



**Accordo di collaborazione tra Ministero della Salute  
- Direzione Generale dei dispositivi medici, del  
Servizio farmaceutico e della Sicurezza delle cure  
e  
l'Agencia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali**

**HTA Report Adaptation: Filtrazione dei prioni nei  
concentrati eritrocitari per ridurre il rischio  
della malattia di Creutzfeldt-Jacob variante  
(MCJ variante) in Italia\***

\* Adattato da "A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland", 26 January 2011 Health Information Quality Authority

# **AdaptedHTA REPORT\*:**

## **Filtrazione dei prioni nei concentrati eritrocitari per ridurre il rischio della malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante) in Italia**

\*Adattato da "A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland", 26 January 2011 Health Information Quality Authority

**July 2013**





**Questo report deve essere citato come:** Cerbo M, Chiarolla E, Gillespie F, Jefferson T, Teljeur C. – Agenas - HTA Report Adaptation – Filtrazione dei prioni nei concentrati eritrocitari per ridurre il rischio di malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante) in Italia, Giugno 2013.

## Contributi

### Autori

Marina Cerbo (revisione generale), Emilio Chiarolla (descrizione della tecnologia e prima parte generale sugli studi di efficacia dei filtri), Francesca Gillespie (autore principale), Thomas Oliver Jefferson (scelta della tecnologia e revisione generale), Conor Teljeur (valutazione economica).

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Sezione Iss (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma (Italia)

### Autore di riferimento

Francesca Gillespie (gillespie@agenas.it)

**E' stato richiesto e ottenuto il permesso di tradurre parti del report originale\* che abbiamo evidenziato nei commenti.**

ii

*\*"A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland", 26 January 2011 Health Information Quality Authority.*

### Revisori interni ad Agenas

Simona Paone (economista sanitaria/revisione parte economica tradotta)

### Esperti e Revisori Esterni

Massimo Morfini, Agenzia per l' Emofilia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia (revisore e consulenza esperta)

Maria Bianchi (revisore per quanto di competenza); Gabriele Calizzani (revisore per quanto di competenza/ collaborazione al reperimento dati); Liviana Catalano (collaborazione al reperimento dati); Simonetta Pupella (revisore per quanto di competenza); Stefania Vaglio (revisore per quanto di competenza/ collaborazione al reperimento dati) – Centro Nazionale Sangue (CNS), Roma

Prof.ssa Alberta Azzi esperta di ParvoB19 (revisore)

### Ricerche bibliografiche

Fabio Bernardini, Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma

Patrizia Brigoni, Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma

## **Ringraziamenti**

Gli Autori e Agenas desiderano ringraziare tutti i centri che hanno contribuito all'adattamento di questo HTA report.

In particolare desiderano ringraziare:

Giuliano Grazzini, Direttore Generale Centro Nazionale Sangue (CNS), Roma

## **Dichiarazione del conflitto di interessi**

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

# INDICE

Prefazione .....	1
Considerazioni per i policy makers.....	2
Sommario (Tratto da “Executive summary” contestualizzato e integrato).....	6
Executive Summary (Adapted and integrated from original Summary) .....	17
AdaptedHTA Report.....	28
1. Introduzione e descrizione della metodologia di adattamento .....	28
2. Malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante): descrizione e sue origini.....	29
3. Epidemiologia.....	33
3.1 Numero di casi identificati a livello internazionale .....	33
3.2 Rischio di trasmissione di MCJ variante attraverso le trasfusioni di sangue ....	35
3.3 Incidenza della MCJ variante acquisita mediante trasfusione di globuli rossi. .	35
3.4 Incidenza della MCJ variante acquisita tramite trasfusione di altri componenti del sangue e prodotti emoderivati .....	36
4. Misure attuali di prevenzione della trasmissione della MCJ variante attraverso la trasfusione di sangue e prodotti emoderivati.....	37
4.1 Considerazioni sulla leucoriduzione .....	40
5. Descrizione della tecnologia .....	42
6. Uso corrente dei filtri .....	44
7. Strategia di ricerca bibliografica inerente l’efficacia, la sicurezza e la valutazione economica.....	44
8. Test di efficacia dei filtri.....	47
9. Sicurezza dei filtri prionici .....	51
10. Valutazione Economica .....	56
11. Considerazioni etiche generali .....	70
12. Considerazioni Legali a livello Europeo.....	72
Bibliografia .....	74

