).

Se viene riscontrata la presenza di un'infezione pericolosa per la salute di altre persone, bisogna informare le autorità competenti conformemente all'articolo 24 e adottare le misure del caso.

## **2.1.4 Sezione 4: Obblighi di diligenza**

### **2.1.4.1 Art. 16 Trattamento delle linee cellulari animali**

Per uno xenotrapianto possono essere utilizzate unicamente linee cellulari animali

- la cui origine è documentata (*cpv. 1 lett. a*), e
- che, in base allo stato della scienza e della tecnica, sono prive di agenti patogeni per la loro specie e per l'essere umano (*cpv. 1 lett. b*).

Per poter soddisfare questi requisiti il titolare dell'autorizzazione è tenuto a esaminare regolarmente le linee cellulari animali che utilizza (*cpv. 2*).

### **2.1.4.2 Art. 17 Impiego di animali da espianto**

Per il ricevente, il rischio d'infezione xenogeno dipende dalla specie di animale da espianto e dalla modalità di preparazione degli organi, tessuti o cellule. Teoricamente, per uno xenotrapianto entrano in linea di conto sia specie molto simili all'uomo (ad es. scimpanzé) sia specie molto diverse (ad es. suini).

I primati non umani quali scimpanzé o babuini presentano analogie anatomiche, fisiologiche e immunologiche con l'uomo che indeboliscono tra l'altro la barriera immunologica, favorendo la sopravvivenza e il funzionamento degli organi, tessuti o cellule trapiantati. A questi vantaggi si contrappongono fattori quali disponibilità, costi e riserve di tipo etico. Considerando la dimensione filogenetica si può pensare che gli agenti patogeni dei primati, visto il rapporto di parentela con l'uomo, si trasmettano più facilmente rispetto a quelli delle specie animali con meno affinità con l'uomo. Si suppone quindi che gli organi, i tessuti o le cellule di un babuino comportano un rischio di infezione maggiore rispetto a quelli di un maiale. A livello internazionale<sup>3</sup> si riconosce generalmente che i primati non umani non devono essere usati come animali da espianto fintanto che non saranno disponibili maggiori informazioni su un possibile rischio infettivo.

Sebbene la specie animale più adatta non sia ancora stata individuata, è vietato utilizzare i primati come animali da espianto. Questo divieto si giustifica per l'elevato rischio di infezione e per il rischio d'estinzione cui sono esposti molti primati.

Nella letteratura specializzata<sup>4,5</sup> si legge tuttavia che le cellule Vero (una linea cellulare stabilizzata che deriva da cellule epatiche dell'African Green Monkey) sono state ad esempio

---

<sup>3</sup> Cfr. ad esempio la Raccomandazione Rac(2003)10 del Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa (Recommendation Rec(2003)10 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantation) (*Adopted by the Committee of Ministers on 19 June 2003 at the 844th meeting of the Ministers' Deputies*) o nel Guidance Document statunitense del U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Guidance For Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans, aprile 1999.

<sup>4</sup> Jantschkeff et al. Gene therapy with cytokine-transfected xenogenic cells (Vero-IL-2) in patients with metastatic solid tumors: mechanism(s) of elimination of the transgene-carrying cells. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 48, 321-330, 1999.

utilizzate come veicolo per il trasferimento genico (interleuchina-2) in pazienti affetti da tumore. Inoltre, in Francia si applica un metodo di fecondazione *in-vitro* che utilizza uno strato di cellule nutrici (feeder layer) di cellule Vero<sup>6,7,8</sup>.

Sulla base delle esperienze maturate e in linea con le raccomandazioni del Consiglio d'Europa<sup>9</sup>, lo xenotrapianto di cellule di primati non umani è autorizzato in via eccezionale se le cellule provengono da linee cellulari stabilizzate e ben caratterizzate. Quest'eccezione si applica anche alle linee cellulari derivate dal sangue del cordone ombelicale di primati non umani, ma non alle scimmie antropoidi che non possono essere utilizzate come animali da espianto (*cpv. 1*).

Gli organi, i tessuti o le cellule utilizzati a scopo di xenotrapianto devono provenire unicamente da animali allevati in cattività da più generazioni per essere utilizzati specificatamente come animali da espianto. Ne consegue che gli organi, i tessuti o le cellule di selvaggina o di animali macellati non possono essere utilizzati per uno xenotrapianto e questo perché potrebbero ospitare agenti infettivi e non soddisfano i requisiti.

Gli animali da espianto devono soddisfare i seguenti requisiti:

- gli animali da cui si prelevano organi, tessuti o cellule devono essere allevati in cattività da diverse generazioni, in condizioni controllate; l'allevamento dev'essere recintato per evitare l'introduzione e la propagazione di agenti infettivi (*cpv. 2 lett. a*);
- la loro origine dev'essere documentata senza lacune (*cpv. 2 lett. b*);
- gli animali devono provenire da allevamenti chiusi, ossia si esclude l'acquisto di animali o l'incrocio con animali che provengono da allevamenti esterni (*cpv. 2 lett. c*);
- gli animali devono, secondo lo stato della scienza e della tecnica, essere privi di agenti patogeni che possono infettare la propria specie o l'uomo (*cpv. 2 lett. d*).

