

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**IN MERITO ALL'UTILIZZO DI ORGANI PROVENIENTI DA
DONATORI ANTI-HCV POSITIVI E HCV-RNA POSITIVI
PER IL TRAPIANTO DI PAZIENTI ANTI-HCV NEGATIVI**

**(Risposta a un quesito sottoposto al Comitato Nazionale per la Bioetica da parte del
Centro Nazionale Trapianti dell'Istituto Superiore di Sanità)**

12 LUGLIO 2018

Premessa

Il 6 aprile 2018, il Comitato Nazionale per la Bioetica ha ricevuto dal Direttore del Centro Nazionale Trapianti (CNT) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dott. Alessandro Nanni Costa, una richiesta di valutazione (Allegato n. 1) circa "l'utilizzo di organi provenienti da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi per il trapianto di pazienti anti-HCV negativi"¹. La proposta di utilizzo di tali organi a scopo trapiantologico (ad oggi, cuore, rene e polmone) si giustificerebbe "alla luce della disponibilità dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per la cura dell'epatite C".

Al riguardo:

A. in data 20 novembre 2017, il Comitato Etico (CE) dell'ISS aveva emesso un parere etico positivo rispetto alla questione posta, nel quale si prendeva atto dei criteri definiti dall'AIFA circa la rimborsabilità dei farmaci DAA per il trattamento dell'epatite C in pazienti trapiantati nelle summenzionate circostanze. Considerati tali criteri, nonché la "rivoluzione terapeutica apportata dai DAA" e la ricerca scientifico-clinica in svolgimento a livello internazionale che prevede la somministrazione di DAA in riceventi anti-HCV negativi da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi, il CE dell'ISS argomentava il proprio parere basandolo sul collegamento tra queste premesse e il consenso informato rilasciato nella situazione data, con tutti gli accorgimenti del caso e le procedure di garanzia (ISS prot. PRE-875/17, cfr. Appendice). Altresì, il CE riteneva doveroso "un impegno ad attivare adeguati studi clinici anche successivamente all'uso del farmaco" nella fase post trapianto;

B. in data 26 gennaio 2018, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "preso atto delle proposte del CNT e delle relative valutazioni effettuate dal Comitato Etico dell'ISS", aveva espresso la propria "disponibilità a intraprendere le necessarie azioni volte a ridefinire i criteri per la rimborsabilità dei DAA, al fine di rispondere ai bisogni dei pazienti in attesa di trapianto di organi solidi". L'AIFA tuttavia subordinava la propria disponibilità a un parere etico espresso dal CNB, di cui, nella medesima nota (Allegato n. 2), "rappresentava la necessità".

Risposta

Quale premessa alla presente Risposta, il Comitato Nazionale per la Bioetica ricorda che la propria competenza è limitata esclusivamente alla valutazione di eventuali profili critici sul piano bioetico, non essendo il CNB un organismo di consulenza istituzionale di tipo tecnico-scientifico sulle materie biomediche.

Relativamente al quesito posto, il CNB esprime la propria approvazione, con le seguenti motivazioni:

¹ HCV: Hepatitis C Virus (la presenza di anticorpi anti-HCV indica che si è stati esposti al virus); RNA: acido ribonucleico, molecola implicata nell'espressione dei geni, in questo caso virali (la presenza di RNA dell'HCV nel sangue del paziente indica una infezione attiva e dà una misura della carica virale rilevabile o viremia).

1. secondo quanto valutato dal CNT e riferito dal suo Direttore nell'audizione dedicata, e secondo quanto emerge dalle evidenze scientifiche e dall'esame della documentazione trasmessa, il confronto con il ricorso a donatori a rischio standard non ha fatto registrare "differenze significative" nella sopravvivenza rispetto al trapianto di organi da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi a pazienti anti-HCV negativi, "in quanto oramai l'organo viene curato dopo il trapianto" in modo efficace. Pertanto, l'attuale orientamento della trapiantologia internazionale è quello di tendere al trattamento della persona che ha ricevuto l'organo piuttosto che alla selezione dei donatori;

2. criterio dirimente rispetto all'eticità della pratica è l'acquisizione di un consenso libero, preventivo, compiutamente informato e verificato, conseguente a un processo deliberativo maturato all'interno della relazione paziente-medico e revocabile con modalità semplici, senza che ne possano derivare discriminazioni o penalizzazioni (a parte, naturalmente, il non accesso a organi da donatori a rischio non standard). Date le condizioni di cui al punto (1) e ferma restando la necessità di una valutazione clinica caso per caso, il principio etico di elezione rimane dunque il rispetto dell'autonomia del ricevente e il suo diritto fondamentale di poter godere del miglior livello di salute *raggiungibile*.² Non vi sono infatti ragioni sufficienti per precludere al paziente un'opzione che garantisca un suo interesse primario, ovvero il miglioramento del suo stato di salute (o almeno il tentativo di raggiungerlo) in un intervallo di tempo indubbiamente minore, motivo quest'ultimo che compenserebbe, secondo il suo giudizio, il rischio residuo legato al trapianto di un organo donato da un donatore a rischio non standard;

