

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018)

OGGETTO: Recepimento del “Programma Nazionale Trapianto di Microbiota Fecale: aspetti regolatori, clinici e organizzativi”.

IL PRESIDENTE IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

SU PROPOSTA del Dirigente dell'Area Rete Ospedaliera e Specialistica;

VISTI:

- lo Statuto della Regione Lazio;
- la Legge Regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;
- il regolamento regionale 6 settembre 2001, n. 1,

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018, con la quale il Presidente della Regione Lazio è stato nominato Commissario ad Acta per la realizzazione degli obiettivi di risanamento finanziario previsti nel piano di rientro dai disavanzi regionali nel settore sanitario;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 271 del 5 giugno 2018 con la quale è stato Conferito l'incarico di Direttore regionale della Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

RICHIAMATI:

- il Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni, all'art. 1 comma 2, che vincola l'erogazione delle prestazioni dei Livelli essenziali ed uniformi di assistenza al rispetto dei principi della dignità della persona, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse;
- il Decreto legge c.d. “Spending Review” del 6 luglio 2012, n. 95 recante “Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini”, convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135;
- il Decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 recante “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute, convertito con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189;
- il Regolamento Ministeriale del 5 agosto 2014 recante “Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”, approvato successivamente con Decreto Ministeriale del 2 aprile 2015, n. 70;
- l'Intesa tra Governo, Regioni e Province Autonome del 10 luglio 2014: “Nuovo Patto per la Salute 2014-2016”;
- la Legge Regionale 28 dicembre 2018, n. 13 recante: “Legge di Stabilità Regionale 2019”;



- la Legge Regionale 28 dicembre 2018, n. 14 recante: “Bilancio di previsione finanziario della Regione Lazio 2019-2021;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00052 del 22 febbraio 2017 concernente “Adozione del Programma Operativo 2016-2018 a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario denominato "Piano di riorganizzazione, riqualificazione e sviluppo del Servizio Sanitario Regionale”;

VISTO il DCA n. U00257/2017 “Attuazione Programma Operativo di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00052/2017. Adozione del Documento Tecnico denominato: “Programmazione della rete ospedaliera nel biennio 2017-2018, in conformità agli standard previsti nel DM 70/2015”;

VISTO il DCA n. U00291/2017 “Integrazione DCA n. U00257/2017 “Attuazione Programma Operativo di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. U00052/2017. Adozione del Documento Tecnico denominato: “Programmazione della rete ospedaliera nel biennio 2017-2018, in conformità agli standard previsti nel DM 70/2015”;

VISTA la Legge 1° aprile 1999, n.91 recante: “Norme in materia di trapianti di organi e di tessuti” e s.m.i., e, in particolare, gli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 16;

VISTI gli Accordi tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in materia di trapianti di organi e tessuti sanciti nell’anno 2002;

VISTO l’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento relativo alla Rete Nazionale per i trapianti sancito il 13 ottobre 2011;

VISTO il decreto del Ministero della Salute 19 novembre 2015, recante “Attuazione della direttiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 7 luglio 2010, relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti, ai sensi dell’articolo 1, comma 340, legge 24 dicembre 2012, n. 228, nonché attuazione della direttiva di esecuzione 2012/25/UE della Commissione del 9 ottobre 2012, che stabilisce le procedure informative per lo scambio tra Stati membri di organi umani destinati ai trapianti”;

VISTA la nota del Ministero della Salute n. 18191-P-15/06/2018 del 15 giugno 2018, recante oggetto “Avvio del Programma Nazionale sul Trapianto di Microbiota Fecale umano (FMT)”;

VISTO il documento Ministeriale denominato “Programma Nazionale Trapianto di Microbiota Fecale: aspetti regolatori, clinici e organizzativi” che, allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante e sostanziale;

RITENUTO OPPORTUNO recepire il “Programma Nazionale Trapianto di Microbiota Fecale: aspetti regolatori, clinici e organizzativi”, allegato e parte integrante e sostanziale al presente atto;

RITENUTO OPPORTUNO stabilire che, con successivi provvedimenti della Direzione Salute e Integrazione Socio Sanitaria, si procederà alla puntuale attuazione di quanto previsto nel presente Accordo e alla costituzione di un apposito gruppo di lavoro, composto da esperti in materia, per la stima del fabbisogno su scala regionale e l’individuazione del/dei Centro/i di riferimento;

DECRETA

sulla base delle motivazioni indicate in premessa e qui integralmente richiamate;

- di recepire il “Programma Nazionale Trapianto di Microbiota Fecale: aspetti regolatori, clinici e organizzativi”, allegato e parte integrante e sostanziale al presente atto;
- di stabilire che, con successivi provvedimenti della Direzione Salute e Integrazione Socio Sanitaria, si procederà alla puntuale attuazione di quanto previsto nel presente Accordo e alla costituzione di un apposito gruppo di lavoro, composto da esperti in materia, per la stima del fabbisogno su scala regionale e l’individuazione del/dei Centro/i di riferimento.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e sul sito www.regione.lazio.it nella sezione “Argomenti-Sanità”.