Le sperimentazioni cliniche servono da base scientifica per l'autorizzazione a condurre trattamenti standard. Le condizioni delle sperimentazioni cliniche, in particolare le caratteristiche dell'animale da espianto o della linea cellulare utilizzata, sono vincolanti nel caso in cui i risultati sono utilizzati per documentare la sicurezza dello xenotrapianto e i suoi benefici terapeutici. Gli animali da espianto o le linee cellulari utilizzati per trattamenti standard devono pertanto soddisfare le esigenze applicabili alle sperimentazioni cliniche. In particolare:

- Le caratteristiche genetiche degli animali da espianto devono coincidere; ciò vale anche per le linee cellulari utilizzate (*cpv. 3 lett. a*).
- Il protocollo di sorveglianza degli animali da espianto o della linea cellulare non può essere semplificato e l'intervallo di sorveglianza non può essere allungato; vanno impiegati gli stessi metodi; nel programma di sorveglianza vanno integrate le nuove conoscenze scientifiche e tecniche. In particolare, le linee cellulari devono essere sottoposte a controlli per verificare eventuali contaminazioni con virus e batteri o per individuare la presenza di altri agenti

---

<sup>5</sup> Rochlitz et al. Gene therapy study of cytokine-transfected xenogeneic cells (Vero-interleukin-2) in patients with metastatic solid tumors. *Cancer Gene Therapy* 6, 271-281, 1999.

<sup>6</sup> Veiga A, Torello MJ, Menezes Y, Busquets A, Sarrías O, Coroleu B, Barri PN. Use of co-culture of human embryos on Vero cells to improve clinical implantation rate. *Hum Reprod. Suppl* 2, 112-20, 1999.

<sup>7</sup> Lapree-Delage G, Volante M, Frydman R, Chaouat G. Interleukin-6 levels in co-culture of human in vitro fertilization embryos with Vero cells are not predictive of future successful development. *Am J Reprod Immunol.* 41(2), 164-7, 1999.

<sup>8</sup> Guerin JF, Nicollet B. Interest of co-cultures for embryos obtained by in-vitro fertilization: a French collaborative study. *Hum. Reprod.* 12(5), 1043-6, 1997.

<sup>9</sup> Articolo 11 capoverso 2 della Raccomandazione Rac(2003)10 del Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa sugli xenotrapianti.

potenzialmente infettivi. L'esame finale e la decisione sull'autorizzazione di utilizzare un determinato animale o organi, tessuti o cellule per uno xenotrapianto si basa sugli stessi principi applicabili alle sperimentazioni cliniche (*cpv. 3 lett. b*).

- Le condizioni di allevamento, compresa la cura degli animali, devono essere identiche a quelle degli animali utilizzati per sperimentazioni cliniche; lo stesso vale per le condizioni di coltura e conservazione delle linee cellulari (*cpv. 3 lett. c*).

Le condizioni di salute degli animali allevati a scopo di espianto devono essere controllate costantemente; in particolare si devono controllare le condizioni di salute degli animali antenati. I controlli devono fondarsi su metodi clinici, microbiologici e istologici. La sorveglianza sanitaria degli animali da espianto si protrae fino alla morte dell'animale (uccisione per il prelievo di organi, tessuti o cellule a scopo di xenotrapianto o morte dovuta a vecchiaia). La sorveglianza dev'essere effettuata da personale medico specializzato in collaborazione con un laboratorio microbiologico accreditato che vanta un'esperienza nel campo dell'infettologia della specie animale interessata.

I controlli sanitari sugli animali da espianto sono effettuati in base a un protocollo di sorveglianza che definisce come e quando un determinato animale o gruppo dev'essere controllato e chi è responsabile dell'animale da espianto. I dettagli del protocollo di sorveglianza per le sperimentazioni cliniche figurano nella documentazione (cfr. Allegato, punto 3.1). Il programma di sorveglianza sanitaria deve anche descrivere i requisiti che gli animali devono adempiere per essere inseriti in un allevamento, le modalità di sorveglianza e le condizioni di isolamento dal branco.

Dopo la morte dell'animale va condotta un'autopsia accurata. Questo esame consente test più approfonditi che non si potevano effettuare mentre l'animale era in vita. Se i risultati del test fanno supporre che il ricevente è esposto a una malattia infettiva (ad es. se vi sono segni di una malattia prionica), è necessario informare tutti i centri che hanno ricevuto organi, tessuti o cellule dell'animale da espianto a scopo di xenotrapianto (*cpv. 4*).

Gli animali da espianto e i loro organi, tessuti o cellule (incluse le linee cellulari) nonché i relativi espianti standardizzati che non sono utilizzati per uno xenotrapianto o non soddisfano le prescrizioni sulla conservazione dei campioni non possono essere utilizzati per altri scopi (ad esempio non possono essere immessi nella catena alimentare umana o animale) e vanno eliminati conformemente all'articolo 13 dell'ordinanza del 23 giugno 2004 concernente l'eliminazione dei sottoprodotti di origine animale (OESA; RS 916.441.22). I sottoprodotti di origine animale (corpi di animali o parti di essi, comprese le linee cellulari animali) della categoria I, ossia anche modificati geneticamente, vanno eliminati mediante incenerimento diretto o sterilizzazione a pressione (autoclave) seguita da incenerimento. Lo stesso vale per gli animali da espianto che muoiono sia per malattia sia per vecchiaia in un allevamento controllato (*cpv. 5*).

#### **2.1.4.3 Art. 18 Test obbligatori**

I test condotti in base allo stato della scienza e della tecnica che autorizzano l'impiego a scopo di xenotrapianto dell'animale, di organi, tessuti o cellule o di espianti standardizzati fabbricati con essi devono avvenire poco prima del prelievo o del trapianto. In tal modo si può praticamente escludere che nel lasso di tempo tra il test e il prelievo l'animale venga infettato da un agente patogeno la cui presenza era già stata esclusa. Grazie alla serologia, alla coltura, alla formula leucocitaria e agli esami delle feci si controlla la presenza di agenti infettivi patogeni per l'uomo (ad es. batteri, parassiti, virus e prioni). Il test di co-coltivazione va eseguito su una serie di cellule indicatrici adeguate, incluse quelle ematiche mononucleari periferiche, che facilitano

l'individuazione di retrovirus endogeni di origine animale e di altri virus xenogeni. Se la coltura rivela la presenza di un agente patogeno, è necessario applicare altri metodi analitici (ad es. immunofluorescenza, PCR). Vanno inoltre condotti esami sull'infettività di questi agenti per l'uomo.