Acronimi .....	79
GLOSSARIO .....	80
Allegato 1 .....	81



## Prefazione

Questo progetto di adattamento è stato sviluppato nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute nell'ambito dell'attività denominata "*Sviluppo della metodologia ed adattamento al contesto italiano di n.2 report di HTA prodotti all'estero e disponibili in lingua inglese*". L'*adaptation* è un processo finalizzato ad utilizzare come base di evidenza report di HTA già pubblicati allo scopo di "adattarli" al contesto nazionale evitando duplicazioni con un notevole risparmio di risorse. Inizialmente si è proceduto prima alla identificazione e selezione dei documenti di HTA, prodotti da agenzie internazionali e rilevanti per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), da adattare al contesto italiano. A questo scopo sono state effettuate ricerche utilizzando le seguenti fonti nel periodo 1/5/2011-1/5/2012 su tecnologie sanitarie (impiantabili, diagnostici, per immagini o in vitro, compresi interventi organizzativi, software e procedure):

- Sito web National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- Sito web Medical Services Advisory Committee (MSAC);
- Sito web Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADHTA);
- Sito web Belgian Health care Knowledge Centre (KCE);
- Sito web National Institutes of Health (NIH);
- Bancadati Centre for Reviews and Dissemination (DARE, NHS, EED, HTA);
- Cochrane Library;
- Medline database.

La ricerca è stata limitata esclusivamente ai documenti prodotti in lingua inglese. Sono state identificate 73 citazioni che sono state selezionate, sulla base del titolo e dell'abstract, da un team multidisciplinare interno ad Agenas. Attraverso un confronto interno e utilizzando i pareri degli esperti clinici afferenti alla Rete Italiana di Health Technology Assessment (RIHTA) e del Ministero della Salute è stato selezionato il seguente argomento: utilizzo di filtri prionici per ridurre il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob variante (MCJ variante). La trasmissione della variante umana della MCJ attraverso il sangue, emocomponenti (CE) e medicinali plasmaderivati costituisce un evento teorico ma mai accertato in Italia. 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, tuttavia, che il rischio di trasmissione dei prioni sia uguale a "zero". La scelta di sperimentare questo modello di adattamento in un ambito così specifico non nasce, però, dall'evidenza che si tratti di un problema di sanità pubblica, bensì, dalla possibilità di validare tale modello con i dati relativi alle attività trasfusionali messi a disposizione dal Sistema Trasfusionale Italiano, dove il tema del raggiungimento dei più alti livelli di sicurezza, costituisce un obiettivo sancito a livello normativo (legge 21 ottobre 2005 n. 219) e vissuto come premiante da tutti gli attori del sistema (professionisti, donatori, strutture regionali di coordinamento e controllo, etc). Pertanto, il sistema trasfusionale italiano si è reso disponibile a sperimentare e misurare l'impatto e le conseguenze della teorica introduzione e applicazione di procedure (filtri etc) finalizzate a ridurre la carica prionica nei concentrati eritrocitari (CE).

Il documento corrispondente su cui abbiamo sperimentato l'adattamento è un full report di HTA prodotto dall'agenzia HIQA (Irlanda):

- *Harrington P, Madden D, O'Neill M, et al. A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority. 2011*  
<http://www.higa.ie/system/files/HTA-Prion-Filtration.pdf>

2

In data 30 Luglio 2012 è stato convocato il Comitato di Prioritarizzazione (composto da 4 membri rappresentanti delle Regioni aderenti alla RIHTA, 2 membri Agenas e un rappresentante del Ministero della Salute) che ha approvato la scelta del report da adattare.

Successivamente si è proceduto a costruire una metodologia di lavoro ad hoc, data la specificità e il carattere sperimentale dell'iniziativa.

