



## POSITION PAPER

### GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI DONATORI CON MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB (POST DONATION INFORMATION)

Le recenti segnalazioni di donatori di sangue e plasma che hanno sviluppato la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le cui donazioni, raccolte nella fase pre-clinica della malattia, sono confluite in pool industriali per la produzione di medicinali plasmaderivati, hanno evidenziato la necessità di elaborare un documento tecnico scientifico (*position paper*), relativo alle misure di prevenzione, gestione e comunicazione da adottare in tali casi, condiviso tra le Istituzioni coinvolte: AIFA, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità e Ministero della salute.

In particolare, il documento intende definire, sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e linee guida/raccomandazioni internazionali, le procedure da seguire per gestire un eventuale divieto di utilizzo precauzionale o un eventuale ritiro di medicinali plasmaderivati, nonché le modalità e i contenuti della comunicazione del rischio nei confronti di professionisti, pazienti e dell'opinione pubblica.

La normativa e le raccomandazioni internazionali vigenti in materia non prevedono l'adozione di provvedimenti restrittivi in caso di MCJ sporadica, genetica o iatrogena, mentre raccomandano il ritiro cautelativo dei lotti in caso di diagnosi di MCJ variante. Si citano di seguito le norme e i documenti guida ai quali si deve fare riferimento:

1. Direttiva 2004/33/CE del 22 marzo 2004 che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti, recepita con il Decreto 3 marzo 2005 del Ministero della Salute "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti".
2. *CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*. European Medicines Agency (EMA). London, 23 June 2011.

3. *Guidance for Industry. Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products*, May 2010 Food and Drug Administration (FDA).

Il *position paper* è stato elaborato sulla base delle conoscenze scientifiche attuali, tenendo conto delle normative e linee guida sopra citate, e sarà soggetto a revisione, qualora intervengano nuove evidenze scientifiche.

### **Classificazione delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili umane**

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) o malattie da prioni sono malattie degenerative del sistema nervoso centrale causate da un agente infettivo detto prione. L'evento centrale della patogenesi delle EST è rappresentato dall'accumulo della proteina prionica patologica ( $\text{PrP}^{\text{EST}}$ ) a partire dal suo precursore cellulare ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ).

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili nell'uomo sono la MCJ sporadica e iatrogena, la MCJ variante e le EST genetiche che comprendono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e l'insonnia fatale familiare (FFI). La certezza della diagnosi per ciascuna delle forme descritte si ottiene solo *post mortem* attraverso l'analisi neuropatologica e/o immunochimica (ricerca della  $\text{PrP}^{\text{EST}}$ ) a livello autoptico.

#### **MCJ sporadica**

Comprende circa l'80% dei casi di MCJ, presenta un picco di incidenza nella settima decade di vita e una durata mediana di malattia di circa 6 mesi (Pocchiari *et al.*, 2004).

Esistono vari sottotipi di MCJ sporadica (Parchi *et al.*, 1999) e per le forme più rare non è sempre possibile raggiungere una diagnosi clinica affidabile utilizzando criteri diagnostici clinici e strumentali. In questi casi, la diagnosi neuropatologica è di particolare importanza per escludere o confermare il sospetto diagnostico.

#### **EST genetiche**

Rappresentano circa il 10-20% delle EST e sono associate a mutazioni del gene *PRNP*. La diagnosi di EST genetiche è basata sulla positività della storia familiare o sull'identificazione di mutazioni, mediante sequenziamento, del gene *PRNP*.

### **MCJ iatrogena**

È secondaria all'esposizione accidentale all'agente eziologico durante procedure mediche e/o chirurgiche (somministrazione di ormoni pituitari di origine estrattiva da ipofisi di cadavere, trapianto di dura mater e di cornea da donatori affetti da MCJ sporadica, esposizione a strumenti neurochirurgici usati precedentemente in un caso con MCJ definita o probabile). Il tempo di incubazione varia da 1 a 38 anni.