I progressi scientifici e tecnici devono essere integrati costantemente nel programma di test, sia in sede di pianificazione sia in sede di attuazione. Per ciascun metodo analitico occorre documentare la specificità e la sensibilità. Queste devono essere validate nel contesto corrispondente (*cpv. 1*).

Gli agenti patogeni possono essere raggruppati. I test condotti sugli animali da espianto, i loro organi, tessuti o cellule e sugli espianti standardizzati sono volti a individuare la presenza dei seguenti gruppi di agenti patogeni:

- *agenti zoonotici conosciuti o potenziali*  
Per zoonosi s'intende qualsiasi malattia o infezione (ad es. herpes virus B della scimmia) che si trasmette dagli animali all'uomo sia attraverso contatto regolare (ad es. carezze) sia attraverso l'alimentazione (ad es. carne cruda). Ne consegue che nemmeno i pazienti xenotrapiantati sono immuni da questo tipo di contagio. Anche nel caso di agenti zoonotici potenziali si suppone una trasmissione all'uomo per contatto regolare o attraverso l'alimentazione. Quest'ipotesi non è ancora suffragata da prove inconfutabili, tuttavia si suppone che un agente zoonotico può causare una malattia infettiva nel paziente xenotrapiantato (*cpv. 2 lett. a*).
- *agenti patogeni conosciuti*  
È provato che questi agenti (ad es. rabbia, influenza aviaria, toxoplasmosi) sono patogeni per l'uomo (*cpv. 2 lett. b*).
- *agenti infettivi con un alto rischio di mutazione e di ricombinazione*  
In generale i virus sono geneticamente stabili. Possono tuttavia subentrare modifiche genetiche spontanee, soprattutto in caso di pressione selettiva<sup>10</sup> o per determinate classi di virus. Le modifiche genetiche possono avvenire per mutazione o ricombinazione. Per mutazione s'intende un cambiamento spontaneo ed ereditario del genoma, mentre per ricombinazione s'intende lo scambio di materiale genetico tra due virus che infettano la stessa cellula. La ricombinazione porta alla comparsa di progenie virali geneticamente stabili con proprietà che non erano presenti in nessuno dei due antenati. Le modifiche genetiche possono indurre una maggiore patogenicità<sup>11</sup> o un cambiamento di specificità dell'ospite<sup>12</sup> e comportando pertanto rischi infettivi più elevati (*cpv. 2 lett. c*).
- *agenti il cui rischio patogeno non è ancora conosciuto*  
Gli studi finora condotti indicano che tutti gli organi, tessuti e cellule di maiale contengono retrovirus endogeni, o PERV, che hanno un potenziale di contagio e una patogenicità sconosciuti per l'uomo. Da qualche tempo questo rischio di infezione per l'uomo è oggetto di ricerche (*cpv. 2 lett. d*).

I titolari di un'autorizzazione sono tenuti a sottoporre gli animali da espianto, i loro organi, tessuti o cellule e gli espianti standardizzati a una serie di test conformi allo stato della scienza e della tecnica al fine di determinare la presenza di agenti patogeni, zoonotici e infettivi di cui al

---

<sup>10</sup> Ad esempio quando i virus non dispongono di (sufficienti) cellule ospite e mutano per adattarsi alla situazione esistente.

<sup>11</sup> Capacità di causare malattie.

<sup>12</sup> Proprietà di un agente patogeno che indica se un'infezione si trasmette dall'ospite ad un'altra specie, ad es. dal maiale all'uomo.

capoverso 2. Anche i test condotti all'estero devono soddisfare quest'esigenza. In tal caso, occorre fornire all'UFSP una prova della conformità (cpv.3).

Durante la procedura di autorizzazione l'UFSP può esigere che i test siano convalidati da un laboratorio di riferimento indipendente (cpv. 4).

#### **2.1.4.4 Art. 19 Inammissibilità dello xenotrapianto**

L'articolo stabilisce che in determinati casi lo xenotrapianto non può essere praticato, ad esempio se i test evidenziano una reattività. Siccome l'esito reattivo dei test di cui all'articolo 18 lascia presagire un rischio elevato di infezione patogena per il paziente xenotrapiantato, gli organi, i tessuti, le cellule o gli espunti standardizzati fabbricati con essi non possono essere utilizzati per uno xenotrapianto (*lett. a*).

I cambiamenti patologici in organi, tessuti o cellule animali possono causare anomalie funzionali. Gli organi, tessuti o cellule in questione non possono quindi essere trapiantati (*lett. b*).

Lo xenotrapianto può avere diversi scopi terapeutici: sostituzione o supporto funzionale di organi, tessuti o cellule che non funzionano o non funzionano in modo sufficiente. Lo xenotrapianto può anche entrare in linea di conto quale soluzione transitoria in attesa di un trapianto di organi, tessuti o cellule umani oppure in attesa di una rigenerazione totale degli organi, tessuti o cellule danneggiati (ad es. fegato). Se però risulta che l'obiettivo terapeutico auspicato non può essere raggiunto, occorre rinunciare allo xenotrapianto. Va tuttavia rilevato che il (possibile) rigetto (spontaneo) degli organi, tessuti o cellule da parte del ricevente non è considerato come un fallimento, poiché è una reazione generalmente imprevedibile che può prodursi anche per un allotrapianto. Per questo motivo questa variabile non influenza la decisione di procedere allo xenotrapianto (*lett. c*).