## **Considerazioni per i policy makers**

Questo report HTA adattato al contesto italiano valuta il potenziale della filtrazione dei prioni nel ridurre il rischio teorico della trasmissione della MCJ variante attraverso la trasfusione di CE in Italia. La MCJ variante è una delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE): queste

sono malattie degenerative rare, progressive, fatali e non infiammatorie del cervello che colpiscono uomini e animali.

Vi è un'ampia incertezza su una serie di fattori chiave che influenzano il rischio di trasmissione della MCJ variante. Poiché non è possibile attualmente fare uno screening per la MCJ variante, la prevalenza di MCJ variante sub-clinica in Italia non è nota, questo costituisce l'elemento di maggiore incertezza nella stima del rischio correlato alle trasfusioni.

Vista l'assenza di stime di prevalenza basate su studi italiani, si è deciso di seguire la decisione adottata dal HTA irlandese, che include le stime UK nella formula, per il calcolo della prevalenza delle forme subcliniche di MCJ variante nella popolazione di donatori italiani. I dati sono stati corretti attraverso un fattore di aggiustamento che tenga conto delle differenze nell'occorrenza di MCJ variantetra UK ed Italia. Quindi, dal momento che non esistono stime specifiche, non si può escludere che la stima della prevalenza utilizzata sia una sovrastima della prevalenza reale in Italia. La magnitudine del problema da cui scaturì l'epidemia di MCJ variante in UK fu certamente molto differente dal contesto italiano, caratterizzato dalla segnalazione di soli due casi. Non è noto, inoltre, se la stima di infettività si possa applicare a tutta la popolazione di *carrier* asintomatici. La principale finalità del presente rapporto è tuttavia l'adattamento della metodologia. Perciò, è necessario enfatizzare come nell'ambito della metodologia di adattamento, i parametri contesto specifici che non sono disponibili devono essere considerati con estrema cautela quando importati da altri contesti. Per ulteriori informazioni sui parametri utilizzati nel modello di trasferimento, si può consultare l'Appendice 4, a pagina 120, del rapporto HIQA".

3

---

Il modello economico e di trasmissione/trasferimento utilizzato in questo report include queste incertezze, e i risultati da esso derivanti sono essi stessi soggetti a incertezza. Tenendo conto di queste assunzioni e del fatto che il modello tende verso il peggiore scenario, si possono avanzare le seguenti ipotesi:

- Si stima che due individui possano sviluppare e morire per la MCJ variante clinica attraverso la trasfusione di CE nei prossimi 10anni.
- Le attuali evidenze disponibili suggeriscono che i filtri da prioni, oggetto del presente rapporto, sono efficaci nel rimuovere la proteina prionica dal sangue di soggetti con un'infezione clinica o sub-clinica. Tuttavia, sulla base di dati sperimentali, 1 su 10.000 particelle infettive potrebbero passare attraverso il filtro.