Nicola Zingaretti





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 7 - Trapianti, Sangue e emocomponenti
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Agli Assessorati alla salute delle Regioni
e province autonome

e, p.c.

Al Centro nazionale trapianti
cnt@pec.iss.it

Alla Direzione generale Organi collegiali
per la tutela della salute
Segreteria Consiglio Superiore di Sanità

All'Ufficio di Gabinetto
Sede

OGGETTO: Avvio del Programma Nazionale sul Trapianto di Microbiota Fecale umano (FMT).

Il Consiglio Superiore di Sanità, sulla base dei lavori svolti dal gruppo di lavoro sul "Microbiota", costituito presso la Sezione III, ha approvato nella seduta dell'8 maggio 2018, il "Programma nazionale sul trapianto di microbiota fecale umano (FMT - Fecal Microbiota Transplantation)".

In considerazione degli ottimi risultati di efficacia e sicurezza evidenziati da una prima fase sperimentale riguardo l'applicazione del Trapianto di Microbiota Fecale umano (FMT), in particolare per il trattamento di pazienti adulti affetti da infezioni ricorrenti causate da *Clostridium difficile* (*C. difficile*) refrattari alla antibiotico terapia standard, il Consiglio Superiore di Sanità ha ritenuto di avviare una fase post-sperimentale, con il coordinamento del Centro nazionale trapianti (CNT), per l'applicazione sul territorio nazionale del FMT, quale valida opzione terapeutica per il trattamento della forma ricorrente dell'infezione da *C. difficile*, presso strutture sanitarie con idonee caratteristiche clinico organizzative secondo le indicazioni procedurali metodologiche riportate nel Programma nazionale allegato.

Data la peculiarità della composizione del microbiota fecale umano (MFU) destinato ad applicazioni sull'uomo, il Consiglio Superiore di Sanità ha anche ritenuto che allo stesso possano essere applicabili, dal punto di vista regolatorio, i requisiti di qualità e sicurezza previsti dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 e dal decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, relativi al recepimento delle direttive europee sulle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule e tessuti umani (Direttiva 2004/23/CE e successive Direttive attuative). In una fase successiva, anche alla luce dei risultati del Programma nazionale, ai fini di una completa applicazione di trapianti di MFU e dell'istituzione di banche non solo per la preparazione, ma anche per la conservazione dello stesso, sul territorio nazionale, sarà necessario definire i requisiti minimi

organizzativi, tecnologici e strutturali per l'autorizzazione/accreditamento da parte delle Regioni delle banche di MFU.

Il documento "Programma nazionale" è costituito da una parte relativa agli aspetti regolatori, clinici e organizzativi e da un primo allegato dedicato a "Criteri e metodologia clinica per il trattamento dei pazienti affetti da infezioni da *C. difficile* ricorrenti (rCDI) e refrattarie al trattamento antibiotico standard", che specifica i criteri di inclusione dei pazienti e di selezione dei donatori, i test di screening, le vie di somministrazione e il follow up dei pazienti e da un secondo allegato relativo alla metodologia per la preparazione del materiale fecale a fresco per il trapianto.

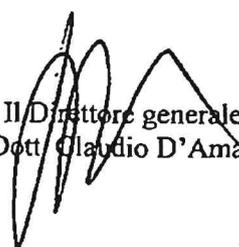
Al fine quindi di acquisire ulteriori dati utili a definire standard di qualità relativi all'assistenza dei pazienti, il Programma nazionale prevede una durata di due anni e la partecipazione di strutture sanitarie, quali le Aziende sanitarie ospedaliere, Aziende ospedaliere/universitarie, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico – IRCCS, Presidi di grandi dimensioni della Azienda sanitaria locale – ASL e Aziende sanitarie private accreditate con SSN.

Le strutture sanitarie, in possesso delle specifiche caratteristiche clinico, organizzative e laboratoristiche indicate nel Programma nazionale, devono identificare un Centro di FMT, con un compito di governo clinico per la gestione del programma di FMT e che coordini un team multidisciplinare costituito almeno da gastroenterologi, microbiologi e infettivologi.

Pertanto, in un'ottica di ottimizzazione del trattamento di molti pazienti affetti da infezione ricorrenti da *C. difficile* e anche di sostenibilità per il sistema sanitario, si invitano codesti Assessorati a trasmettere il Programma nazionale (all. n 1) a quelle Aziende sanitarie che, in possesso dei requisiti previsti e previa approvazione da parte della propria Direzione generale, possono inviare specifica domanda di adesione al Programma al CNT che, verificata la conformità dei Centri richiedenti, ne autorizza la partecipazione al Programma, tenendo informato lo scrivente sulle fasi di sviluppo.

Le Strutture/Aziende sanitarie interessate possono inviare la domanda al CNT, all'indirizzo di posta elettronica cnt@pec.iss.it, allegando la documentazione attestante il possesso dei requisiti, l'approvazione della propria Direzione sanitaria aziendale e il nominativo del responsabile del Centro di FMT con i dettagli di contatto per le comunicazioni da parte del CNT.

Si confida in una fattiva collaborazione di codesti Assessorati per una rapida trasmissione alle Strutture sanitarie al fine di consentire l'avvio del Programma sul territorio nazionale entro tre mesi dalla presente nota.


