

REVISIONE E AGGIORNAMENTO
DEL POSITION PAPER

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



Istituto Superiore di Sanità



La revisione “REV 1 - 20/01/2023” del position paper “GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI DONATORI CON MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB (POST DONATION INFORMATION)”, adottato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in data 10/12/2012 (Calizzani et al. 2014), è stata elaborata sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Il documento sarà soggetto ad aggiornamenti alla luce di nuove e significative evidenze scientifiche e/o di rinnovati riferimenti normativi e/o regolatori.

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 (CNS), Istituto Superiore di Sanità (ISS) 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, e le modalità e i contenuti della comunicazione del rischio nei confronti di professionisti e pazienti, e dell’opinione pubblica.

Classificazione delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili umane

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST), o malattie da prioni, sono malattie degenerative rare del sistema nervoso centrale (SNC), invariabilmente fatali, causate da un agente infettivo detto prione (Vetrugno et al. 2015). L’evento centrale della patogenesi delle EST è rappresentato dall’accumulo della proteina prionica patologica (PrP^{EST}) a partire dal suo precursore cellulare (PrP^C). La PrP^{EST} tende a formare aggregati fibrillari che danneggiano i tessuti del SNC. Questo meccanismo patogenetico delle EST è condiviso con altre malattie neurodegenerative, denominate malattie da “*misfolding*” proteico, come la malattia di Alzheimer, in cui sono coinvolti i peptidi beta-amiloide e la proteina tau, e la malattia di Parkinson con l’alfa-sinucleina. Ciò che differenzia le EST dalle altre malattie neurodegenerative è la trasmissibilità *intra* e *inter* specie, sollevando importanti sfide di sanità pubblica. Le EST sono malattie a notifica obbligatoria.

In base all’eziologia, le EST umane sono raggruppate in tre categorie: sporadica, genetica e acquisita (Tee et al. 2018).

Le forme sporadiche comprendono la Malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (MCJs), la più frequente delle EST umane, l'Insonnia fatale sporadica (sIF) e la prionopatia variabilmente sensibile alle proteasi (PVSPr).

Le forme genetiche sono la MCJ genetica (MCJg), la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), l'insonnia familiare fatale (IFF) e l'amiloidosi sistemica da proteina prionica, nota in precedenza come diarrea cronica con neuropatia ereditaria sensoriale e del sistema nervoso autonomo.

Le forme acquisite includono il Kuru, oramai virtualmente estinto, la MCJ iatrogena (MCJi) e la MCJ variante (MCJv).

I casi sospetti di EST umane sono classificati in accordo con criteri pubblicati e soggetti a revisione periodica [National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit. Sporadic CJD. January, 2017 <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf> (ultimo accesso: 20/01/23)]. Si riconoscono tre livelli di accuratezza diagnostica per i casi di EST umane: possibile, probabile e certo.

La certezza della diagnosi per ciascuna delle forme descritte si ottiene solo *post-mortem*, attraverso l'analisi neuropatologica e/o immunochimica (ricerca della Pr^{PEST}) a livello autoptico.

I criteri diagnostici per la MCJ e sindromi correlate, revisionati nel 2017, includono ora, tra le indagini di laboratorio, il saggio di “*real-time quaking induced conversion*” (RT-QuIC), un test di amplificazione *in vitro* della Pr^{PEST} in fluidi biologici, come il fluido cerebrospinale (liquor), o tessuti, come la mucosa olfattoria (Hermann et al. 2021), e più recentemente, micro biopsie di tessuto cutaneo (Mammana et al. 2020). È un saggio altamente riproducibile, rapido e sicuro, che richiede una limitata manipolazione dei campioni biologici e comporta quindi un conseguente basso rischio di contaminazione dei medesimi. Il test RT-QuIC è molto sensibile per le forme sporadiche e genetiche, ma non lo è altrettanto per le forme iatrogene e acquisite (Schmitz et al. 2022). RT-QuIC ha anche migliorato il rilevamento della proteina prionica patologica in diversi tessuti periferici, possibilmente anche prima dell'esordio clinico della malattia (Poleggi et al. 2022;). Il test ha quindi notevolmente migliorato il processo diagnostico “*in vitam*”, avendo raggiunto per il liquor e per la mucosa olfattoria valori di sensibilità intorno al 96% e di specificità prossima al 100%. È importante sottolineare che il prodotto dell'amplificazione durante il saggio non è infettivo, come dimostrato dopo inoculazione sperimentale in topi transgenici (Raymond et al. 2020).