### **MCJ variante**

È legata al consumo alimentare di prodotti contaminati dall'agente infettivo responsabile dell'encefalopatia spongiforme del bovino (BSE). La diagnosi definitiva di MCJ variante si basa sull'esame neuropatologico e/o immunochimico (Heath *et al.*, 2010).

La diagnosi probabile di MCJ variante si basa sulla sintomatologia clinica, sull'esame di risonanza magnetica (RM) cerebrale ed eventualmente sulla presenza di PrP<sup>EST</sup> in campioni bioptici tonsillari.

In Italia sono stati descritti due casi di MCJ variante, in soggetti che non hanno soggiornato nel Regno Unito o in altri paesi a rischio (i.e., Francia) e che quindi sono stati esposti all'agente della BSE in Italia. Entrambi i casi italiani non hanno donato né ricevuto componenti del sangue.

## EVIDENZE SCIENTIFICHE

1. Studi sperimentali di trasmissione per valutare la presenza di infettività nel sangue/plasma di pazienti con MCJ sporadica, iatrogena e variante sono risultati sostanzialmente negativi. I pochi studi che hanno evidenziato infettività nel sangue di tali pazienti non sono comunemente accettati dalla comunità scientifica. Tuttavia, in diversi modelli sperimentali di EST negli animali, sangue e plasma sono stati dimostrati essere infetti (Vetrugno *et al.*, 2011).
2. L'evidenza sperimentale dell'infettività nei tessuti periferici dei soggetti affetti da MCJ sporadica è scarsa. I dati disponibili hanno mostrato presenza di infettività in vari tessuti, tra cui quelli linfoidi (milza, linfonodi) (Brown *et al.*, 1994).
3. Non è possibile escludere che nei pazienti con MCJ sporadica, siano presenti livelli molto bassi di infettività nel sangue/plasma, tali da non essere misurabili mediante le tecniche attualmente disponibili.
4. Studi epidemiologici hanno fornito forte evidenza circa la trasmissibilità della MCJ variante tramite emocomponenti labili. Nel caso dei plasmaderivati la trasmissione della MCJ variante è ritenuta possibile sulla base di un singolo caso riportato in letteratura di un paziente affetto da emofilia A deceduto per cause non neurologiche (Peden *et al.*, 2010).
5. Studi osservazionali non hanno evidenziato alcun caso di trasmissione di MCJ sporadica in soggetti riceventi sangue intero o emocomponenti labili provenienti da donatori affetti da MCJ sporadica in fase preclinica, durante un periodo d'osservazione in alcuni casi superiore a 15 anni. L'interpretazione di questi studi deve, tuttavia, considerare che il 60% dei pazienti sottoposti a trasfusione ha un'età superiore ai 65 anni e che circa il 50% muore entro 5 anni dalla trasfusione per cause legate alla propria patologia (Vetrugno *et al.*, 2011).
6. Gli studi epidemiologici di *look-back* non possiedono ancora una potenza statistica sufficiente per escludere formalmente il rischio di eventuali trasmissioni legate al sangue. Questi studi, tuttavia, dimostrano che la trasmissione della MCJ sporadica sia poco probabile o che sia un evento raro con lunghi tempi di incubazione (Hewitt *et al.*, 2006; Dorsey *et al.*, 2009).
7. Uno studio osservazionale (caso-controllo) condotto in Italia suggerisce un aumento del rischio di sviluppare la MCJ sporadica in seguito a trasfusione di emocomponenti labili avvenuta più di 10 anni prima (Puopolo *et al.*, 2011<sup>a</sup>). In questi studi, tuttavia, non è possibile escludere che i risultati possano essere condizionati dalle modalità di rilevazione dei dati e di reclutamento dei soggetti. Uno studio britannico, eseguito con una metodica simile anche se non identica, non ha evidenziato alcuna associazione tra trasfusione e MCJ sporadica (Molesworth *et al.*, 2011), confermando la difficoltà di trarre conclusioni definitive da questo tipo di studi (Puopolo *et al.*, 2011<sup>b</sup>).