Il Direttore generale
Dott. Claudio D'Amario

Rif
Dr Maria Rita Tamburrini
0659943198
Dr Anna Maria Littera
0659943366



Ministero della Salute

*Programma Nazionale
Trapianto di Microbiota Fecale:
aspetti regolatori, clinici e organizzativi*

Maggio 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Gm'.

Programma Nazionale sul Trapianto di Microbiota Fecale umano (FMT) – aspetti regolatori, clinici e organizzativi.

Premessa

In considerazione dei risultati ottenuti dall'applicazione del FMT per il trattamento di pazienti adulti affetti da infezioni ricorrenti causate da *Clostridium difficile* (*C. difficile*) refrattari alla antibioticoterapia standard e considerato che per l'applicazione del FMT da parte delle Regioni e Province autonome è necessario il completamento del quadro regolatorio, anche attraverso la definizione dell'Accordo Stato Regioni sui requisiti minimi organizzativi, tecnologici e strutturali, è auspicabile che possa essere avviato un programma nazionale al fine di acquisire dati utili a definire standard di qualità relativi all'assistenza dei pazienti. In tale ottica si è predisposto il presente documento recante il Programma nazionale che, con il coordinamento del Centro Nazionale Trapianti (CNT), è finalizzato all'applicazione del FMT presso strutture sanitarie con idonee caratteristiche clinico organizzative e che prevede le indicazioni procedurali per l'adesione al programma e metodologiche per l'esecuzione del FMT.

1. Introduzione

Il trapianto di microbiota fecale umano (FMT) consiste nella somministrazione del materiale fecale di un donatore sano nell'intestino di un soggetto malato per il trattamento di specifiche patologie correlate a uno squilibrio del microbiota intestinale.

Il FMT è stato recentemente proposto come opzione terapeutica in casi di infezione ricorrente da *C. difficile* resistente alla terapia antibiotica nell'adulto.

L'infezione da *C. difficile* si può manifestare con un quadro di colite grave soprattutto in pazienti anziani e ospedalizzati, potendo dar luogo a complicanze severe come megacolon, perforazione intestinale, shock. La patologia, tipicamente associata a uno stato di alterazione del microbiota intestinale, molto spesso causato dall'assunzione di antibiotici, è legata alla produzione di tossine che danneggiano la mucosa intestinale e determinano infiammazione e diarrea. Il trattamento standard dell'infezione da *C. difficile* prevede l'utilizzo di vancomicina o fidaxomicina come terapia di prima linea, ma si assiste in molti casi alla ricorrenza dell'infezione con ricomparsa dei sintomi e di positività delle tossine nelle feci. Il fenomeno sembra essere correlato al persistere dello stato di alterazione del microbiota intestinale causata dall'uso degli antibiotici stessi. La comparsa di ceppi nosocomiali resistenti a certi antibiotici e dotati di maggiore virulenza ha recentemente aumentato la numerosità dei casi e la loro severità. Il tasso di incidenza e la mortalità delle infezioni da

C. difficile è notevolmente aumentato negli ultimi decenni soprattutto in ambiente ospedaliero e comunitario.

Alla luce dell'elevato tasso di efficacia nella cura dell'infezione ricorrente da *C. difficile* (92-94%) e di un numero molto basso di effetti collaterali (la maggioranza di lieve entità) dimostrato da review sistematiche e metanalisi, comprendenti anche molti studi clinici randomizzati e controllati, il FMT risulta essere un'arma terapeutica molto efficace per il trattamento di pazienti affetti da infezione ricorrente da *C. difficile* refrattari alla antibiotico terapia standard (rCDI). Linee guida americane ed europee raccomandano il FMT quale opzione terapeutica consolidata per il trattamento della forma ricorrente dell'infezione.

Infine, durante la "European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice", tenutasi a luglio 2017 a Roma, è stato evidenziato che il FMT comporta un notevole risparmio economico per il sistema sanitario rispetto alle cure mediche attualmente disponibili.

2. Inquadramento regolatorio

Dal punto di vista dell'inquadramento regolatorio, considerata la peculiarità della composizione, il microbiota fecale umano (MFU) destinato ad applicazioni sull'uomo, non rientra in un ambito normativo ben definito quale quello dei medicinali o quello del trapianto di tessuti e cellule. Secondo il parere legale della SANTE della Commissione europea, il MFU è da considerarsi "flora batterica" nella quale le eventuali cellule non esercitano un'azione terapeutica primaria. La presenza nel microbiota di flora batterica e di cellule di origine umana può determinare la trasmissione di agenti patogeni dal donatore al ricevente e pertanto i requisiti previsti dalle norme sui trapianti di cellule e tessuti (Direttiva europea 2004/23/CE e successive direttive di attuazione) possono considerarsi adeguati per assicurare la qualità e sicurezza del FMT. La Commissione europea ha lasciato agli Stati Membri la decisione di applicare tali requisiti.

Il Consiglio Superiore di Sanità, sentito anche il parere dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ha concluso, nella seduta del 12 maggio 2015, che "nelle more di una specifica regolamentazione, al momento si possa condividere la proposta di inquadramento della procedura in questione nei termini prospettati dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria e dal CNT e che pertanto, si possa far riferimento ai principali requisiti di qualità

e sicurezza previsti dal d.lgs. 191/2007¹ e dal d.lgs. 16/2010²”.