3. oltre che costituire un beneficio in termini di tempi d'attesa per le singole persone che volessero aderire al programma di allocazione di organi da donatori a rischio non standard, si può inoltre argomentare che l'utilizzo di tali organi aumenta le chance di salute e di sopravvivenza per tutti: la maggiore disponibilità, in numero assoluto, di organi da trapianto, favorisce infatti indirettamente anche il gruppo in lista d'attesa che si trovasse nelle peggiori condizioni (urgenza dell'organo e condizioni cliniche che scoraggiano il trapianto di organi a rischio non standard). Il beneficio si estende altresì al gruppo di coloro che decidessero liberamente di non aderire alla proposta di trapianto da donatori a rischio non standard: si rende infatti disponibile per loro un numero maggiore di organi da donatori a rischio standard. Accettare organi da donatori a rischio non standard compone cioè positivamente la tutela dell'interesse personale con la solidarietà verso le altre persone ammalate;

4. non da ultimo, va sottolineato che l'utilizzo di organi da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi comporta una procedura di duplice conferimento del consenso da parte dei riceventi anti-HCV negativi: il primo all'atto di iscrizione in lista d'attesa e il secondo, in genere differito di molti mesi, quando l'organo è stato concretamente reperito per il trapianto. La necessità di reiterare una richiesta di trattamento è una modalità già prevista in

² Cfr. la Costituzione dell'Organizzazione mondiale della Sanità (entrata in vigore il 7 aprile 1948) e la Dichiarazione Universale di Bioetica e Diritti Umani dell'Unesco (adottata per acclamazione il 19 ottobre 2005 dalla XXXIII Sessione della Conferenza Generale dell'Unesco).

diverse pratiche cliniche con profili bioetici rilevanti, compresi alcuni tipi di trapianti, in quanto migliore garanzia di un'effettiva consapevolezza e libertà di scelta da parte di colui che esprime il consenso. Nel caso in esame, l'intervallo di tempo che normalmente si estende tra i due consensi successivi rende possibile ogni approfondimento, assicurando così che si tratti di una decisione ponderata e basata su un'ampia consultazione di materiali documentali, su dati ed evidenze scientifiche, pareri di esperti e riflessioni individuali o condivise dal paziente con le proprie persone di riferimento. Peraltro, la procedura di duplice consenso permette anche a coloro che inizialmente non avevano aderito di poter riconsiderare le proprie scelte.

Sulla base di quanto sopra sinteticamente illustrato, il CNB reputa necessario che:

a. venga rapidamente avviata la messa a punto di procedure, modalità e programmi che rendano possibile il più ampio ricorso, giustificato clinicamente, all'utilizzo di organi da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi a pazienti anti-HCV negativi, in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale e, in particolare, reputa necessario che l'AIFA determini la rimborsabilità dei DAA anche per queste indicazioni;

b. vengano aggiornate tempestivamente e in modo costante le linee guida scientifico-cliniche sulla materia, anche riguardo al counseling informativo e di supporto alle decisioni del paziente;

c. il Centro Nazionale Trapianti dell'ISS integri il sito web istituzionale con una sezione dedicata al tema, comprensiva di informazioni scientifico-cliniche fruibili dai pazienti e costantemente aggiornate in modo da contribuire a garantire la possibilità per loro di esprimere un consenso dinamico, ovvero basato sulle conoscenze via via raggiunte e sui risultati ottenuti.

d. vengano promossi e finanziati studi sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine di questo settore trapiantologico.

** ** *

Il CNB ha discusso il testo della risposta nell'assemblea plenaria del 18 maggio e del 12 luglio 2018, data nella quale la Risposta è stata votata e approvata all'unanimità dei presenti.

Al fine di pervenire alla formulazione della presente Risposta, il CNB si è avvalso dell'audizione del Dott. Alessandro Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti, e della Dott.ssa Maria Cristina Morelli, Direttore del Dipartimento delle Insufficienze d'organo e dei Trapianti del Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna.

Il testo è stato elaborato dalla Prof.ssa Cinzia Caporale.

Hanno votato a favore i Proff.: Salvatore Amato, Carlo Caltagirone, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Carlo Casonato, Francesco D'Agostino, Bruno Dallapiccola, Lorenzo d'Avack, Mario De Curtis, Riccardo Di Segni, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Maurizio Mori, Assunta Morresi, Laura Palazzani, Lucio Romano, Luca Savarino, Monica Toraldo di Francia, Grazia Zuffa.