- Le attuali evidenze disponibili indicano inoltre che i CE filtrati per i prioni sono sicuri. I globuli rossi, possono essere, anche se in piccola parte, rimossi durante il processo di filtrazione riducendo il quantitativo totale di emoglobina presente nel CE e rendendo il CE stesso non conforme ai parametri di qualità stabiliti per legge; potrebbe pertanto essere necessario modificare le specifiche di conformità dei CE. Dal punto di vista clinico, alcuni pazienti trasfusione-dipendenti potrebbero avere necessità di maggiori quantità di CE filtrati per i prioni per le ragioni di cui sopra.
- Si prevede un costo iniziale per la filtrazione universale dei prioni di €226.8 milioni nel primo anno di implementazione con utilizzo del filtro P-Capt™ e di €137,2 milioni per il filtro PRF2BE (€39.2 milioni per il P-Capt™ e €30,6 milioni per PRF2BE per il sottogruppo minore di 16 anni + emoglobinopatie) e, nell'arco di 10 anni, si eviterebbero due morti da MCJ variante risultando 25,1 LYG (Life Year Gained).
- L'introduzione della filtrazione per i prioni, per tutti i destinatari di trasfusioni o per limitati sottogruppi di pazienti, è risultata da questa analisi non conveniente per gli standard tradizionali di costo-efficacia. Il tasso incrementale di costo-efficacia (ICER) per la filtrazione universale dei prioni è risultato essere di € 51.2 milioni per anno di vita guadagnato (ICER infinito per il sottogruppo minore di 16 anni + emoglobinopatie).
- Esistono precedenti introduzioni di interventi atti a migliorare la sicurezza del sangue che non sono risultati essere convenienti per gli standard tradizionali (ad esempio, il test di amplificazione dell'acido nucleico [NAT] per l'HIV, epatite B e C con ICER di 300.000- 47 milioni di euro per QALY Quality Adjusted Life years) (64-68,18).
- Una politica di filtrazione per i prioni applicata a tutti i CE sarebbe preferibile a quella limitata ai CE destinati a specifici sottogruppi di pazienti sulla base dei principi di equità e giustizia. Per ognuno dei sottogruppi la probabilità di anni di vita guadagnati risulta inferiore a quella della filtrazione universale. Tuttavia, date le risorse limitate, tale decisione deve essere effettuata nel contesto delle questioni etiche derivanti dalla sospensione o redistribuzione dei servizi esistenti.
- L'Unione europea specifica che tutte le misure di precauzione devono essere prese per salvaguardare l'approvvigionamento di sangue libero da infezioni virali. Tuttavia, non vi è alcuna interpretazione o definizione concreta di ciò che queste "misure precauzionali" comportino e la dimensione secondo la quale le misure debbano essere ragionevoli e proporzionate all'entità del rischio per la salute in questione.

- Non sono stati trattati gli aspetti legali connessi all'argomento.

## **Sommario** (Tratto da "Executive summary" contestualizzato e integrato)

### **Informazioni generali sui report HTA**

I report HTA ricercano e valutano informazioni sull'efficacia clinica e sui costi di interventi sanitari (tecnologie), inoltre ricercano e valutano informazioni più ampie sul loro impatto. Il termine 'tecnologia' include farmaci, dispositivi medici, tecniche diagnostiche, procedure chirurgiche e programmi di sanità pubblica, per esempio, i programmi di screening dei tumori. Queste informazioni sono destinate al pubblico, ai fornitori di servizi e ai policy makers. Le principali domande a cui risponde un report HTA sono:

- Funziona la tecnologia?
- Per chi funziona?
- Qual è il vantaggio per l'individuo?
- A quale costo?
- Come risulta essere rispetto alle alternative disponibili?

### **Contesto di questo report HTA**

Questo report nasce nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute nell'ambito di un'attività denominata "*Sviluppo della metodologia ed adattamento al contesto italiano di n.2 report di HTA prodotti all'estero e disponibili in lingua inglese*" finalizzata a sperimentare e validare questa metodologia di adattamento nel contesto italiano.

L'ambito di applicazione scelto, per i criteri sopra descritti, è la teorica introduzione della filtrazione per i prioni nella lavorazione dei CE. Tale argomento non può essere considerato, a tutti gli effetti, un'emergenza sul piano decisionale e/o di Sanità Pubblica per il Sistema Trasfusionale italiano. Tuttavia, lo stesso costituisce un tema di interesse di sperimentazione, con possibili implicazioni pratiche nel momento in cui si rendessero disponibili filtri di convalidata efficacia anche per le forme sporadiche, nonché come modello di riferimento e confronto nel caso si proceda con l'introduzione di filtri per la leuco-riduzione dei CE.

I pazienti sono trasfusi con i singoli emocomponenti, separati dal sangue intero o raccolti attraverso procedure aferetiche, per rispondere al meglio alle specifiche necessità cliniche. Questi component comprendono globuli rossi (denominati unità di concentrati eritrocitari o CE), piastrine e plasma.

La MCJ variante è parte di un gruppo di malattie rare, progressive e fatali conosciute come le malattie da prioni. Si pensa siano causate da una forma anomala di una proteina normalmente presente nel cervello chiamata proteina prionica. Questa forma anomala della proteina è potenzialmente infettiva.