Dall'applicazione delle norme su tessuti e cellule e, in particolare, in relazione agli istituti dei tessuti (banche) di cui all'articolo 3, comma 1, lett. q) del decreto legislativo 191/2007, ne consegue che la preparazione e la conservazione del MFU debbano essere effettuate in una “banca” che, come previsto dal decreto legislativo citato (art.6), sia specificatamente autorizzata/accreditata allo svolgimento di tali attività. L'autorizzazione/accreditamento viene rilasciata dalla regione o provincia autonoma che, avvalendosi del supporto del CNT effettua come previsto dal decreto legislativo 191/2007 (art.7), i controlli ispettivi periodici al fine di verificare il possesso dei principi e requisiti di cui ai decreti legislativi 191/2007 e 16/2010.

Come previsto dall'art. 6, del decreto legislativo 191/2007, con Accordo Stato Regioni potranno essere successivamente stabiliti i requisiti minimi organizzativi, tecnologici e strutturali per l'autorizzazione/accreditamento delle banche di MFU, anche sulla base dei risultati dell'applicazione del presente programma.

3. Obiettivi del programma

Sulla base dei risultati ottenuti dall'applicazione del FMT quale opzione terapeutica per il trattamento di pazienti adulti affetti da infezioni ricorrenti causate da *C. difficile*, refrattari alla antibiotico terapia standard (rCDI), il Consiglio Superiore di Sanità, nell'ambito del gruppo di lavoro costituito ad hoc sul MFU, sta finalizzando una linea guida comprendente oltre al protocollo clinico per il trattamento e il follow up del pazienti, anche le indicazioni per la selezione dei donatori, i criteri di idoneità dei laboratori e le metodiche standard per la caratterizzazione del MFU, i requisiti tecnici per la sua preparazione e conservazione, le caratteristiche dei centri clinici idonei al fine di rendere possibile l'esecuzione del FMT sul territorio nazionale.

Nelle more della definizione dell'Accordo Stato Regioni sopra menzionato per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, tecnologici e strutturali e dell'applicazione della suddetta linea guida, al fine di poter effettuare il trattamento quale terapia consolidata per le infezioni ricorrenti causate da *C. difficile* e di acquisire ulteriori dati utili a definire standard di qualità relativi all'assistenza dei pazienti, si ritiene necessario avviare il presente

¹ Decreto legislativo 6 novembre 2007, n 191 recante “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”

² Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n 16 recante “Attuazione delle direttive tecniche 2006/17/CE e 2006/86/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.

Programma a livello nazionale, come fase post-sperimentale, con la partecipazione di strutture sanitarie che presentino le caratteristiche clinico-organizzative indicate nel presente documento. Il presente Programma Nazionale prevede che il MFU sia applicato facendo riferimento ai requisiti del decreto legislativo 191/2007 relativamente alle sole fasi di donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione e distribuzione, per quanto applicabili.

4. Caratteristiche del Programma nazionale

- *Durata*

Il programma prevede uno sviluppo in 2 anni.

- *Indicazione terapeutica e somministrazione di MFU*

L'unica indicazione clinica prevista è il FMT in pazienti adulti affetti da infezioni ricorrenti causate da *C. difficile* refrattarie alla antibiotico terapia standard (rCDI). L'infusione deve essere effettuata tramite l'utilizzo a fresco del microbiota donato con clistere o colonscopia, quest'ultima come via preferita di somministrazione. In condizioni cliniche particolari, qualora non sia possibile utilizzare la suddetta via di somministrazione si può ricorrere alla somministrazione attraverso il tratto digerente superiore. L'allegato 1 rappresenta il protocollo clinico (metodologia) per il trattamento e il follow up dei pazienti e comprende anche i criteri per la selezione dei donatori.

- *Preparazione del materiale fecale per il trapianto*

La lavorazione del materiale donato deve essere effettuata in un laboratorio che possiede i requisiti indicati successivamente. L'allegato 2 descrive le modalità di preparazione dell'MFU a fresco per il trapianto.

- *Strutture partecipanti*

Il programma prevede la partecipazione di Centri Clinici e di Laboratori di Microbiologia in possesso dei rispettivi specifici requisiti previsti dal presente documento.

Al momento è escluso dal presente Programma Nazionale il FMT in pazienti pediatriche e in tutte le indicazioni terapeutiche diverse dal rCDI, per le quali è necessario effettuare studi sperimentali condotti secondo le norme previste per la sperimentazione clinica sul trapianto³. Sulla base dei risultati ottenuti sarà predisposto un analogo programma nazionale

³ Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente i requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti sugli standard minimi di attività di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1° aprile 1999, n. 91, recante: "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti", sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni il 14 febbraio 2002 (Rep atti n 1388/CSR)



che regolamenti il trapianto nei pazienti pediatrici.

5. Coordinamento del programma

Il Programma nazionale per il FMT è coordinato dal CNT che valuta le richieste di adesione e il possesso dei requisiti previsti per i Centri Clinici e i Laboratori di Microbiologia che intendono partecipare.