Recentemente, un'ottimizzazione di una tecnica di amplificazione proteica nota col nome di “*protein misfolding cyclic amplification (PMCA)*” ha permesso di quantificare la proteina prionica

patologica in campioni di mucosa olfattoria di pazienti affetti da MCJ sporadica con una sensibilità del 79,3% e una specificità del 100% (Cazzaniga et al. 2022). Tuttavia saranno necessarie ulteriori sperimentazioni e ottimizzazioni per un suo effettivo utilizzo diagnostico. Occorre inoltre ricordare che, a differenza dell'RT-QuIC, il prodotto di amplificazione in PMCA è stato dimostrato infettivo, comportando potenziali rischi di contaminazione per l'operatore e per l'ambiente.

Sfortunatamente, a oggi, non esiste nessuna tecnica laboratoristica che permetta d'identificare i donatori a rischio di trasmissione dei prioni (tranne naturalmente i rarissimi casi di portatori di mutazioni del gene PRNP). Pertanto la biosicurezza dei plasmaderivati per il rischio prioni è al momento basata sull'implementazione di tecniche di rimozione dei prioni (primariamente leucodeplezione e nanofiltrazione per le proteine emoderivate) e alla misura precauzionale, ove possibile, di limitare il numero dei donatori nella formazione dei plasma pool.

MCJ sporadica

Comprende circa l'80% dei casi di MCJ, con 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 molecolari di MCJ sporadica (Parchi et al. 1999; Parchi et al. 2012). Nella diagnosi *pre-mortem* di MCJ sporadica, il saggio di RT-QuIC è una metodologia molto affidabile, con un'eccellente accuratezza diagnostica, avendo un'elevata sensibilità e una specificità vicina al 100% (Green AJE, 2019; Fiorini et al. 2020, Watson et al. 2021).

EST genetiche (MCJg, FFI, GSS)

Rappresentano circa il 10-20% delle EST. Sono associate a mutazioni del gene della proteina prionica (*PRNP*), collocato sul braccio corto del cromosoma 20 in posizione 13, con una trasmissione di tipo autosomico dominante. Il gene può quindi contenere varianti patogene/mutazioni che determinano forme genetiche di malattie da prioni che differiscono per penetranza, fenotipo clinico, età d'esordio, durata di malattia, e risultati dei test diagnostici (Appleby et al. 2022). La diagnosi di EST genetiche è basata sulla positività della storia familiare o sull'identificazione di mutazioni, mediante sequenziamento, del gene *PRNP* (Kim et al. 2018).

MCJ iatrogena

È secondaria all'esposizione accidentale all'agente eziologico durante procedure mediche e/o chirurgiche, quali somministrazione di ormoni pituitari di origine estrattiva da ipofisi di cadavere, trapianto di *dura mater* e di cornea da donatori affetti da MCJ sporadica, ed esposizione a strumenti neurochirurgici usati precedentemente in un caso con MCJ classificata definita o probabile. Il tempo di incubazione varia da 1 a 38 anni (Brown et al. 2012; Bonda et al. 2016; Llorens et al. 2020).

MCJ variante

È legata al consumo alimentare di prodotti contaminati dall'agente infettivo responsabile dell'encefalopatia spongiforme del bovino (BSE). La diagnosi definitiva di MCJv si basa sull'esame neuropatologico e/o immunochimico (Heath et al. 2010). La diagnosi di MCJv probabile si basa sulla sintomatologia clinica, sull'esame di risonanza magnetica (RM) cerebrale ed eventualmente sulla presenza di PrP^{EST} in campioni bioptici tonsillari.