#### **2.1.4.5 Art. 20 Caratterizzazione di organi, tessuti o cellule geneticamente modificati**

In virtù dell'ordinanza del 17 ottobre 2001 sui medicinali (OM; RS 812.212.21) e dell'ordinanza del 1° marzo 1995 sulle derrate alimentari (ODerr; RS 817.02), anche gli organi, i tessuti o le cellule geneticamente modificati, gli espunti standardizzati, gli animali transgenici e gli organi, i tessuti o le cellule derivati da animali o linee cellulari geneticamente modificati devono essere caratterizzati come tali alla stregua di tutti gli organismi geneticamente modificati (cfr. art. 17 LIG). Poiché, contrariamente a quanto avviene per i farmaci e le derrate alimentari, i pazienti entrano in contatto con questi organi, tessuti e cellule solo previa consulenza medica e subiscono un trapianto solo dopo essere stati informati in modo esauriente, le disposizioni relative alla caratterizzazione non vanno formulate in modo così rigido come quelle sulle etichette dei farmaci o degli alimenti geneticamente modificati.

#### **2.1.4.6 Art. 21 Campioni biologici**

L'articolo disciplina il prelievo di campioni biologici dal ricevente, dalle persone a contatto con il ricevente e dall'animale da espunto. L'articolo prevede che i campioni devono essere prelevati nei termini fissati e in quantità sufficienti. I campioni biologici sono prelevati nel corso degli esami medici previsti, secondo le prescrizioni che figurano nella documentazione, nonché in caso di sospetto di infezione e al momento del decesso del ricevente o dell'animale da espunto (*cpv. 1*).

Bisogna prelevare campioni in quantità sufficienti per le analisi. All'inizio del periodo di conservazione, i quantitativi conservati devono permettere almeno tre esami completi degli agenti patogeni, zoonotici e infettivi di cui all'articolo 18 per verificare adeguatamente il risultato dei test (*cpv. 2*).

Le modalità di prelievo, preparazione o conservazione dei campioni biologici non devono falsare i risultati dei test. L'aggiunta di conservanti può ad esempio uccidere determinati agenti patogeni e influenzare l'esito delle analisi. L'articolo garantisce che la manipolazione e la conservazione sul lungo periodo non pregiudichino le condizioni di analizzabilità dei campioni (*cpv. 3*).

#### **2.1.4.7 Art. 22 Registrazioni**

Il titolare dell'autorizzazione è tenuto a registrare i risultati

- degli esami medici condotti sui riceventi,
- dell'autopsia del ricevente deceduto,
- degli esami diagnostici e epidemiologici in caso di sospetto di infezione,
- dei controlli delle linee cellulari animali utilizzate,
- della sorveglianza sanitaria dell'animale da espianto (inclusa l'autopsia),
- degli accertamenti condotti per individuare la presenza di agenti patogeni, zoonotici e infettivi nell'animale da espianto o negli organi, tessuti, cellule oppure negli espianti standardizzati derivati.

#### **2.1.4.8 Art. 23 Conservazione**

In virtù di questa disposizione è necessario conservare tutte le registrazioni e i campioni biologici importanti per la tutela della salute della popolazione. Si tratta in questa sede delle registrazioni di cui all'articolo 22 e dei campioni biologici prelevati nel quadro degli esami e degli accertamenti menzionati dallo stesso articolo. Per garantire la protezione contro il rischio di infezioni è indispensabile conservare in modo sistematico i dati e i campioni biologici.

L'archiviazione permette di procedere a ulteriori test sui campioni prelevati, in particolare nel caso in cui il ricevente contrae una malattia o se subentrano nuove conoscenze mediche. Al titolare dell'autorizzazione incombe la responsabilità di conservare i dati e i campioni in modo regolamentare. Il riesame di campioni conservati – anche se non vi sono segni di malattia nel ricevente – può risultare di pubblica utilità qualora vengano scoperti nuovi agenti patogeni o siano sviluppati metodi analitici più efficaci. Ciò permette di valutare il rischio di infezione in base alle conoscenze più attuali e, se del caso, di adottare misure ad hoc.

La conservazione e l'accesso ai campioni e alla documentazione devono essere garantiti anche se il titolare dell'autorizzazione cessa la propria attività prima della scadenza del termine di conservazione prescritto.

Considerato il lungo tempo d'incubazione di determinati germi patogeni per l'uomo (ad esempio HIV e la malattia di Creutzfeld-Jakob), l'articolo prevede per le sperimentazioni cliniche un tempo di conservazione illimitato dei campioni biologici (*cpv. 1 lett. a*).

Se però lo xenotrapianto è praticato nell'ambito di un trattamento standard, la durata di conservazione è di almeno 20 anni a decorrere dal decesso del ricevente, questo perché non si può escludere del tutto il rischio residuo di infezione (*cpv. 1 lett. b*).

Per poter reagire rapidamente nel sospetto di infezione, i campioni e i dati devono essere archiviati sistematicamente in modo da essere accessibili direttamente e in ogni momento. Per tener conto della complessità e della molteplicità delle registrazioni e dei campioni conservati, occorre utilizzare un sistema di identificazione e di caratterizzazione convalidato che garantisce la rintracciabilità e una chiara correlazione tra i dati e i campioni biologici prelevati dall'animale da espanto, dalla linea cellulare utilizzata, dagli organi, tessuti o cellule nonché dal ricevente (*cpv. 2 lett. a*).

Su richiesta, le registrazioni e i campioni biologici conservati devono essere messi a disposizione dell'UFSP e del medico cantonale competente.