Il CNT cura la raccolta dei dati relativi ai trattamenti ed effettua la sorveglianza e la registrazione dei dati derivati dall'attuazione del Programma Nazionale. L'analisi dei risultati sarà condivisa con il Ministero e il Consiglio Superiore di Sanità.

6. Procedura di adesione

Le Regioni e le Province autonome trasmettono il presente Programma alle Aziende sanitarie che, verificato il possesso dei requisiti previsti, possono, previa approvazione da parte della propria Direzione generale, fare richiesta di adesione al programma stesso inviando la domanda al CNT.

Verificata la conformità dei Centri richiedenti ai requisiti previsti dal presente documento, e se necessario anche attraverso una verifica in loco, il CNT autorizza la partecipazione dei Centri Clinici al Programma, provvedendo a informare il Ministero della salute sui Centri aderenti e sulle fasi di inizio e svolgimento del Programma.

REQUISITI PER UN CENTRO DI FMT

Le Aziende sanitarie ospedaliere, Aziende ospedaliero/universitarie, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico – IRCCS, Presidi di grandi dimensioni della Azienda sanitaria locale – ASL e Aziende sanitarie private accreditate con SSN, devono identificare un Centro di FMT, con un compito di governo clinico per la gestione del programma di FMT e che coordini un team multidisciplinare costituito almeno da gastroenterologi, microbiologi e infettivologi.

Il Centro di FMT è identificato presso una struttura clinica, un reparto di gastroenterologia o medicina interna specializzata in malattie dell'apparato gastrointestinale, ed è responsabile della selezione dei pazienti e dei donatori, di tutte le procedure per la somministrazione di FMT, del follow up dei pazienti e dell'invio al CNT dei dati relativi ai trattamenti di cui sopra, incluse le segnalazioni di reazioni/eventi avversi verificatisi nei pazienti.

È necessario inoltre che all'interno dell'Azienda siano presenti un servizio di endoscopia,

un locale dedicato alla preparazione di MFU, un laboratorio di microbiologia responsabile della preparazione e del rilascio del MFU per la procedura di FMT e che sia assicurata una consulenza infettivologica o l'accesso a un reparto di malattie infettive.

1. Requisiti della struttura clinica

Devono essere identificate stanze di degenza o ambulatoriali per la somministrazione di MFU.

Deve essere disponibile un'attività ambulatoriale dedicata per la gestione clinica dei donatori e dei riceventi.

Il centro di FMT deve documentare i trattamenti di trapianto effettuati attraverso la registrazione delle procedure, comprensive dei dati relativi ai pazienti/donatori, alla preparazione del MFU e alla qualità del prodotto finale e i risultati in termini di efficacia e di sicurezza del trattamento.

2. Requisiti del laboratorio di microbiologia

Il laboratorio di microbiologia deve assicurare:

- ✓ la gestione in qualità del processo di laboratorio relativo allo screening infettivologico sul donatore e sul materiale da infondere, comprensivo delle tecniche convenzionali e dei test rapidi per l'individuazione dei più importanti patogeni trasmissibili;
- ✓ la partecipazione a controlli di qualità interni ed esterni (VEQ), con esito positivo, e l'implementazione di un sistema di gestione della qualità a garanzia del massimo grado di sicurezza e qualità microbiologica del prodotto;
- ✓ la possibilità di effettuare una analisi del MFU mediante metodiche di Next generation sequencing (NGS).

3. Requisiti del locale per la preparazione di FMT

- ✓ Il Centro di FMT deve disporre di un locale/area dedicato al controllo, alla lavorazione e alla distribuzione del MFU nel rispetto dei requisiti di qualità e sicurezza previsti dal D.lgs 191/07 per le suddette fasi.
- ✓ Le attività di preparazione del MFU devono essere condotte in conformità con quanto descritto nell'allegato 2 sotto il controllo del laboratorio di microbiologia.
- ✓ L'area deve possedere i requisiti previsti per un laboratorio BLS2.



Allegato 1

“Criteri e metodologia clinica per il trattamento dei pazienti affetti da infezioni da *Clostridium Difficile* ricorrenti (rCDI) e refrattarie al trattamento antibiotico standard.

PAZIENTI

Criteri di inclusione pazienti

- età \geq 18 anni
- diagnosi confermata di infezione di CDI multipla ricorrente a partire dal primo episodio di ricorrenza, con diarrea definita come 3 o più movimenti intestinali diarroici in 24 ore per almeno 2 giorni, con nessun'altra causa, da 8 settimane dall'ultima terapia antibiotica standard con vancomicina o fidaxomicina per 10 giorni
- immunoessay enzimatico positivo per la tossina di CD EIA o test molecolare per il gene (gene locus) della tossina di CD nelle feci
- sottoscrizione del consenso informato

Criteri di esclusione pazienti

- età inferiore a 18 anni
- gastroenterite attiva dovuta a patogeni diversi dal CD
- neutropenia $\leq 0,5 \times 10^9/L$
- evidenza radiologica di megacolon tossico o perforazione intestinale (ecografia o radiografia addominale (abdominal CT scan or X-ray)
- presenza di colostomia
- controindicazioni alla colonscopia
- qualsiasi condizione per la quale, secondo il medico, il trapianto di MFU metta a rischio la salute del paziente
- gravidanza
- storia di ipersensibilità al macrogol contenuto nelle preparazioni colonscopiche

DONATORI

Selezione del donatore

Numerose evidenze dimostrano come non ci sia differenza fra donatori consanguinei e donatori non consanguinei in termini di efficacia e sicurezza, almeno quando il MFU è

utilizzato per trattare l'infezione da *C. difficile*.