8. Nell'ambito delle azioni di sorveglianza specifiche, che comprendono anche uno studio collaborativo all'interno dell'Unione Europea (UE) nato nel 1993, non è mai stato accertato un caso di MCJ sporadica in soggetti affetti da coagulopatie o che abbiano fatto utilizzo di plasmaderivati (Vetrugno *et al.*, 2011).
9. Non esistono dati sperimentali o clinico epidemiologici sulla presenza o assenza di infettività nel sangue della MCJ iatrogena, genetica o nelle altre forme di EST genetiche. Ai fini della valutazione del rischio dei plasmaderivati si ipotizza che queste forme si comportino come la MCJ sporadica. Inoltre, non esistono al momento test diagnostici "convalidati" che permettano di individuare soggetti infetti ma clinicamente sani al momento della donazione. Pertanto, la mancata conoscenza dei fattori di rischio per la MCJ sporadica e l'assenza di test di screening sul sangue/plasma donato rende impossibile prevenire l'uso accidentale di sangue/plasma di donatori in fase preclinica di MCJ a scopo trasfusionale o per la produzione di medicinali plasmaderivati (Vetrugno *et al.*, 2011).
10. Il processo produttivo dei diversi medicinali plasmaderivati è in grado, quando adeguatamente convalidato e correttamente applicato, di rimuovere/inattivare frazioni significative dell'infettività prionica potenzialmente contenuta nel plasma. Saggi biologici e biochimici hanno mostrato livelli di infettività decrescenti nell'ordine: crioprecipitato (intermedio del fattore VIII), frazione I+II+III (intermedi delle immunoglobuline) e frazione V (intermedio dell'albumina). Gli studi di validazione prevedono l'utilizzo di sorgenti sperimentali d'infettività (*spikes*) che cercano di mimare l'infettività naturale eventualmente presente nel sangue e quantificano un fattore di riduzione teorico per l'intero processo produttivo o per singoli passaggi (*steps*). La forma e la taglia molecolare dell'agente infettivo potenzialmente presente nel sangue/plasma sono sconosciute e la scelta del tipo e della modalità preparatoria dello spike utilizzato nello studio di validazione sono fondamentali per poter stimare la capacità effettiva di rimozione dell'infettività da parte di una data procedura (Cardone *et al.*, 2012). La variabilità presente sia nell'ambito dei diversi processi produttivi che tra i differenti studi di validazione eseguiti dai produttori di emoderivati, ne impedisce un'agevole comparazione, rendendo spesso impossibile una generalizzazione delle stime ottenute (Vetrugno *et al.*, 2011).