Il rischio di trasmissione secondaria di MCJ variante tramite trasfusione di sangue e dei suoi prodotti costituisce in Italia un rischio esclusivamente teorico legato all'eventualità, remota, che persone potenzialmente infettate con la proteina prionica anomala possano non aver sviluppato MCJ variante clinica al momento della donazione (1-3). In tutto il mondo, sono stati identificati cinque casi di trasmissione secondaria di MCJ variante, 4 legati alla trasfusione di emocomponenti e 1 alla somministrazione di Fattore VIII plasma-derivato (3). I servizi trasfusionali in tutti i paesi hanno assunto misure di prevenzione della potenziale trasmissione trasfusionale adottando specifici provvedimenti di sospensione permanente o non idoneità di soggetti con anamnesi positiva per fattori di rischio della MCJ.

7

---

I filtri per prioni sono nuovi dispositivi, sviluppati in questi ultimi anni, dichiarati dai produttori in grado di ridurre qualsiasi proteina prionica infettiva residua che possa essere presente nel sangue donato, rendendolo più sicuro per il ricevente la trasfusione (4).

## Obiettivi

Gli obiettivi di questo report sono stati i seguenti:

- sperimentare una metodologia di adattamento
- descrivere l'epidemiologia della MCJ variante in Italia e nel mondo
- valutare il rischio attuale di trasmissione di MCJ variante tramite trasfusione di CE in Italia
- valutare le pratiche in atto per prevenire la trasmissione di MCJ alla trasfusione di CE in Italia

- valutare le prove disponibili di efficacia e di sicurezza dei filtri per la rimozione dei prioni
- costi e l'efficacia legati all'introduzione della filtrazione per i prioni di CE a livello nazionale
- considerazioni su altri aspetti da valutare prima dell'eventuale introduzione di tale pratica
- considerazioni sull'opportunità e i costi inerenti all'utilizzo dei filtri per i prioni solo in alcuni sottogruppi della popolazione che necessitano di trasfusioni.

## Metodologia

Questo adattamento è stato fatto usando come strumento iniziale un Toolkit di adattamento di HTA sviluppato dal Work Package 5 della rete EUnetHTA nel 2011 (5).

Inizialmente abbiamo utilizzato lo "*Speedy sifting*" ("setaccio veloce"), parte del Toolkit, che ha permesso uno screening veloce dei report HTA esistenti valutando la rilevanza o meno per l'adattamento.

8

Successivamente è stata fatta la valutazione dei contenuti del report scelto secondo criteri di rilevanza, affidabilità e trasferibilità utilizzando la parte principale del Toolkit che considera 5 *domain*: stato corrente ed uso della Tecnologia (Technology and current use), Sicurezza (Safety), Efficacia (Effectiveness including efficacy), valutazione economica (Economic evaluation) ed elementi organizzativi (Organizational elements). Rimangono esclusi i domini legale, sociale ed etico ritenuti campi di difficile adattabilità. Ad ogni modo, essendo le considerazioni etico-legali del report da adattare per la maggior parte generali e contestualizzate al contesto europeo, le abbiamo comunque incluse in parte nel report italiano.

Si è proceduto ad individuare le parti di testo da adottare e tradurre integralmente, le parti da adattare alla realtà italiana, le parti da aggiornare e le parti da escludere.

Per le parti da adattare si è proceduto all'individuazione di professionalità specifiche del settore interne ad Agenas e al reperimento di collaborazioni esterne utili al reperimento di dati locali e alla revisione del draft finale del documento HTA adattato.

Le professionalità ritenute necessarie per il gruppo di lavoro sono state: un coordinatore del report HTA che in questo caso ha anche curato la stesura del report per le parti generali,

organizzativa, epidemiologica, efficacia e sicurezza; un ingegnere clinico che ha curato le parti inerenti la descrizione della tecnologia e dei test di efficacia in generale; un revisore esperto di economia per la revisione dell'analisi economica adattata; un esperto in ricerche bibliografiche per l'aggiornamento della letteratura originale. Specifichiamo che per l'adattamento dell'analisi economica si è scelto di chiedere all'autore originale di rieseguire l'analisi con i dati italiani da noi forniti, per quanto possibile, con un notevole risparmio di tempo, fermo restando la revisione della versione tradotta a cura di un esperto economista.