Prima della donazione è necessario fornire adeguate informazioni al donatore e deve essere acquisito il consenso informato del donatore e il suo consenso al trattamento dei dati personali come previsto dalla normativa vigente sulla privacy.

Prima della donazione di MFU è necessario un accurato screening del soggetto per evitare la trasmissione di malattie ai pazienti. Esso consiste di tre procedure fondamentali:

1. Screening iniziale tramite questionario preliminare
2. Screening tramite esami bioumorali (siero e feci) dei soggetti risultati idonei al questionario
3. Valutazione finale tramite questionario e test molecolare rapido per i principali patogeni enterici sul campione fecale il giorno stesso della donazione

È fortemente consigliato lo screening del profilo di microbiota fecale e comparazione del profilo tra donatore e ricevente.

1. Screening iniziale tramite questionario preliminare

Il questionario preliminare deve investigare tre principali aspetti:

- a. storia nota o fattori di rischio per malattie infettive;
- b. storia di malattie gastrointestinali, metaboliche, neurologiche;
- c. utilizzo di farmaci/sostanze che possono alterare il microbiota intestinale.

1a) storia nota o fattori di rischio per malattie infettive

Storia nota o esposizione a HIV, HBV o HCV, sifilide, virus umano T-linfotropico I e II, malaria, tripanosomiasi, tubercolosi

- Infezione sistemica nota non controllata al momento della donazione
- Uso di droghe e/o sostanze illegali
- Comportamenti sessuali a rischio (rapporti/contatti sessuali occasionali/anonimi, comportamenti sessuali ad alto rischio con prostitute, tossicodipendenti, soggetti positivi per HIV, epatiti, sifilide; prostituzione; storia di malattia sessualmente trasmissibile)
- Soggetto sottoposto a trapianto di tessuti / organi
- Precedente (<12 mesi) trasfusione di sangue/emocomponenti o somministrazione di emoderivati
- Recente (<6 mesi) puntura accidentale con siringhe

- Recente (<6 mesi) esecuzione di tatuaggi, piercing, agopuntura
- Recente trattamento medico in condizioni di scarsa igiene (es. ospedali da campo, trattamenti medici in condizioni di fortuna, trattamenti medici non standardizzati)
- Rischio di trasmissione di malattie causate da prioni (Encefalopatie spongiformi trasmissibili) (Presenza di anamnesi famigliare per TSE e altri fattori di rischio)
- Recenti (<6 mesi) infezioni batteriche, virali, fungine o parassitarie con implicazione gastrointestinale
- Recenti viaggi (<6 mesi) in paesi tropicali, paesi ad alto rischio di malattie trasmissibili o diarrea del viaggiatore
- Recente (<6 mesi) storia di vaccinazione con virus attenuato vivo, se c'è un rischio di trasmissione
- Lavoro come operatore sanitario
- Lavoro a contatto con animali (per escludere il rischio di trasmissione di infezioni zoonotiche)
- Lavoro nel trattamento di depurazione delle acque reflue e nel trattamento di rifiuti organici, es. compostaggio.

1b) Patologie gastrointestinali, metaboliche, neurologiche

Storia di sindrome dell'intestino irritabile, malattie infiammatorie croniche intestinali, stipsi cronica funzionale, morbo celiaco, altri disturbi gastro intestinali cronici

- Storia di malattie autoimmuni croniche e sistemiche con coinvolgimento gastrointestinale
- Storia o rischio elevato di cancro gastrointestinale (incluse poliposi)
- Comparsa recente di diarrea o ematochezia
- Storia di patologie neurologiche o psichiatriche
- Sovrappeso e obesità (indice di massa corporea > 25)

1c) Farmaci

- Recente (<3 mesi) di esposizione ad antibiotici, immunosoppressori, chemioterapici
- Terapia occasionale o continuativa con inibitori della pompa protonica effettuata nei 3 mesi precedenti

I soggetti risultati idonei al suddetto questionario dovranno eseguire un pannello di esami bioumorali su siero e feci. La maggioranza di tali esami è consigliata per ogni potenziale donatore, mentre alcuni esami sono consigliati per condizioni specifiche, a giudizio del

medico.

2. Screening tramite esami bioumorali (siero e feci) dei soggetti risultati idonei al questionario

Gli esami bioumorali dovrebbero essere eseguiti al massimo 4 settimane prima della donazione.