## NORMATIVA E RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI VIGENTI

1. Ai fini della prevenzione, l'unico approccio valido è la valutazione dei dati anamnestici e delle condizioni generali di salute del candidato donatore, come previsto dalla normativa vigente. A tale scopo il Decreto 3 marzo 2005 del Ministero della Salute "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti", che recepisce la Direttiva 2004/33/CE del 22 marzo 2004 che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti, prevede l'esclusione permanente dalla donazione di sangue o emocomponenti dei soggetti riconosciuti come a rischio di sviluppare MCJ, ai fini della protezione della salute del ricevente. Tali soggetti comprendono:
  - a. *persone con antecedenti medici o familiari che comportano un rischio di contrarre EST;*
  - b. *donatori che hanno subito il trapianto della cornea e/o della dura madre e/o che in passato sono stati curati con medicinali estratti da ghiandola pituitaria umana;*
  - c. *candidati donatori che hanno soggiornato nel periodo dal 1980 al 1996 per più di 6 mesi cumulativi nel Regno Unito;*
  - d. *candidati donatori che hanno ricevuto trasfusioni allogeniche nel Regno Unito dopo il 1980.*
2. I criteri di esclusione dei donatori considerati a rischio di sviluppare la MCJ variante, la MCJ iatrogena e le EST genetiche sono ben stabiliti dalla normativa europea e italiana, mentre per la MCJ sporadica non è ancora possibile stabilire quali siano i soggetti a rischio.
3. Il Comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda il ritiro dal commercio dei plasmaderivati solo nel caso in cui venga identificata nel plasma-pool la donazione di plasma di un soggetto con diagnosi di MCJ **variante**. Mentre ***“sulla base delle attuali evidenze epidemiologiche, il CHMP ritiene che il ritiro di prodotti medicinali plasmaderivati non sia giustificato quando a un donatore viene successivamente posta diagnosi di MCJ sporadica, genetica o iatrogena o in caso di fattori di rischio”***. (CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/303353/2010). Inoltre, il documento dell'EMA sottolinea l'importanza di ottenere una diagnosi accurata nei casi sospetti di MCJ per decidere le azioni da intraprendere e annovera la possibilità di confusione diagnostica tra MCJ sporadica e MCJ variante, in epoca antecedente il riscontro autoptico, particolarmente nei soggetti appartenenti alle classi di età più giovani.

4. Tale possibilità di confusione diagnostica tra MCJ sporadica e MCJ variante, ha spinto la Food and Drug Administration (FDA) degli USA a raccomandare una valutazione caso per caso, in particolare in donatori con età inferiore a 55 anni per i quali non sia possibile escludere con certezza la MCJ variante. [*Guidance for Industry. Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products*, May 2010].

## MISURE PRECAUZIONALI DA ADOTTARE IN ITALIA

### *Premessa*

Nei Paesi UE nei casi di MCJ sporadica, genetica o iatrogena vige una diffusa attuazione delle raccomandazioni dell'EMA, di cui al punto n. 3 del par. "NORMATIVA E RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI VIGENTI". Nel caso in cui il ritiro di plasmaderivati in seguito all'identificazione di un donatore affetto dalle predette forme di MCJ coinvolgesse plasma nazionale, il ritiro o il divieto di utilizzo dei medicinali da esso derivati esporrebbe i pazienti nel nostro Paese a gravi rischi di carenza, vista la non autosufficienza dell'Italia per molti dei prodotti medicinali plasmaderivati, tra cui farmaci salvavita o indicati dall'OMS come farmaci essenziali (cfr. Decreti ministeriali relativi al Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per gli anni 2010, 2011, 2012; WHO, 2011). L'importazione di eventuali prodotti analoghi dall'estero ai fini della gestione della carenza, non offrirebbe maggiori garanzie di bio-sicurezza ai medicinali plasmaderivati utilizzati in Italia, poiché negli altri Paesi, che hanno deciso di seguire le raccomandazioni EMA, non vige alcun obbligo di ritiro dei prodotti.

Ne consegue che la valutazione beneficio-rischio è favorevole al mantenimento in commercio dei medicinali plasmaderivati ottenuti da plasma pool nei quali siano confluite donazioni effettuate da donatori che solo successivamente hanno sviluppato la MCJ sporadica, genetica o iatrogena, dal momento che il beneficio di poter disporre di una terapia salva-vita supera largamente un rischio solo ipotetico di trasmissione, come risulta dalle evidenze scientifiche attuali, e che eventuali misure più restrittive sarebbero di dubbia efficacia con riferimento a quanto sopra esposto in materia di importazione dall'estero.

Tuttavia, a maggior garanzia del paziente, in tutti i casi di segnalazione di donatori con sospetto diagnostico di MCJ, le Autorità Sanitarie nazionali hanno ritenuto di adottare misure cautelative provvisorie (divieto di utilizzo) in attesa del completamento delle indagini necessarie all'eventuale conferma della diagnosi.