## **Epidemiologia**

La malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante) è classificata come facente parte delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE). Si tratta di un gruppo di malattie neurodegenerative rare, progressive, fatali non infiammatorie che interessano sia l'uomo che gli animali.

Si pensa che siano causate da una forma anomala di una proteina normalmente presente nel cervello chiamata proteina prionica. Questa forma anomala della proteina è potenzialmente infettiva.

La MCJ è la TSE più comune che colpisce gli esseri umani. Una nuova forma variante di MCJ – qui chiamata MCJ variante è stata descritta per la prima volta nel 1996(6). Il periodo di incubazione (il tempo tra l'infezione e la comparsa della manifestazione clinica della malattia) della MCJ variante non è noto. Questo periodo potrebbe durare fino a 40 anni in alcuni individui(3).

Gli esperti concordano sul fatto che l'origine di MCJ variante è legata all'epidemia della BSE che si è verificata nel Regno Unito (7-9). La BSE è stata riconosciuta per la prima volta come una malattia da prioni nei bovini nel 1987, con un picco di incidenza nel periodo 1992-1993(8).

Ad oggi le morti da MCJ variante registrate, sicure o probabili, sono state 222, di cui 176 nel Regno Unito(10). Il picco di incidenza si è verificato nell'anno 2000 con 28 morti per MCJ variante, nel 2011 ne sono stati notificati 5 (11).

Sembrerebbe esserci una predisposizione genetica allo sviluppo di MCJ variante clinica. Ad oggi, tutti i casi confermati di MCJ variante clinica si sono verificati in individui con genotipo (MM) presente in circa il 40% della popolazione. Il restante 60% della popolazione (non-MM) possono essere portatori di infezione e hanno il potenziale di sviluppare la MCJ variante

clinica, anche se dopo un periodo di incubazione più lungo. Un possibile caso di MCJ variante clinica è avvenuto in uno di questi pazienti. Tuttavia, la diagnosi non è stata confermata(12).

Attualmente, non esiste un test di screening che identifichi in modo affidabile gli individui che sono stati infettati con MCJ variante e che non hanno ancora sviluppato la malattia (13, 14). Questi individui sono indicati come portatori 'sub-clinici' della malattia e sono a rischio di trasmissione di MCJ variante attraverso la donazione di sangue. Le stime di infezione subclinica nel Regno Unito indicano che la prevalenza potrebbe essere di 237 infezioni per milione di abitanti (95% CI \* 49-692). Queste stime hanno ampi intervalli di confidenza e gli studi in corso suggeriscono che la cifra reale potrebbe essere inferiore (7).

Una parte significativa della infettività della proteina prionica nel sangue umano si pensa sia associata alla componente leucocitaria (globuli bianchi). La rimozione di queste cellule potrebbe quindi ridurre il rischio di trasmissione trasfusionale di MCJ variante.

In Gran Bretagna e Irlanda la leucoriduzione viene effettuata dal 1999. In Francia dal 1998 per i CE e dal 2001 per gli altri componenti labili e il plasma da frazionamento (15).

10

In Italia le raccomandazioni SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia) del 2008 per quanto riguarda l'uso appropriato degli emocomponenti e dei prodotti plasmaderivati fanno riferimento all'utilizzo dei CE leucodepleti in alcune specifiche indicazioni primarie (es. trasmissione CMV, prevenzione alloimmunizzazione, etc), considerate appropriate, diverse dalla riduzione del rischio di trasmissione della MCJ variante.

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per quanto riguarda la MCJ variante e il ruolo della leucoriduzione dichiarano che è nota rimuovere parte dell'infettività per TSE da sangue infetto ma senza eliminare completamente il rischio. La leucoriduzione è già ampiamente utilizzata in alcuni Paesi, in gran parte per altri motivi(16).

In Europa l'EMA (European Medicines Agency) non ha raccomandato l'adozione di una leucoriduzione universale sul plasma destinato al frazionamento rimanendo in attesa di ulteriori evidenze in quanto quelle ad oggi disponibili non indicano l'eliminazione del rischio (17).