2a) Esami generali

Sangue

Sierologia per agenti infettivi (tutti gli esami devono essere negativi):

- HAV IgM
- HBsAg
- anti-HBcAg (totale e IgM)
- HCV Ab
- HIV-1 e HIV-2 Ab/Ag
- HEV IgM
- *Treponema pallidum* Ab
- CMV Ab IgM
- EBV Ab IgM
- *Entamoeba histolytica* Ab

Altri parametri: Emocromo, VES, PCR, glicemia, albumina, creatinina, elettroliti, transaminasi, bilirubina, γ GT, fosfatasi alcalina.

Feci (tutti i risultati devono essere negativi):

Patogeni batterici

- *C. difficile* tossinogenico (test molecolare)
- *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (test colturale o molecolare)
- *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* VT-produttore, enteroaggregativo, enteropatogeno, enterotossigeno, *Vibrio cholera* (test molecolare)
- *Listeria monocytogenes* (test colturale)
- *H. pylori* (antigene fecale)
- patogeni multi-antibiotico-resistenti (Enterococchi vancomicina-resistenti, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, Gram negativi multiresistenti (Enterobatteri resistenti ai carbapenemi o produttori di ESBL, *Pseudomonas*

aeruginosa resistente ai carbapenemi, *Acinetobacter* resistente ai carbapenemi)) (test colturale)

Patogeni virali

- Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Astrovirus e Sapovirus (test molecolare)

Altri patogeni

- *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum/hominis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis*, *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* (test molecolare)
- Uova, cisti e forme vitali di parassiti intestinali (esame coproparassitologico micro e macroscopico, con inclusione di *Isospora*, Microsporidi ed elminti)

Sangue occulto fecale

2b) Esami da effettuare in presenza di fattori di rischio

Sangue

- Sierologia per HTLV I e II
- Sierologia per *Strongyloides stercoralis*
- Sierologia per *Toxocara canis*

Feci

- Calprotectina fecale

3. Valutazione finale tramite questionario e test molecolare rapido per i principali patogeni enterici sul campione fecale il giorno stesso della donazione

3a) Questionario

Un ulteriore questionario viene somministrato ai donatori il giorno stesso della donazione, per sincerarsi che non siano intervenuti, nell'intervallo fra l'acquisizione dei risultati e la donazione, eventi che potrebbero inficiare la procedura. È suggerito che tale questionario identifichi i seguenti punti:

- Comparsa di diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, ittero, altri sintomi gastrointestinali
- Insorgenza di malattia, oppure, in generale, di febbre, mal di gola, linfadenopatie
- Uso di antibiotici o altri farmaci che possano alterare il microbiota intestinale (compresi gli inibitori di pompa protonica)

- Assunzione di sostanze potenzialmente nocive
- Nuovi partner sessuali, comportamenti sessuali ad alto rischio, viaggi all'estero (in particolare in ambienti tropicali), contatti con sangue umano
- Comparsa di diarrea tra le persone con cui si è frequentemente a contatto nel quotidiano

3b) Test molecolare rapido

Il giorno stesso della donazione deve essere inoltre eseguito il test molecolare rapido sul campione fecale per i principali patogeni enterici.

I soggetti che hanno superato tutte le fasi di valutazione e di controllo (compresi gli esami bioumorali eseguiti al massimo 4 settimane prima della donazione) possono essere arruolati come donatori.

Per donazioni successive, se non vi sono cambiamenti nella salute dei donatori e non sono intervenuti accadimenti specifici, gli esami sul sangue e sulle feci possono essere considerati validi fino a 8 settimane dopo la prima donazione.

Dopo tale periodo tutte le analisi previste per la prima donazione vanno ripetute. La ripetizione di alcune analisi sierologico-infettivologiche potrebbe non essere necessaria in dipendenza dei risultati ottenuti nelle precedenti analisi. In ogni caso il test molecolare rapido va ripetuto a ogni donazione.

Prima della donazione, è necessario fornire adeguate informazioni al donatore e deve essere acquisito il consenso informato del donatore e il consenso al trattamento dei dati personali come previsto dalla normativa vigente sulla privacy.

METODOLOGIA PROCEDURALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Prima del trattamento è necessario che il paziente sia informato adeguatamente sulle procedure e che fornisca il suo consenso.

Terapia antibiotica pre-FMT

I pazienti con rCDI devono essere trattati con vancomicina o fidaxomicina almeno per 3 giorni prima della procedura di trapianto. Tali antibiotici devono essere interrotti 12-48 ore prima dell'infusione fecale. In caso di emergenza, e in caso di pronta disponibilità del materiale fecale, tale terapia antibiotica può essere evitata.

Preparazione intestinale dei riceventi

I riceventi sono preparati con lavaggio intestinale con polietilen glicole (PEG) prima della procedura di trapianto, quando essa viene effettuata sia tramite colonscopia sia tramite il tratto digerente superiore.

Vie di somministrazione

Il materiale fecale deve essere infuso tramite clistere o colonscopia, quest'ultima come via preferita di somministrazione. In caso di infusione tramite clistere, il paziente deve essere istruito a trattenere il materiale infuso per almeno 30 minuti e mantenere la posizione supina al fine di ridurre al minimo l'impulso alla defecazione.