**Si ritiene pertanto opportuno definire le seguenti misure operative precauzionali:**

- 1- Nel caso in cui sia identificata a posteriori nel plasma-pool la donazione di un soggetto con diagnosi di MCJ variante, si raccomanda il ritiro dei relativi medicinali plasmaderivati, in linea con quanto ribadito dal documento EMA.
- 2- Nel caso in cui sia identificata a posteriori nel plasma-pool la donazione di un soggetto con EST, per il quale non si possa escludere la diagnosi di MCJ variante, è raccomandato, in via precauzionale, il divieto di utilizzo dei relativi plasmaderivati, in attesa che il percorso diagnostico sia completato attraverso ulteriori accertamenti.
- 3- Nel caso in cui sia identificata a posteriori nel plasma-pool la donazione di plasma di un soggetto con una diagnosi di EST "classica"<sup>1</sup> con esclusione della diagnosi di MCJ variante, non è raccomandato alcun provvedimento cautelativo sui relativi medicinali plasmaderivati.

CASO	MEDICINALI PLASMADERIVATI <sup>2</sup>	COMUNICAZIONE
1. MCJ variante	Ritiro dal commercio	sì
2. EST "classica" <sup>1</sup> nella quale la diagnosi clinica non può ancora escludere la diagnosi di MCJ variante	Divieto di utilizzo	sì
3. EST "classica" nella quale non si può definitivamente escludere la diagnosi di MCJ variante <sup>3</sup>	Mantenimento del divieto di utilizzo	no
4. EST "classica" nella quale si può escludere la diagnosi di MCJ variante	Revoca del divieto di utilizzo	sì

<sup>1</sup>La dicitura semplificata di caso di EST "classica" è per indicare complessivamente le forme di MCJ sporadica, iatrogena, genetica o altre EST genetiche.

<sup>2</sup>L'albumina, per il suo processo produttivo, è considerata tra i plasmaderivati il prodotto con il rischio più basso. Nel caso dell'albumina usata come eccipiente, un eventuale ritiro deve essere valutato attentamente caso per caso poiché un singolo lotto di albumina può essere usato per produrre diversi lotti di medicinali, al fine di evitare che, in automatismo, un divieto di utilizzo/ritiro dal commercio vada a interessare intere scorte di un prodotto e creare importanti carenze sul mercato. Al riguardo è da tenere presente che l'albumina usata come eccipiente, in via precauzionale, non dovrebbe provenire da paesi in cui siano stati riportati casi di MCJ variante.

<sup>3</sup>Sarebbe opportuno che i donatori con diagnosi di EST "classica" nella quale non si può escludere la diagnosi di MCJ variante siano sottoposti al riscontro autoptico (i.e., analisi neuropatologica e/o immunochimica).

## ALGORITMO PER LA GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI

1. I casi sospetti di EST in donatori di sangue sono segnalati direttamente dal Centro Regionale di Coordinamento, dal Servizio Trasfusionale o dal centro di raccolta estero all'Azienda di produzione dei medicinali appena ne sopraggiunge la cognizione.
2. L'Azienda di produzione dei medicinali segnala ad AIFA, e contestualmente al Centro Nazionale Sangue, i casi sospetti e i relativi lotti di medicinali plasmaderivati.
3. L'AIFA richiede al Registro Nazionale della MCJ presso l'ISS la classificazione diagnostica del caso. Per attenersi alle disposizioni vigenti in merito alla materia di protezione dei dati personali, il Registro della MCJ, comunica la classificazione dei casi all'AIFA e al CNS con la dicitura semplificata di caso di EST "classica" per indicare complessivamente le forme di MCJ sporadica, iatrogena, genetica e le altre EST genetiche.
4. Il Registro MCJ dell'ISS invia comunicazione della classificazione diagnostica relativa al caso all'AIFA e per conoscenza al CNS.
5. Qualora la segnalazione riguardi una donazione di sangue/plasma non raccolta in Italia, l'AIFA, se necessario, prende contatti diretti con gli enti e le strutture estere competenti.
6. L'AIFA adotta le misure cautelative relative ai medicinali interessati in accordo alla Tabella riepilogativa di cui sopra e le comunica all'Azienda di produzione dei medicinali.
7. L'AIFA, nel caso siano stati adottati specifici provvedimenti, ne dà informazione all'opinione pubblica tramite pubblicazione sul sito ufficiale dell'AIFA in accordo all'allegato 1.
8. Il Registro MCJ dell'ISS puntualmente informa l'AIFA delle eventuali variazioni nella classificazione diagnostica dei casi inizialmente comunicata.
9. Qualora sia escluso il sospetto di EST o venga posta una diagnosi definitiva di MCJ "classica" nella quale si può escludere la diagnosi di MCJ variante l'AIFA revoca il provvedimento cautelare di divieto di utilizzo dei lotti interessati.