Nel Regno Unito sono stati, inoltre, descritti, quattro casi di trasmissione iatrogena di MCJv associata a trasfusioni di sangue da soggetti donatori che successivamente hanno sviluppato la malattia. Tre pazienti riceventi hanno, a loro volta, sviluppato la MCJv. Il quarto caso ha riguardato un paziente deceduto per cause diverse dalla MCJv, nel quale l'agente infettivo è stato scoperto solo *post-mortem* (Bishop et al. 2013). Tutti i casi descritti hanno ricevuto concentrati eritrocitari non leucodepleti. Dopo l'introduzione di procedure di leucodeplezione dei concentrati eritrocitari, non sono stati più osservati casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob variante legati al sangue. Era stato sperimentalmente dimostrato che la procedura di leucodeplezione fosse in grado di rimuovere frazioni significative dell'infettività prionica (Vetrugno et al. 2011). In Italia la leucodeplezione *pre storage* (subito dopo il prelievo) è divenuta obbligatoria con il Decreto Ministeriale del 2 Novembre 2015 intitolato "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (G.U. Serie Generale N.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69).

L'incidenza della MCJv è diminuita drasticamente da quando l'epidemia globale di questa malattia ha raggiunto il picco nell'anno 2000. Alla data del 5 luglio 2022 sono stati registrati 233 casi di MCJv di cui 178 nel Regno Unito, 29 in Francia, e 26 nel resto del mondo (National CJD Research & Surveillance Unit. Variant CJD cases worldwide. <<https://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance/data-and-reports>>). L'ultimo caso pubblicato di MCJv, è stato in Francia e ha riguardato una paziente di 33 anni, tecnico di laboratorio, che per motivi professionali (puntura di un dito con forbici infette) era

stata esposta all'agente infettivo responsabile della BSE, 7.5 anni prima (Brandel et al. 2020). La rilevazione mediante RT-QuIC della proteina prionica patologica nel liquor di questa paziente aveva dato un risultato negativo; diversamente, con la tecnica di amplificazione PMCA, plasma e liquor erano risultati positivi. Una diagnosi definitiva di MCJv è stata ottenuta *post-mortem* mediante esame neuropatologico.

Quest'ultimo report ha destato forti preoccupazioni per la modalità di trasmissione per via periferica dell'agente infettivo e per le ricadute sulla prevenzione e gestione del "rischio prioni" nella pratica professionale, in conseguenza del grande numero di campioni biologici, potenzialmente infetti, processati a fini di ricerca e diagnosi, da personale medico e laboratoristico (Mead et al. 2021; Casassus 2021).

In Italia l'ultimo paziente affetto da MCJv, deceduto nel 2016, aveva avuto contatti per ragioni professionali con tessuti cerebrali infetti da BSE e MCJv. Indagini epidemiologiche interne hanno fallito nel rilevare un qualunque incidente probatorio di laboratorio, sebbene non possa essere escluso con certezza che l'infezione sia avvenuta durante le attività laboratoristiche di routine (Brandel et al. 2020; Watson et al. 2021).

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

EVIDENZE SCIENTIFICHE DEL RISCHIO EST NEL SANGUE ED EMODERIVATI

1. In diversi modelli sperimentali di EST negli animali, sangue e plasma sono stati dimostrati essere infetti. I primi studi sperimentali di trasmissione per valutare la presenza di infettività nel sangue/plasma di pazienti affetti da MCJ sporadica, iatrogena e variante, erano risultati sostanzialmente negativi (Vetrugno et al. 2011). Tuttavia, studi più recenti, *in vitro* (con una tecnica di amplificazione proteica chiamata "PMCA, *protein misfolding cyclic amplification*") (Concha-Marambio et al. 2016) e *in vivo* (in modelli transgenici di topi, che over esprimono la proteina prionica umana) hanno dimostrato la presenza di infettività nel sangue e nel plasma di pazienti affetti da MCJv, sia allo stadio presintomatico che sintomatico (Bougard et al. 2016), e nel midollo osseo (Huor et al. 2017; Douet et al. 2021) e nel plasma (2/4 testati) (Douet et al. 2014) di pazienti affetti da MCJ sporadica.