#### **2.1.4.9 Art. 24 Informazione delle autorità competenti**

Se il titolare dell'autorizzazione fa constatazioni che potrebbero essere essenziali per garantire la protezione sanitaria della popolazione (come ad es. sospetto di infezione nel ricevente ancora in vita o deceduto, presunte infezioni inspiegabili nelle persone a contatto con il ricevente o inosservanza da parte del ricevente delle regole di comportamento prescritte) deve informarne immediatamente l'UFSP e il medico cantonale competente (*cpv. 1 lett. a*). In particolare deve presentare i dati relativi agli esami e agli accertamenti, ai risultati dei test e alle osservazioni fatte. Contemporaneamente, deve adottare tutti i provvedimenti necessari a garantire la massima protezione delle persone interessate e della popolazione (*cpv. 1 lett. b*). L'UFSP e il medico cantonale competente valutano le misure adottate e, se necessario, ordinano ulteriori esami o misure di sicurezza in virtù della legge sulle epidemie. Le autorità competenti devono essere tenute costantemente informate sull'esito delle misure adottate, sulle ulteriori misure previste e sul loro effetto (*cpv. 2*).

#### **2.1.5 Sezione 5: Garanzia della responsabilità civile**

##### **2.1.5.1 Art. 25**

Attraverso l'articolo 46 della legge sui trapianti il legislatore ha autorizzato il Consiglio federale ad obbligare chi mette in circolazione o trapianta organi, tessuti o cellule animali a garantire la responsabilità civile. Questa garanzia finanziaria serve a proteggere le persone danneggiate ed è sostanzialmente sempre opportuna nei casi in cui vi è il rischio che la persona che provoca i danni non sia in grado di risarcire i danni causati (*cpv. 1*).

Attualmente, il potenziale di danno connesso alla messa in circolazione di organi, tessuti o cellule a scopo di xenotrapianto non può essere valutato con esattezza perché non sono state raccolte sufficienti esperienze in questo campo. In caso di sinistro è possibile che chi impiega questi materiali non sia finanziariamente in grado di far fronte alle proprie obbligazioni. Visto quanto precede, è opportuno autorizzare la messa in circolazione unicamente se è garantita la responsabilità civile per un importo di almeno 20 milioni di franchi. La responsabilità ha inizio al momento della messa in circolazione. In questa sede è intesa la prima messa in circolazione, ossia il momento in cui gli organi, i tessuti o le cellule lasciano il produttore. Chi trapianta questi organi, tessuti, cellule o espanti standardizzati è esentato dalla garanzia se conosce l'identità del produttore. Qualora una clinica allevi animali da espanto, lo xenotrapianto di organi, tessuti o cellule prelevati da tali animali è equiparato ad una prima messa in circolazione.

L'importo fissato per la garanzia finanziaria, pari a 20 milioni di franchi, poggia sulla disposizione corrispondente applicata all'utilizzazione di organismi in sistemi chiusi (ordinanza sull'impiego confinato; RS 814.912) e nell'ambiente (ordinanza sull'emissione deliberata

nell'ambiente; RS 814.911) e tiene conto del danno potenziale analogamente incerto di uno xenotrapianto.

Chi mette in circolazione organi, tessuti o cellule a scopo di xenotrapianto è libero di adempiere l'obbligo di garanzia stipulando un'assicurazione responsabilità civile presso un istituto assicurativo o fornendo garanzie di altra natura ma equivalenti, ad esempio sotto forma di fondi di investimento bloccati, garanzie bancarie o fidejussioni (*cpv. 2*).

L'esenzione dall'obbligo di garanzia prevista per la Confederazione, i suoi istituti e gli enti di diritto pubblico è prassi consueta. La Confederazione stessa offre sufficienti garanzie finanziarie (*cpv. 3*).

Il capoverso 4 obbliga chi garantisce la responsabilità civile ad annunciare all'UFSP l'inizio, la sospensione e la cessazione della garanzia. L'obbligo di garanzia può avere una funzione di tutela solo se le autorità esecutive sono state informate della stipula o della mancata stipula dell'assicurazione e, a seconda dei casi, autorizzano, sospendono o vietano l'attività prevista.

## **2.1.6 Sezione 6: Protezione dei dati**

### **2.1.6.1 Art. 26**

Poiché nell'ambito degli xenotrapianti vengono trattati dati personali, occorre garantire la loro sicurezza. Pertanto, si rinvia alle pertinenti disposizioni generali dell'ordinanza sui trapianti (RS...).

## **2.1.7 Sezione 7: Procedura d'autorizzazione**

### **2.1.7.1 Art. 27 Domanda**

Per dare all'UFSP gli elementi per decidere se i requisiti per il rilascio di un'autorizzazione di xenotrapianto sono soddisfatti, occorre presentare una domanda di autorizzazione corredata della necessaria documentazione (*cpv. 1*).

Le domande di autorizzazione per sperimentazioni cliniche devono essere corredate, oltre che dei documenti presentati alla commissione d'etica competente e approvati da quest'ultimo, della documentazione seguente (cfr. allegato):

- *Documentazione scientifica di base*

Questa documentazione dettagliata deve contenere tutti i dati rilevanti sulle sperimentazioni precliniche e eventualmente sulle sperimentazioni cliniche già condotte con gli organi, i tessuti o le cellule corrispondenti. In particolare, la documentazione deve vagliare la qualità e l'utilizzabilità dei dati preclinici e clinici per evidenziare in che misura dai dati raccolti si può dedurre che la sperimentazione clinica avrà un esito positivo. La documentazione deve anche valutare dettagliatamente i rischi della sperimentazione sulla base dei dati preclinici e clinici, illustrare e analizzare la rilevanza clinica dei metodi di immunosoppressione utilizzati nelle sperimentazioni precliniche (*cpv. 3 lett. a*).

- *Documentazione conforme all'allegato e all'articolo 39 dell'ordinanza sui trapianti (RS...)*

La documentazione comprende quattro parti: protocollo, questionario per rilevamenti statistici, documentazione sull'animale da espanto, sugli organi, tessuti o cellule di origine animale o sulla linea cellulare animale nonché cartella clinica dell'animale da espanto (*cpv. 2 lett. b*). Nelle spiegazioni relative all'allegato figurano ulteriori dettagli.