## RIFERIMENTI SCIENTIFICI

1. Brown P, Gibbs CJ, Johnson PR, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. *Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease*. Ann Neurol (1994); 35:513-29.
2. Cardone F, Simoneau S, Arzel A, Puopolo M, Berardi VA, Abdel-Haq H, Galeno R, De Pascalis A, Sbriccoli M, Graziano S, Valanzano A, Porte P, Diringier H, Brown P, Flan B, Pocchiari M. *Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" albumin solutions*. Transfusion (2012) Nov 14. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03425.x.
3. Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, Sullivan M, Kessler D, Notari E 4th, Fang CT, Dodd RY. *Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study*. Transfusion (2009); 49:977-984.
4. European Medicines Agency (EMA). *CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*. London, 23 June 2011. EMA/CHMP/BWP/303353/2010. *disponibile su:* [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Position\\_statement/2011/06/WC500108071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2011/06/WC500108071.pdf); ultimo accesso:18/02/2011.
5. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry. Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products*, May 2010. *disponibile su:* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM213415.pdf>; ultimo accesso: 18/02/2011.
6. D.M. 20/01/2011 *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti*, G.U. N. 82 del 09/04/2011.
7. D.M. 07/10/2011 *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2011*. G.U. N. 271 del 21/11/2011.
8. D.M. 4/9/ 2012 *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2012*. G.U. N. 241 del 15/10/ 2012.
9. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, Stewart GE, Zeidler M, MacKenzie JM, Ironside JW, Summers DM, Knight RS, Will RG. *Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Ann Neurol (2010); 67:761-70.

10. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study*. Vox Sang (2006); 91:221-30.
11. Molesworth AM, Mackenzie J, Everington D, Knight RS, Will RG. *Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom*. Transfusion (2011); 51:1872-73.
12. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. *Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects*. Ann Neurol (1999); 46:224-33.
13. Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, Keeling DM, Millar CM, Hill FG, Ironside JW. *Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia*. Haemophilia (2010); 16:296-304.
14. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Guilivi A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Alperovitch A, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA, Ladogana A, Rietvald I, Mitrova E, Martinez-Martin P, de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Aguzzi A, Cooper S, Mackenzie J, van Duijn CM, Will RG. *Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies*. Brain (2004); 127:2348-59.
15. Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. *Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible bias*. Transfusion (2011)<sup>a</sup>; 51:1556-66.
16. Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. (Author reply to: Molesworth et al., (2011). *Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom*). Transfusion (2011)<sup>b</sup>; 51:1873-4.
17. Vetrugno V, Puopolo M, Giampaolo A, Chelucci C, Zanusso G. *Analisi del rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob attraverso prodotti medicinali plasmaderivati*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (2011). (Rapporti ISTISAN 11/8).web Disponibile su: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/undici8web.pdf>.
18. World Health Organization (WHO). *17th WHO Essential Medicines List and the 3rd WHO Essential Medicines List for Children updated in March 2011*. Disponibile su [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf) Ultimo accesso: 07-03-2012.