2. Nei soggetti affetti da MCJ sporadica era stata dimostrata infettività, oltre che nel SNC, solo in pochi tessuti periferici, tra cui quelli linfoidi (milza, linfonodi) (Brown et al. 1994). Studi sperimentali recenti hanno rilevato presenza di infettività in numerosi altri tessuti (es. pelle, rene, polmone, surrene) (Orrù et al. 2017; Douet et al. 2021).
3. Studi epidemiologici hanno fornito forte evidenza circa la trasmissibilità della MCJ variante tramite emocomponenti labili (Vetrugno et al. 2011). 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 e scoperto infetto solo *post-mortem* (Peden et al. 2010).
4. Ripetuti studi osservazionali non hanno evidenziato casi di trasmissione di MCJ in soggetti riceventi sangue intero o emocomponenti labili provenienti da donatori affetti da MCJ in fase preclinica, durante un periodo di osservazione anche superiore a 20 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; Urwin et al. 2016).
5. Uno studio osservazionale (caso-controllo) condotto in Italia suggeriva 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^a). In questa tipologia di studi, tuttavia, non è possibile escludere che i risultati siano condizionati dalle modalità di rilevazione dei dati e di reclutamento dei soggetti. Tuttavia, uno studio britannico, eseguito con una metodica simile anche se non identica, non aveva 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^b).
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, mostrano chiaramente che la trasmissione della MCJ sporadica tramite sangue, sia poco probabile (teorica) o sia un evento molto raro con lunghi tempi di incubazione (Urwin et al. 2016; Crowder et al. 2017; Holmqvist et al. 2020).
7. Nel 2017, nell'ambito delle azioni di sorveglianza specifiche, che includono anche uno studio collaborativo all'interno dell'Unione Europea (UE) iniziato nel 1993, sono stati accertati nel Regno Unito due casi di MCJ sporadica, confermata *post-mortem*, in soggetti affetti da

coagulopatie che avevano fatto largo utilizzo di plasmaderivati prodotti a partire da plasma raccolto e frazionato nel Regno Unito (Urwin et al. 2017). Questa osservazione ha generato non poche preoccupazioni. Tuttavia, un link causale tra l'esposizione ai plasmaderivati potenzialmente contaminati e la malattia non è stato univocamente definito e gli autori della pubblicazione non escludono che l'occorrenza di tali casi possa semplicemente riflettere un evento stocastico nel contesto di una sorveglianza sistematica della MCJ in popolazioni estese.

8. Sulla base di dati epidemiologici che non hanno rilevato casi di trasmissione di EST legati al sangue proveniente da un donatore affetto da MCJ iatrogena o MCJ genetica (Crowder et al. 2017), ai fini della valutazione del rischio dei plasmaderivati si ipotizza che la MCJ iatrogena, genetica o le altre forme di EST genetiche si comportino come la MCJ sporadica.
9. Non esistono ad oggi test diagnostici "convalidati" che permettano di individuare eventuali 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 convalidati, sicuri ed affidabili 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 (Hermann et al. 2021).
10. Il processo produttivo dei diversi medicinali plasmaderivati è in grado 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*). Essendo la forma e la dimensione molecolare dei prioni presenti nel sangue/plasma poco conosciute, (seppure si ipotizzi una dimensione media tra 17 e 27 nm, Silveira et al. 2005), la scelta dei modelli sperimentali di infettività (*spikes*) per testare procedure di nanofiltrazione su emoderivati è essenziale per poter stimare la capacità effettiva di rimozione dei prioni 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; Di Minno

et al. 2016; European Medicines Agency (EMA). *CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products* (2018)].

11. Le incertezze scientifiche sin qui palesate giustificano il mantenimento e l'implementazione di programmi attivi di sorveglianza globale delle EST per ragioni di sanità pubblica (Watson et al. 2021).

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 2 novembre 2015 del Ministero della Salute "*Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti*" (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69) prevede l'esclusione permanente dalla donazione di sangue o emocomponenti dei soggetti riconosciuti come a rischio di sviluppare la MCJ, ai fini della protezione della salute del ricevente.