Hanno aderito i membri, non aventi diritto di voto, i Dott.: Maurizio Benato, Amedeo Cesta e Carlo Petri.

Assenti alla seduta, hanno espresso successivamente la loro adesione, i Proff.: Luisella Battaglia, Antonio Da Re, Gian Paolo Donzelli, Mariapia

Garavaglia, Tamar Pitch, Massimo Sargiacomo, Lucetta Scaraffia e, tra i membri consultivi, le Dott.sse: Carla Bernasconi e Anna Teresa Palamara.

Allegato n. 1

CNB-0000061-A-09/04/2018



6 aprile 2018

Roma,

Prot. 891/CNT2018

Al Prof. Lorenzo D'Avack
Presidente Comitato nazionale di
Bioetica

OGGETTO: Richiesta di valutazione da parte del Comitato nazionale di Bioetica della "Proposta di utilizzo di organi provenienti da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi per il trapianto di pazienti anti-HCV negativi".

Il sottoscritto Dr. Alessandro Nanni Costa, Direttore del Centro Nazionale Trapianti dell'Istituto Superiore di Sanità chiede al Comitato nazionale di Bioetica un parere riguardo alla proposta di utilizzo, a scopo trapiantologico, di organi provenienti da donatori HCV positivi in soggetti HCV negativi, alla luce della disponibilità dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per la cura dell'epatite C.

Distinti saluti

Il Direttore del Centro Nazionale Trapianti
Dott. Alessandro Nanni Costa

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel +39 06/4990.4040 - 4041 - 4045
Fax: +39 06/4990.4101
e-mail: cnt@iss.it - PEC: cnt@pec.iss.it

www.trapianti.salute.gov.it

STDG/EA-SM/MM

STDG P 8600



Roma, 26/01/2018

Istituto Superiore di Sanità
Comitato Etico
c.a. Prof. Carlo Petrini
Presidente del Comitato Etico
comitato.etico@iss.it

e p.c.

Comitato Nazionale di Bioetica
c.a. Prof. Lorenzo d'Avack
Presidente Vicario
comitatonazbioetica@pec.governo.it

OGGETTO: Valutazione del progetto "Proposta di utilizzo di organi provenienti da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi per il trapianto di pazienti anti-HCV negativi"

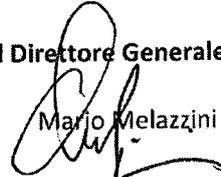
In merito alla proposta in oggetto, preso atto delle proposte del Centro Nazionale Trapianti e delle relative valutazioni effettuate dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità, si rappresenta quanto segue.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, previo parere favorevole del Comitato Nazionale di Bioetica, esprime disponibilità a intraprendere le necessarie azioni volte a ridefinire i criteri per la rimborsabilità dei farmaci anti retro virali ad azione diretta, al fine di rispondere ai bisogni dei pazienti in attesa di trapianto di organi solidi.

Ed invero, proprio in ragione di quanto suddetto, si rappresenta la necessità che la proposta avanzata dal Centro Nazionale Trapianti sia valutata dal Comitato Nazionale di Bioetica, cui la presente è inoltrata per conoscenza.

Si resta a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti e si porgono cordiali saluti.

Il Direttore Generale


Mario Melazzini



Istituto Superiore di Sanità

Comitato Etico
Viale Regina Elena, 299
00161, Roma
E-mail: comitato.etico@iss.it
Tel. 0649904022

Prot. PRE-875/17

Dott. Alessandro Nanni Costa
Centro Nazionale Trapianti
Sede

Oggetto: *Valutazione del progetto: "Proposta di utilizzo di organi provenienti da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi per il trapianto di pazienti anti-HCV negativi".*
Responsabile Dott. Alessandro Nanni Costa

Il Comitato Etico (CE) si è riunito il giorno 20 novembre 2017.

Sono presenti i membri: Guido Carpani, Giulio Corgatelli, Carla Daniele, Vittorio Fineschi, Caterina Galletti, Raffaele Landolfi, Fiorella Malchiodi Albedi, Andrea Manto, Roberta Marcoaldi, Carlo Petrini, Giovanni Rezza, Marco Silano, Giampaolo Tortora, Alberto Ugazio.

Il Centro Nazionale Trapianti propone di dare a tutti i pazienti in lista di attesa la possibilità di ricevere organi solidi (cuore, rene, polmone) da donatori anti-HCV positivi/HCVRNA positivi non solo in condizione di urgenza clinica (come attualmente già previsto), ma anche in condizioni standard, qualora sia possibile intraprendere un trattamento antivirale con farmaci anti retro virali ad azione diretta (DAA) nell'immediato post-trapianto.