In tutto il mondo, sono stati identificati cinque casi di trasmissione della MCJ variante da donatori di sangue che successivamente hanno sviluppato la MCJ variante. Tutti i casi si sono verificati nel Regno Unito. Quattro casi riguardano la trasfusione di CE non leucoridotti tra il 1996 e il 1999, tre di questi sono morti da MCJ variante clinica e uno per cause non correlate. Un caso si riferisce alla trasmissione della MCJ variante da fattore concentrato infetto in un paziente emofiliaco morto per cause non correlate. Nessun nuovo caso di MCJ variante trasfusione correlata è stato identificato nel Regno Unito dopo l'introduzione della leucoriduzione universale(3).

In Italia non si sono verificati casi di MCJ variante trasfusione correlata e non sono stati condotti studi specifici allo scopo di valutare la prevalenza delle forme subcliniche nella popolazione (18).

In Italia la Direttiva Europea 2004/33/CE è stata recepita con il Decreto 3 marzo 2005 del Ministero della Salute "*Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti*" che prevede l'adozione di specifici criteri di esclusione dei donatori per la prevenzione della TSE (inclusa la MCJ variante).

11

---

### **I filtri per i prioni**

Al fine di ridurre il rischio di trasmissione della MCJ variante nei soggetti trasfusi sono stati sviluppati di recente filtri da utilizzare su CE già leucodepleti con filtri standard, il cui utilizzo dovrebbe affiancarsi alle altre misure di contenimento del rischio di trasmissione. L'obiettivo è di eliminare o ridurre dal sangue del donatore, ed in particolare dai globuli rossi, qualunque proteina prionica residua.

Al momento, nel Repertorio dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute (RDM) (ultimo accesso 20.02.13) sono registrati due filtri per la rimozione dei prioni: il P-Capt™ (MacoPharma Ltd) ed il Leukotrap®Affinity Plus Prion, quest'ultimo è utilizzato in combinazione con il filtro Leucocyte Reduction Filter System (entrambi prodotti da PallMedical, divisione Pall Europe Ltd). Il sistema dei due filtri di PallMedical è anche identificato con il nome commerciale PRF2BE. Entrambi i filtri hanno ottenuto il *marchio CE*,

ma non risultano avere l'approvazione da parte dell'FDA (Food and Drug Administration USA).

Ad oggi l'Inghilterra è l'unico paese europeo che ha introdotto la filtrazione dei prioni delle unità di CE leucoridotte per le unità destinate ad uso pediatrico (20). Anche la Cina ha adottato dal 2010 la filtrazione dei prioni dei CE provenienti da soggetti Caucasicci a rischio di essere infetti (21).

In assenza di un test di screening specifico per individuare la presenza dei prioni infettivi nel sangue donato, la determinazione dell'efficacia di rimozione dei filtri si basa su studi esogeni ed endogeni in modelli animali sperimentali. La rilevanza e l'applicabilità di questi studi sulla potenziale infettività umana dei CE è incerta.

I risultati di studi esogeni (P-Capt™ disponibile) ed endogeni (PRF2BE disponibile, P-Capt™ in corso) di validazione indipendente disponibili allo stato attuale per entrambi i filtri dimostrano l'alta efficacia ma non la garanzia della rimozione totale dell'infettività dal sangue infetto da EST(22,23,54).

Ad ogni modo, se i filtri vengono usati in concomitanza della leucoriduzione e con le altre strategie di riduzione del rischio, le evidenze suggeriscono che dal sangue vengano eliminate quasi tutte le possibilità di rischio residuo restando 1:10.000 particelle infette nel prodotto filtrato.

### **Sicurezza dei filtri per i prioni**

La valutazione della sicurezza dei filtri per i prioni deve considerare la possibile alterazione o riduzione delle qualità del CE filtrato con conseguenze negative per l'efficacia della trasfusione, studi in-vitro valutano l'effetto della filtrazione dei prioni sui globuli rossi. Gli studi in vivo hanno lo scopo di monitorare lo sviluppo di nuovi anticorpi, nonché il verificarsi di eventi avversi in pazienti che ricevono trasfusioni di CE che sono stati filtrati per la rimozione dei prioni.