Tali soggetti comprendono:

- a. *soggetti che hanno ricevuto trapianto di cornea, sclera o dura madre, o che sono stati trattati con estratti della ghiandola pituitaria;*
 - b. *soggetti con antecedenti medici o familiari che comportano un rischio di contrarre EST (demenza a rapida progressione, malattie neurologiche degenerative comprese le patologie di origine sconosciuta);*
 - c. *soggetti che hanno soggiornato nel periodo dal 1980 al 1996 per più di 6 mesi cumulativi nel Regno Unito;*
 - d. *soggetti che hanno subito intervento chirurgico o trasfusione di sangue o somministrazione di emoderivati nel Regno Unito dal 1980 al 1996.*
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 Rev 3, 2018).

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. La Food and Drug Administration (FDA) ha ribadito, recentemente, un’analoga posizione nel documento *“Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components, Updates August 2020”*.

MISURE PRECAUZIONALI DA ADOTTARE IN ITALIA

Premessa

Fermo restando che le evidenze scientifiche sopra riportate non possano escludere con assoluta certezza un eventuale rischio associato all’uso di plasmaderivati prodotti con pool di plasma nel quale sia confluita una donazione da un soggetto scoperto affetto da MCJ ‘classica’, è necessario tenere in considerazione il panorama normativo offerto dai principali organismi internazionali che consente l’utilizzo di queste donazioni per tutelare la salute dei cittadini che potrebbero essere privati della disponibilità di farmaci salvavita.

Nei Paesi UE, nei casi di MCJ sporadica, genetica o iatrogena vige una diffusa attuazione delle raccomandazioni dell’EMA, di cui al punto 3.

Nel caso in cui il ritiro di plasmaderivati in seguito all’identificazione di un donatore affetto dalle predette forme di MCJ coinvolgesse plasma di produzione nazionale, il ritiro o il divieto di utilizzodei medicinali da esso derivati comporterebbe l’utilizzo di prodotti importati allestiti da plasma commerciale per i quali non vige alcun obbligo di ritiro dei prodotti.

Eventuali misure più restrittive o cautelative da parte delle Autorità nazionali sarebbero di dubbia efficacia, dal momento che non è possibile imporre l’obbligo di ritiro di medicinali plasmaderivati derivanti da plasma pool di donatori affetti da MCJ sporadica, genetica o iatrogena, né tantomeno bloccare l’importazione dei predetti medicinali dall’estero, poiché questo esporrebbe il 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 (G.U. N. 232 del 28/09/2021; WHO, 2021).

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 ancora 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"¹, classificata certa o probabile⁴, non è raccomandato alcun provvedimento cautelativo sui relativi medicinali plasmaderivati.

CASO	MEDICINALI PLASMADERIVATI ²	COMUNICAZIONE
1. MCJ variante	Ritiro dal commercio	Sì
2. EST "classica" ¹ nella quale la diagnosi clinica non può ancora escludere la diagnosi di MCJ variante	Divieto di utilizzo	Sì
3. EST "classica" classificata certa o probabile ³⁻⁴	Revoca del divieto di utilizzo	Sì

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

²L'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 automatico, 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.

³Sarebbe opportuno che i donatori con diagnosi di EST "classica" siano sottoposti al riscontro autoptico (i.e., analisi neuropatologica, immunochimica o biochimica).

⁴Con saggio di RT-QuIC positivo eseguito su liquor o altro tessuto. RT-QuIC amplifica efficientemente i prioni della MCJ "classica" ma non quelli della MCJ variante.

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 (CNS), 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 certa o probabile di MCJ "classica", l'AIFA revoca il provvedimento cautelare di divieto di utilizzo dei lotti interessati.