Il CE prende atto di quanto segue:

- Allo stato attuale il trattamento con DAA nell'immediato post-trapianto non è possibile poiché i criteri definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la rimborsabilità dei farmaci DAA per il trattamento dell'epatite C in pazienti trapiantati di organo solido (non fegato), prevedono l'utilizzo solo in caso di "epatite cronica", cioè con durata di almeno sei mesi di infezione e di alterazione degli enzimi epatici.
- Nella versione del 2012 e del 2015 del documento per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi approvato dal Centro Nazionale Trapianti veniva chiaramente espresso che il trapianto di organi da donatore anti-HCV positivo poteva avvenire a favore di un ricevente anti-HCV negativo, previo consenso informato, solo in condizioni di urgenza clinica e per organi salvavita. Era, inoltre, specificato che il trapianto di organi da donatore anti-HCV positivo a ricevente anti-HCV positivo poteva avvenire solo se quest'ultimo fosse stato HCVRNA positivo.
- In considerazione della rivoluzione terapeutica apportata dai farmaci DAA e al notevole aumento dei pazienti trattati con risposta virologica sostenuta, il più recente protocollo per la valutazione dell'idoneità del donatore di organi solidi (revisionato ad aprile 2017 e attualmente in vigore) ha modificato la possibilità di allocazione dell'organo anti-HCV positivo/HCVRNA negativo e indicato la possibilità di trapianto in tutti i riceventi, previa acquisizione di apposito consenso informato.
- Sono in corso almeno tre trial clinici internazionali che prevedono l'uso di farmaci antivirali ad azione diretta in riceventi anti-HCV negativi da donatori anti-HCV positivi. I trial riguardano rene, cuore e organi toracici [1, 2, 3, 4].
- La proposta presentata non è una richiesta di approvazione per una sperimentazione, bensì una richiesta di parere che potrebbe influire sulle decisioni dell'AIFA. Si



Istituto Superiore di Sanità

Comitato Etico
Viale Regina Elena, 299
00161, Roma
E-mail: comitato.etico@iss.it
Tel. 0649904022

tratterebbe di chiedere all'AIFA la modifica di un criterio, oppure l'aggiunta di un nuovo criterio.

Il CE attribuisce particolare importanza al consenso informato nella particolare situazione. Per il trapianto di organi a rischio non standard viene utilizzato un meccanismo di doppio consenso per la disponibilità a ricevere organi a rischio non standard: al momento dell'iscrizione in lista d'attesa, il paziente dichiara la sua disponibilità o indisponibilità a ricevere, eventualmente, un organo a rischio non standard; al momento della disponibilità dell'organo il paziente esprime un secondo consenso o dissenso. Il CE raccomanda che, nella redazione dei moduli per il consenso informato, il CNT faccia riferimento alle raccomandazioni espresse nella letteratura sull'argomento [5, 6].

Poiché i farmaci DDA sono stati messi sul mercato da non molto tempo, il trattamento di pazienti in condizioni particolari potrebbe non avere esiti certamente favorevoli. Questo aspetto andrebbe comunicato ai pazienti stessi e inserito in un approccio generale di definizione del problema.

Poiché la richiesta di parere al CE è finalizzata a una comunicazione all'AIFA, il CE ritiene che vi debba essere un impegno ad attivare adeguati studi clinici anche successivamente all'uso del farmaco.

In particolare considerazione di quanto sopra esposto, il CE esprime parere favorevole.

Roma, 20 novembre 2017

La Segreteria
del Comitato Etico

Il Presidente
del Comitato Etico
(Carlo Petrini)

Bibliografia

1. Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients (EXPANDER-1). ClinicalTrials.gov Identifier:NCT0278164.
2. Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C Positive Donors (HCV) ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02743897.
3. Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ClinicalTrials.gov Identifier:NCT03086044.



Istituto Superiore di Sanità

Comitato Etico
Viale Regina Elena, 299
00161, Roma
E-mail: comitato.etico@iss.it
Tel. 0649904022

4. Preemptive Zepatier Treatment in Donor HCV Positive to Recipient HCV Negative Cardiac Transplant. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03026023.
5. Petrini C. Organ transplantation from marginal and non-standard risk donors: ethical requisites for consent from recipients. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2017;53(4): 350-353.
6. Carta di Varese. Documento in corso di elaborazione a seguito del Convegno internazionale "Un confronto internazionale e multidisciplinare sul consenso del paziente alla proposta di organi con profili di rischio non standard". Varese, Università dell'Insubria. 27 ottobre 2017.