La colonscopia è capace di esplorare l'intero colon, e può quindi valutare le caratteristiche della patologia meglio dei clisteri. Tale aspetto è rilevante in particolare per l'identificazione della colite pseudomembranosa, segno endoscopico di colite severa, la quale è un fattore prognostico negativo per la risoluzione dell'infezione dopo infusione singola, pertanto dovrebbe essere trattata con infusioni fecali multiple.

In caso di somministrazione tramite colonscopia, il materiale fecale dovrebbe essere infuso nel colon destro; in caso di colite severa, le feci possono essere infuse anche nel colon sinistro, per motivi di sicurezza.

In condizioni cliniche particolari, qualora non sia possibile utilizzare la suddetta via di somministrazione si può ricorrere alla somministrazione tramite il tratto digerente superiore.

In tal caso, i pazienti devono essere tenuti in posizione verticale a 45° rispetto al piano del letto per 4 ore dopo l'infusione per prevenire l'aspirazione del materiale fecale.

In caso di condizioni critiche del paziente, l'utilizzo di clisteri dovrebbe essere preferito.

Il campione finale di MFU da somministrare al paziente deve consistere di almeno 30g di feci diluiti in soluzione salina sterile.

In caso di fallimento o di recidiva dopo infusione fecale, la procedura può essere ripetuta a giudizio del clinico.

FOLLOW UP DEI PAZIENTI

Dai dati di letteratura, il FMT ha dimostrato di essere una procedura sicura, con un numero molto basso di effetti collaterali (e solitamente di lieve entità), anche nei pazienti immunocompromessi e nei pazienti critici. Gli eventi avversi a breve termine che accadono più comunemente dopo la procedura di trapianto di MFU sono: diarrea, dolori addominali, stipsi, febbre. Eventi avversi gravi, quali batteriemia, perforazione intestinale, morte, sono molto rari.

Il paziente deve essere seguito nell'immediato periodo post-trapianto per valutare l'insorgenza di reazioni/eventi immediati. Successivamente il paziente deve essere seguito per almeno 8 settimane dopo la procedura di trapianto per valutare l'efficacia del trattamento e gli eventuali eventi avversi a breve termine.

Eventuali reazioni/eventi avversi gravi verificatisi nei pazienti devono essere segnalati al CNT da parte del centro FMT entro 48 ore.

Caso per caso deve essere valutata la frequenza dell'analisi del microbiota del paziente. Si ritiene utile una raccolta di campioni fecali a 7, 30 e 60 giorni dopo il trapianto per completare il follow-up clinico (diario sintomi, parametri di laboratorio), consentire la mappa (caratterizzazione) del microbiota intestinale del paziente e valutare l'attecchimento del microbiota donato.

Allegato 2

PREPARAZIONE DEL MATERIALE FECALE

Il materiale fecale da utilizzare per il FMT deve provenire da donatori selezionati secondo quanto indicato nell'allegato 1.

Il tempo tra la donazione e il FMT non deve superare le 6 ore. È pertanto importante che le procedure di donazione, preparazione del MFU e FMT siano ben coordinate anche per consentire la definizione del profilo di microbiota del donatore e lo screening infettivologico sul donatore e sul materiale da infondere.

Le operazioni di preparazione del MFU dal ricevimento del materiale donato fino al rilascio del prodotto finale disponibile per il trapianto devono essere documentate. Il laboratorio che prepara il MFU deve accertarsi che il contenitore con il materiale donato abbia un'etichetta che riporti le seguenti informazioni: codice del donatore, data e ora della donazione, identificazione del paziente.

PREPARAZIONE DEL MATERIALE FECALE FRESCO

- Per la preparazione del MFU deve essere utilizzato uno spazio dedicato secondo quanto previsto dal Programma Nazionale sul Trapianto di Microbiota Fecale umano (FMT).
- Per proteggere i batteri anaerobi, il materiale deve essere lavorato il più velocemente possibile.
- Dal momento della raccolta al momento della preparazione, il materiale fecale può essere conservato a temperatura ambiente (20°C–30°C).
- Per ogni campione devono essere utilizzati un minimo di 30 g di feci diluiti in soluzione salina sterile. Un campione di 5 grammi ca. deve essere conservato a -80° per futuri esami.
- Il suddetto materiale fecale deve essere sospeso nella soluzione salina tramite agitatore o manualmente, e quindi filtrato attraverso garza sterile o analogo sistema di filtrazione (es. filtro di metallo sterilizzabile).
- Devono essere utilizzati strumenti e dispositivi sterili di qualità, convalidati o espressamente certificati, ove possibile, marcati CE.
- Durante la preparazione del campione, l'operatore deve indossare maschera facciale, guanti protettivi e camice come previsto. Le manipolazioni critiche devono essere effettuate sotto cappa a flusso laminare verticale.
- Il materiale di lavorazione incluse le sacche per confezionare il prodotto finale devono essere sterili.
- Il prodotto finale deve essere chiuso sigillato in un prima sacca munita di una etichetta che riporti le stesse informazioni del materiale pervenuto dalla donazione. A questi dati devono essere aggiunti la data e l'orario limite massimo per la somministrazione del prodotto e la temperatura di conservazione.
- Il trasporto del prodotto, collocato in una seconda sacca, deve avvenire in un contenitore esterno che possa evitare il danneggiamento della sacca e gli sbalzi termici.