RIFERIMENTI SCIENTIFICI E NORMATIVI

1. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. *Genetic aspects of human prion diseases*. Front Neurol 2022; 13:1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056.
2. Bishop MT, Diack AB, Ritchie DL, Ironside JW, Will RG, Manson JC. *Prion infectivity in the spleen of a PRNP heterozygous individual with subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Brain 2013; 136: 1139-1145.
3. Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, Khan F, Miller BR, Onwuzulike K, et al. *Human prion diseases: Surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission*. Neurosurg Focus 2016; 41 (1): E10.
4. Bougard D, Brandel JP, Bélondrade M, Béringue V, Segarra C, Fleury H, et al. *Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Sci Transl Med 2016; 8 (370): 370ra182.
5. Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznarova K, et al. *Variant Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure*. N Engl J Med 2020; 383: 83-85.
6. Brown P, Gibbs CJ, Johnson PR, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. *Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease*. Ann Neurol 1994; 35: 513-529.
7. Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. *Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment*. Emerg Infect Dis 2012; 18: 901-907.
8. Calizzani G, Vaglio S, Vetrugno V, Delbò M, Pani L, Grazzini G. *Management of notifications of donors with Creutzfeldt-Jakob disease (post-donation information)*. Blood Transfus 2014; 12 (1): 22-27. doi: 10.2450/2013.0035-13.
9. Cardone F, Simoneau S, Arzel A, Puopolo M, Berardi VA, Abdel-Haq H, et al. *Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in “spiked” albumin solutions*. Transfusion 2012; 52: 953-962.
10. Casassus B. *France halts prion research amid safety concerns*. Science 2021; 373(6554): 475-476. doi: 10.1126/science.373.6554.475.
11. Cazzaniga FA, Bistaffa E, De Luca CMG, Portaleone SM, Catania M, Redaelli V, et al. *PMCA-Based Detection of Prions in the Olfactory Mucosa of Patients With Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease*. Front Aging Neurosci 2022; 14:848991. doi: 10.3389/fnagi.2022.848991.

12. Concha-Marambio L, Pritzkow S, Moda F, Tagliavini F, Ironside JW, Schulz PE, Soto C. *Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Science Translational Medicine 2016; 8: 370.
13. Crowder LA, Schonberger LB, Dodd RY, Steele WR. *Creutzfeldt-Jakob disease lookback study: 21 years of surveillance for transfusion transmission risk*. Transfusion 2017; 57(8): 1875-1878.
14. Di Minno G, Perno CF, Tiede A, Navarro D, Canaro M, Güertler L, Ironside JW. *Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood/plasma-derived products for bleeding disorders*. Blood Rev 2016; 30(1): 35-48.
15. Douet JY, Huor A, Cassard H, Lugan S, Aron N, Arnold M, et al. *Wide distribution of prion infectivity in the peripheral tissues of vCJD and sCJD patients*. Acta Neuropathol 2021; 141: 383-397.
16. Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, Lacroux C, Lugan S, Aron N, et al. *Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Emerg Infect Dis 2014; 20: 114-117.
17. European Medicines Agency (EMA). *CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*. 16 November 2018.
EMA/CHMP/BWP/303353/2010 Rev 3. disponibile su:
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-position-statement-creutzfeldt-jakob-disease-plasma-derived-urine-derived-medicinal-products_en-0.pdf> ultimo accesso: 20/01/2023.
18. Food Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components updated August 2020*
<<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-reduce-possible-risk-transmission-creutzfeldt-jakob-disease-and-variant-creutzfeldt>> ultimo accesso: 20/01/23.
19. Fiorini M, Iselle G, Perra D, Bongiani M, Capaldi S, Sacchetto L, et al. *High diagnostic accuracy of RT-QuIC assay in a prospective study of patients with suspected sCJD*. Int J Mol Sci 2020; 21(3): 880.
20. G.U. N. 232 del 28/09/2021. *Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2021*. D.M. 27 luglio 2021.