Le domande di autorizzazione per trattamenti standard devono essere corredate dalla seguente documentazione:

- *Documentazione scientifica*

La documentazione scientifica riporta, oltre che il riassunto dei risultati preclinici, le particolarità di tutte le sperimentazioni cliniche di xenotrapianto di organi, tessuti o cellule (*cpv. 3 lett. a*). L'autorità che rilascia l'autorizzazione deve valutare in base alla documentazione inoltrata se si può escludere effettivamente il rischio di infezione per la popolazione, se vi è la prova dell'utilità terapeutica, se sono soddisfatti i requisiti professionali e aziendali e se esiste un sistema di garanzia della qualità adeguato (*cf. art. 43 cpv. 3 della legge sui trapianti*).

- *Dichiarazione di consenso informato del ricevente*

Uno xenotrapianto può essere effettuato unicamente se il ricevente è stato informato in modo esauriente e ha dato liberamente il proprio consenso per iscritto accettando il trapianto, le misure d'accompagnamento e le regole di comportamento (*cf. art. 13*). La completezza e la correttezza dei dati che figurano nei documenti informativi e nel modulo di consenso informato sono esaminati nel quadro della procedura di rilascio dell'autorizzazione (*cpv. 4 lett. b*). Si tratta degli stessi dati che devono essere presentati all'autorità competente anche per altre sperimentazioni cliniche, ad esempio con farmaci.

- *Prova che le registrazioni e i campioni biologici possono essere conservati conformemente all'articolo 23*

Per le registrazioni e i campioni biologici importanti prelevati nell'ambito di trattamenti standard è prescritta una durata di conservazione di 20 anni. Ciò significa che bisogna prevedere spazio a sufficienza. La conservazione di campioni può essere problematica soprattutto quando impone condizioni particolari (ad es. temperature di  $-176^{\circ}\text{C}$ ). Poiché la conservazione di campioni e dati biologici è indispensabile per garantire la sicurezza dei diretti interessati e della popolazione, il titolare dell'autorizzazione deve provare di disporre dello spazio e della garanzia di finanziamento necessari nonché indicare la persona responsabile in caso di decesso, fallimento o altra cessazione d'attività (*cpv. 3 lett. c*).

Nel caso di domande di autorizzazione per attività con organi, tessuti e cellule geneticamente modificati di origine animale vanno presentati documenti supplementari. Per proteggere gli individui, gli animali e l'ambiente da organi, tessuti e cellule geneticamente modificati di origine animale la documentazione deve descrivere i rischi ambientali prima, durante e dopo i trapianti e definire le misure di sicurezza corrispondenti. Per i trattamenti standard occorre anche valutare i rischi su vasta scala e a lungo termine e prevedere l'adozione di misure di sicurezza adeguate (*cpv. 4*).

### **2.1.7.2 Art. 28 Valutazione scientifica di domande**

In sede di valutazione scientifica delle domande l'UFSP può consultare periti esterni che dispongono di conoscenze tecniche fondate nei settori specifici. Questi esperti eseguono perizie sulle questioni sollevate dall'UFSP.

### **2.1.7.3 Art. 29 Procedura**

La procedura di autorizzazione permette la pianificazione e l'adozione di misure adeguate. Conformemente agli articoli 22 e 23 LIG vanno consultate la Commissione federale di esperti per la sicurezza biologica (CFSB) e la Commissione federale d'etica per la biotecnologia nel settore non umano (CENU). In virtù dell'articolo 21 LIG, le autorità federali decidono con il consenso degli altri servizi federali. La sperimentazione clinica dev'essere approvata anche

dall'Ufficio federale dell'ambiente, delle foreste e del paesaggio (cfr. art. 3 cpv. 2 e art. 12 cpv. 2).

Nel caso di sperimentazioni cliniche di xenotrapianti il richiedente deve, alla stregua delle sperimentazioni cliniche per il trapianto di organi, tessuti o cellule umani disciplinato dall'ordinanza sui trapianti, inoltrare una domanda supplementare alla Commissione di etica competente per le sperimentazioni cliniche (cfr. rinvio all'art. 11). Nella valutazione della sperimentazione clinica, la Commissione d'etica prende atto del parere della CFSB e delle eventuali perizie degli esperti. A tal fine, l'UFSP le fornisce quanto prima i relativi documenti. La Commissione comunica al richiedente la propria decisione. In caso di preavviso favorevole, il richiedente sottopone all'UFSP la raccomandazione e i documenti presentati alla Commissione e approvati da quest'ultima. L'approvazione della Commissione d'etica è parte integrante del dossier e rappresenta un requisito fondamentale in vista del rilascio dell'autorizzazione da parte dell'UFSP. Generalmente, l'approvazione non è disponibile al momento dell'inoltro della domanda all'UFSP, ma va inviata non appena possibile unitamente ad altri documenti sottoposti nel frattempo alla Commissione d'etica e approvati da quest'ultima.

A tenore del capoverso 2 lettera b, l'UFSP comunica la propria decisione all'UFAFP, alla CFSB e alla CENU. Nel caso di sperimentazione clinica, la Commissione d'etica competente riceve una copia della decisione dell'UFSP.

#### **2.1.7.4 Art. 30 Validità, sospensione e revoca dell'autorizzazione, ispezione, pubblicazione**

L'ordinanza disciplina unicamente gli aspetti specifici della procedura di approvazione per gli xenotrapianti. Il capoverso 1 stabilisce la durata della validità dell'autorizzazione per una sperimentazione clinica, mentre il capoverso 2 fissa la durata della validità dell'autorizzazione per un trattamento standard. Infine, per tutti gli altri aspetti (ispezione, trasferibilità, rinnovo, sospensione, revoca e pubblicazione dell'autorizzazione), il capoverso 3 rinvia alle pertinenti disposizioni dell'ordinanza sui trapianti, dato che quest'ultima è applicabile anche agli xenotrapianti e non solo ai trapianti di organi, tessuti e cellule umani.