## ***Allegato 1***

### **Comunicazione per professionisti e pazienti relativa al «ritiro dal commercio» «divieto di utilizzo» di medicinali plasmaderivati.**

AIFA ha disposto, per motivi esclusivamente precauzionali, il «ritiro dal commercio» «divieto di utilizzo» di alcuni lotti di medicinali plasmaderivati provenienti da pool di plasma in cui sono confluite le donazioni da donatore di sangue con sospetta Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (*es. malattia di Creutzfeldt-Jakob*).

#### ***«Eventuali dettagli del caso specifico» .....***

Si tratta di un provvedimento cautelativo, emanato in attesa dei risultati delle verifiche in atto e adottato a seguito di consolidate azioni di monitoraggio volte a ridurre ogni rischio, anche solo ipotetico, per la salute dei pazienti.

«Le confezioni di plasmaderivati appartenenti ai lotti oggetto del divieto di utilizzo devono essere accantonate, in attesa di ulteriori indagini, che potrebbero portare a una revoca del divieto qualora sia accertato che il donatore non è affetto della “malattia di Creutzfeldt-Jakob variante”. In tal caso le confezioni potrebbero essere ancora utilizzabili entro la data di scadenza riportata in etichetta.»

L'eventualità di una trasmissione della “malattia di Creutzfeldt-Jakob variante” attraverso l'utilizzo dei medicinali plasmaderivati, allo stato attuale delle conoscenze, non è mai stata clinicamente accertata, sebbene non possa essere esclusa in assoluto. In Italia sono stati descritti due soli casi di MCJ variante in soggetti che, peraltro, non hanno donato né ricevuto componenti del sangue. Nel caso della “malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica” non vi è alcuna evidenza di trasmissione attraverso i plasmaderivati e pertanto le linee guida di organismi internazionali come l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) degli USA non suggeriscono alcuna azione cautelativa. Inoltre, in più di 30 anni di utilizzo di plasmaderivati, non è stato mai riportato alcun caso di trasmissione di “malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica” associato al loro utilizzo, sebbene sia stata accertata nel passato la presenza occasionale di donatori scoperti affetti dalla “malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica”.

L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda il ritiro dal commercio dei plasmaderivati solo nel caso in cui venga identificata la donazione di plasma di un soggetto con diagnosi di “malattia di Creutzfeldt-Jakob variante”, mentre sulla base delle attuali evidenze epidemiologiche, l'EMA ritiene che il ritiro di prodotti medicinali plasmaderivati non sia giustificato, quando ad un donatore viene successivamente posta diagnosi di “malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica”, “genetica” o “iatrogena”.

Non essendo disponibile un metodo di controllo convalidato per determinare nel sangue la presenza degli agenti infettivi responsabili della malattia di Creutzfeldt-Jakob e delle altre Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (malattie da prioni), non è scientificamente corretto affermare che il rischio di trasmissione dei prioni è “zero”.

Tuttavia, è opportuno ricordare che gli attuali sistemi produttivi dei plasmaderivati utilizzano meccanismi chimico/fisici di inattivazione e rimozione degli agenti patogeni che permettono di raggiungere significativi livelli di sicurezza biologica.

Pertanto, il «ritiro dal commercio» «divieto di utilizzo» dei medicinali plasmaderivati deve essere considerata una misura precauzionale che non deve generare timore nei pazienti ma, semmai, rafforzare la certezza che vengono adottate tutte le misure atte a garantire e sorvegliare la sicurezza dei farmaci.

I pazienti sono invitati a rivolgersi al proprio medico «di medicina generale/pediatra di libera scelta» «specialista» che non avrà alcuna difficoltà a prescrivere delle altre confezioni «o altri medicinali analoghi» in sostituzione di «quelle» «quelli» oggetto del provvedimento cautelativo adottato da AIFA.

Allegato elenco lotti oggetto del provvedimento