21. G.U. Serie Generale N.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69. *Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.*
22. Green AJE. *RT-QuIC: a new test for sporadic CJD.* Pract Neurol 2019; 19(1): 49-55.
23. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA. *Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Ann Neurol 2010; 67: 761-770.
24. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. *Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.* Lancet Neurol 2021; 20: 235-246.
25. Huor A, Douet JY, Lacroux C, Lugan S, Tillier C, Aron N, et al. *Infectivity in bone marrow from sporadic CJD patients.* J Pathol 2017; 243: 273-278.
26. Holmqvist J, Wikman A, Pedersen OBV, Nielsen KR, Rostgaard K, Hjalgrim H, et al. *No evidence of transfusion transmitted sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a bi-national cohort study.* Transfusion 2020; 60(4): 694-697.
27. Kim MO, Takada LT, Wong K, Forner SA, Geschwind MD. *Genetic PrP Prion Diseases.* Cold Spring Harb Perspect Biol 2018; 10(5):a033134.
28. Llorens F, Villar-Piqué A, Hermann P, Schmitz M, Calero O, Stehmann C, et al. *Diagnostic Accuracy of Prion Disease Biomarkers in Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease.* Biomolecules 2020; 10(2): 290.
29. Mammana A, Baiardi S, Rossi M, Franceschini A, Donadio V, Capellari S, et al. *Detection of prions in skin punch biopsies of Creutzfeldt-Jakob disease patients.* Annals of Clinical and Translational Neurology 2020; 7 (4): 559-564.
30. Mead S & Evans T. *Safe laboratory management of prions and proteopathic seeds.* Lancet Neurol 2021; 20: 981-982.
31. 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: 1872-1873.
32. Orrú CD, Yuan J, Appleby BS, Li B, Li Y, Winner D, et al. *Prion seeding activity and infectivity in skin samples from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.* Sci Transl Med 2017; 9(417): eaam7785.
33. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. *Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects.* Ann Neurol 1999; 46: 224-233.
34. Parchi P, de Boni L, Saverioni D, Cohen ML, Ferrer I, Gambetti P, et al. *Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-*

- rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 517-529.
35. Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, et al. *Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia*. *Haemophilia* 2010; 16: 296-304.
36. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. *Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies*. *Brain* 2004; 127: 2348-2359.
37. Poleggi A, Baiardi S, Ladogana A, Parchi P. *The Use of Real-Time Quaking-Induced Conversion for the Diagnosis of Human Prion Diseases*. *Front Aging Neurosci* 2022; 14:874734. doi: 10.3389/fnagi.2022.874734.
38. Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. *Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible bias*. *Transfusion* (2011)a; 51: 1556-1566.
39. 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* 2011b; 51: 1873-1874.
40. Raymond GJ, Race B, Orrú CD, Raymond LD, Bongianini M, Fiorini M, et al. *Transmission of CJD from nasal brushings but not spinal fluid or RT-QuIC product*. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(6): 932-944.
41. Schmitz M, Villar-Piqué A, Hermann P, Escaramís G, Calero M, Chen C, et al. *Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers in genetic prion diseases*. *Brain* 2022; 145(2): 700-712. doi:10.1093/brain/awab350.
42. Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, Race RE, Sim VL, Hayes SF, Caughey B. *The most infectious prion protein particles*. *Nature* 2005; 437(7056): 257-261. doi: 10.1038/nature03989.
43. Tee BL, Longoria Ibarrola EM, Geschwind MD. *Prion diseases*. *Neurol Clin* 2018; 36: 865-897.
44. Urwin PJ, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Will RG, Hewitt PE. *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study*. *Vox Sang* 2016; 110: 310-316.
45. Urwin P, Thanigaikumar K, Ironside JW, Molesworth A, Knight RS, et al. *Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in 2 Plasma Product Recipients, United Kingdom*. *Em Inf Dis* 2017; 6: 893-897.
46. 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). Disponibile su web:
<<https://www.iss.it/documents/20126/45616/undici8web.pdf/e7a09d2a-3a52-0487-4188-06b44b9c68f8?t=1581099726579>>.

47. Vetrugno V, Puopolo M, Cardone F, Capozzoli F, Ladogana A, Pocchiari M. *The future for treating Creutzfeldt-Jakob disease*. Expert Opin Orphan Drugs 2015; 3(1): 57-74.
48. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. *The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease*. Nat Rev Neurol 2021; 17(6): 362-379.
49. World Health Organization (WHO). *17th WHO Essential Medicines List and the 3rd WHO Essential Medicines List for Children updated in September 2021*. Disponibile su web: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>> ultimo accesso: 20/01/23.

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 ad 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. Nel caso della “malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica” forti evidenze epidemiologiche ne escludono la 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.

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 ad oggi 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 curante che non avrà alcuna difficoltà a prescrivere delle altre confezioni, in conformità al provvedimento cautelativo adottato da AIFA.

Allegato elenco lotti oggetto del provvedimento.