#### **2.1.8 Sezione 8: Disposizioni penali**

##### **2.1.8.1 Art. 31**

L'articolo 70 capoverso 1 lettera j della legge sui trapianti autorizza il Consiglio federale a dichiarare punibile, oltre alle fattispecie enunciate nella legge, anche le violazioni delle prescrizioni d'esecuzione. Considerati i rischi connessi ad uno xenotrapianto, è opportuno prevedere una disposizione penale in materia di garanzia di copertura della responsabilità civile. È certo che l'inosservanza dell'obbligo di garanzia di responsabilità civile comporta anche la revoca dell'autorizzazione; tuttavia, poiché si tratta di una violazione grave alla sicurezza dell'essere umano e dell'ambiente, è opportuno prevedere anche conseguenze penali.

#### **2.1.9 Sezione 9: Disposizioni finali**

##### **2.1.9.1 Art. 32 Aggiornamento dell'Allegato**

Questa disposizione affida al Dipartimento federale dell'interno (DFI) la competenza di adeguare gli allegati dell'ordinanza all'evoluzione internazionale o tecnica. Il diritto vigente prevede già tale competenza (cfr. art. 40 dell'ordinanza del 26 giugno 1996 concernente il controllo degli

espianti). L'ordinanza in commento la riprende per permettere di aggiornare rapidamente gli allegati in caso di necessità.

### **2.1.9.2 Art. 33 Disposizione transitoria**

La disposizione transitoria stabilisce che, per un periodo determinato, le sperimentazioni cliniche di xenotrapianto avviate prima dell'entrata in vigore della presente ordinanza non sono rette dal nuovo diritto, bensì dall'ordinanza del 26 giugno 1996 concernente il controllo degli espianti (*RS 818.111.3*). Solo in caso di modifiche sostanziali della documentazione occorre inoltrare una domanda di autorizzazione e soddisfare le esigenze fissate dalla presente ordinanza. Conformemente al rinvio previsto all'articolo 11, il carattere sostanziale di una modifica è definito in base all'articolo 44 dell'ordinanza concernente il trapianto di organi, tessuti e cellule umani.

### **2.1.9.3 Art. 34 Entrata in vigore**

L'ordinanza entra in vigore il 1° gennaio 2007 unitamente alle altre ordinanze d'esecuzione della legge sui trapianti.

## **3 Allegato**

### **Documentazione**

La documentazione di cui all'articolo 27 capoverso 3 lettera b si articola in quattro parti: protocollo, questionario per rilevamenti statistici, documentazione sull'animale da espianto, sugli organi, tessuti o cellule di origine animale o sulla linea cellulare animale nonché cartella clinica dell'animale da espianto. Nei paragrafi che seguono queste quattro parti sono descritte in modo più approfondito.

### **3.1 Protocollo**

In linea di massima, e come per tutte le sperimentazioni cliniche di trapianto, il protocollo sperimentale va redatto conformemente ai criteri definiti nelle direttive di Buona prassi clinica della Conferenza internazionale di armonizzazione<sup>13</sup>. Il contenuto del protocollo sperimentale di xenotrapianto contempla i temi elencati ai punti da 3.1.1 a 3.1.11. Le informazioni che valgono per un determinato centro sperimentale possono essere riportate separatamente.

- 3.1.1 Il protocollo deve riportare e descrivere in modo dettagliato la finalità della sperimentazione clinica – questo perché ogni ricerca condotta sull'essere umano deve perseguire uno scopo ben preciso.
- 3.1.2 Occorre indicare il piano e le modalità della sperimentazione, compresa la descrizione tecnica della procedura. In particolare va descritta la terapia farmacologica prevista prima e dopo il trapianto.
- 3.1.3 Il protocollo deve precisare le modalità di trasporto dell'animale da espianto e degli organi, tessuti o cellule e degli espianti standardizzati (ad es. gabbia, contenitore) nonché

---

<sup>13</sup> ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE, E6, Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996 by the ICH Steering Committee (including the Post Step 4 corrections agreed by the Steering Committee on 10 June 1996).

le modalità di conservazione degli organi, tessuti, cellule o espianti standardizzati prelevati (ad es. temperatura).

Gli animali da espianto sono allevati in apposite strutture sotto stretto controllo. Le loro condizioni di salute sono verificate e documentate regolarmente. Si suppone che il luogo d'allevamento sia geograficamente separato dal luogo di prelievo degli organi, tessuti o cellule e dal luogo dell'intervento di xenotrapianto. Per questo motivo bisogna provare che l'animale da espianto soddisfa tutti i criteri anche dopo il trasporto, in modo tale da escludere un'infezione.

- 3.1.4 Affinché sia possibile praticare sperimentazioni cliniche di xenotrapianto, il ricevente deve soddisfare una serie di requisiti o di criteri di inclusione (ad es. età, criteri medici). Parallelamente, il potenziale ricevente non deve presentare determinate caratteristiche, o criteri di esclusione (ad es. allergie a certi immunosoppressori). I criteri di inclusione e esclusione vanno definiti nel protocollo e si applicano a tutti i potenziali riceventi. La definizione dei criteri di inclusione per uno xenotrapianto è una questione controversa. Ciò nonostante, il richiedente deve riflettere su questo punto, limitare la popolazione di pazienti in funzione delle modalità della sperimentazione e indicare il numero di trapianti previsti. Oltre ai criteri di qualificazione dei riceventi, occorre indicare nel dettaglio in che modo si prevede di contattarli e informarli in merito alla possibile partecipazione alla sperimentazione clinica (ad es. chi, dove, da chi e con quali mezzi).
- 3.1.5 Uno xenotrapianto può essere effettuato unicamente se il ricevente è stato informato in modo esauriente e ha dato liberamente il proprio consenso per iscritto accettando il trapianto, le misure d'accompagnamento e le regole di comportamento. Tutti i documenti presentati o consegnati a scopo informativo e il modulo di consenso devono essere allegati alla domanda (modelli). Vanno inoltre allegati i documenti redatti per informare le persone a contatto con il ricevente e per ottenere il necessario consenso del personale medico e di laboratorio in merito alle misure d'accompagnamento e alle regole di comportamento. L'UFSP verifica la completezza e la correttezza dei documenti.
- 3.1.6 Il protocollo delle misure di igiene deve descrivere in che modo il protocollo delle misure di igiene ospedaliera è impostato e quali istruzioni e attività supplementari sono previste per la sperimentazione clinica.
- 3.1.7 Occorre presentare un protocollo di sorveglianza delle infezioni. In questo documento, importante per la sorveglianza del rischio di infezione, vanno annotate le persone da controllare (eventualmente gli animali da espianto se non sono uccisi dopo il prelievo di organi, tessuti o cellule), il luogo e le modalità dei controlli. Il documento riporta il procedimento da adottare in caso di test reattivo o sospetto di infezione.
- 3.1.8 Il protocollo di prelievo dei campioni prescrive quali campioni biologici prelevare e analizzare per ogni ricevente, nonché la tempistica e le modalità di prelievo (esempio: «12 ore dopo il trapianto: 5 ml plasma [anticoagulazione con EDTA], analisi: EPRV con test xy»). Il documento illustra anche il sistema di etichettatura e di archiviazione e fornisce informazioni su chi è autorizzato a trattare quali dati e a quale scopo e chi ha accesso ai dati e ai campioni.
- 3.1.9 Per determinati dati e campioni biologici è prescritta una durata di conservazione illimitata. Ciò presuppone una notevole disponibilità di spazio. L'archiviazione di campioni può essere problematica se richiede condizioni particolari (ad es. raffreddamento o congelamento). Poiché l'archiviazione di campioni biologici e di dati è indispensabile per garantire la sicurezza dei diretti interessati e della popolazione, occorre provare che il finanziamento è garantito a lungo termine e indicare a chi passa la responsabilità in caso di decesso o di cessazione d'attività del titolare dell'autorizzazione.

- 3.1.10 Dato che una sperimentazione clinica è un'operazione complessa e coinvolge simultaneamente varie persone, è necessario indicare i nominativi dei responsabili. Dalla lista devono essere chiaramente desumibili le attribuzioni, le qualifiche e l'esperienza professionale di ciascun responsabile, per accertare se queste persone dispongono delle necessarie competenze.
- 3.1.11 La complessità del progetto impone l'uso di vari locali e strutture. Pertanto, occorre indicare la funzione dei locali e delle strutture, la sede esatta e le persone responsabili.

### **3.2 Questionario per rilevamenti statistici**

Il richiedente deve inoltrare un questionario per rilevamenti statistici non compilato (modello). Nel questionario sono documentati in particolare gli accertamenti medici previsti nel protocollo. Per ogni ricevente viene compilato un questionario.

### **3.3 Documentazione sull'animale da espianto, su organi, tessuti o cellule di origine animale o sulla linea cellulare animale**

La documentazione consta di tre parti: la prima riporta i dati dell'animale da espianto (3.3.1), la seconda indicazioni sui rischi di patogenicità della specie animale (3.3.2), la terza copre i casi in cui all'animale da espianto sono già stati prelevati organi, tessuti o cellule a scopo di xenotrapianto. In questo caso vanno fornite le indicazioni di cui al punto 3.3.3 (stato patogeno, cfr. articolo 18 dell'ordinanza). Se invece vengono usate linee cellulari animali vanno fornite le indicazioni dettagliate riportate al punto 3.3.4.

- 3.3.1 Gli obblighi di diligenza menzionati nella sezione 4 dell'ordinanza, applicabili all'impiego di animali da espianto, vanno elencati in dettaglio in questo capitolo della documentazione. Nel capitolo figurano in particolare le indicazioni dettagliate sulla discendenza, l'origine e le condizioni di allevamento degli animali (incluso lo stabile adibito all'allevamento, le cure, l'alimentazione e il piano di vaccinazione). Vanno inoltre descritte le modifiche genetiche e le misure dettagliate di sorveglianza sanitaria dell'animale.
- 3.3.2 Il tipo e il numero degli agenti patogeni dipendono dalla specie a cui appartengono gli animali da espianto. Ogni specie presenta i propri agenti patogeni rilevanti nel caso di uno xenotrapianto, che devono essere indicati unitamente alle possibili ripercussioni sull'essere umano. Occorre inoltre segnalare i provvedimenti adottati o previsti per escludere la trasmissione di questi agenti all'uomo.
- 3.3.3 Se al momento dell'inoltro della domanda dall'animale da espianto sono già stati prelevati organi, tessuti o cellule a scopo di xenotrapianti, vanno fornite indicazioni su tutti i test condotti e sui relativi risultati. In questa sede vanno descritte anche le particolarità della linea cellulare e del tessuto, incluse le modifiche genetiche.
- 3.3.4 In questo punto vanno annotati i dati relativi all'eventuale linea cellulare usata per lo xenotrapianto. Si tratta in particolare dei dati sulla caratterizzazione precisa della linea cellulare, i test condotti e i relativi risultati, eventuali modifiche genetiche della linea cellulare originaria, la sua origine e la specie dell'animale da espianto.

### **3.4 Cartella clinica dell'animale da espianto**

Nella cartella clinica sono riportati i risultati degli esami e dei test condotti secondo il protocollo di sorveglianza sanitaria. Dalla cartella si evince inoltre se all'animale da espianto sono stati somministrati farmaci.