I livelli di emoglobina post-filtrazione sono ridotti in media da 8 a 9 g per unità, o fino al 20%. Questo sembra essere più comune nelle unità processate con metodo BAT (Bottom and Top).

E' stato riportato un aumento dell'emolisi post filtrazione per i prioni. Questo sembra essere più comune nelle unità processate con metodo BAT.

Le unità di CE filtrate per i prioni potrebbero non riuscire a soddisfare le specifiche esistenti per i CE leucoridotti a causa di modificazioni dei livelli di emoglobina ed emolisi indotti dalla filtrazione. Sarebbe pertanto necessaria una nuova specifica per le unità di CE filtrate per la rimozione dei prioni leucodeplete in soluzione additiva.

La riduzione del contenuto di emoglobina può avere significato clinico per i destinatari delle trasfusioni. In particolare, una serie di pazienti trasfusione-dipendenti potrebbero avere bisogno di ulteriori unità CE per compensare il contenuto di emoglobina minore per unità filtrata.

I dati dello studio indipendente (trial clinico multicentrico aperto e non randomizzato), su adulti non hanno evidenziato alterazioni immunologiche o eventi avversi aggiuntivi connessi con la trasfusione di CE leucoridotti filtrati con il filtro P-Capt™. Inoltre il contenuto medio di Hb è risultato essere comunque entro i limiti delle specificazioni richieste per le unità di CE filtrate. Gli autori concludono che i filtri per i prioni non riducono la sicurezza delle trasfusioni (25).

I risultati di uno studio autologo che valuta il recupero a 24 ore di globuli rossi radiomarcanti e filtrati non hanno evidenziato differenze significative tra unità filtrate e controlli (26).

Non ci sono studi clinici che utilizzano CE filtrati per i prioni nei bambini, ma sarebbero necessari prima dell'adozione dei filtri in questa coorte.

13

### **Costo-efficacia e impatto sul budget della filtrazione per i prioni universale e considerazioni sui sottogruppi**

La valutazione economica prevede l'analisi comparativa dell'intervento e di un suo comparatore. Quando si confrontano due o più tecnologie la domanda che ci si pone è: qual'è il costo aggiuntivo per l'ulteriore vantaggio ottenuto? Per rispondere a questa domanda si calcola il tasso incrementale di costo-efficacia (ICER) della tecnologia rispetto alle alternative, (27) L'ICER di A (filtrazione prione) rispetto a B (nessuna filtrazione prione) può essere calcolata come segue:

$$ICER = \frac{(Cost_A - Cost_B)}{(Effect_A - Effect_B)}$$

In questo HTA, i costi aggiuntivi e i benefici per la salute associati all'introduzione della filtrazione universale per i prioni dei CE sono confrontati con lo standard di cura (assenza di filtrazione per i prioni). Il beneficio di salute con l'introduzione della filtrazione per i prioni è l'impatto della tecnologia sulla sopravvivenza del paziente e si misura in anni di vita guadagnati (life years gained, LYG).

Nel valutare i costi, la prospettiva adottata è quella di un sistema sanitario pubblico. Sono stati inclusi nella valutazione solo i costi sanitari diretti (ad es., costi sanitari fissi e variabili associati all'erogazione da parte del servizio sanitario escludendo i costi indiretti come la diminuzione della produttività dovuta alla malattia o alla morte) associati alla filtrazione dei prioni.

È stato utilizzato un orizzonte temporale di 10 anni per misurare i costi e l'esposizione a CE da donatori infetti da MCJ variante. I benefici sanitari sono stati misurati fino alla piena aspettativa di vita per i riceventi infettati.

L'analisi economica è stata condotta utilizzando un modello economico sviluppato da HIQA (Health Information and Quality Authority, Ireland), basato su un modello fatto dall'UK Department of Health e utilizzato per stimare il rapporto costo-efficacia della filtrazione per i prioni dei CE nel Regno Unito.

La componente del modello inerente la trasmissione della malattia è di tipo probabilistico e usa la simulazione per permettere ai parametri principali di variare entro range definiti consentendo l'inclusione dell'incertezza nel modello stesso. Questo fattore è particolarmente importante in quanto, essendo la MCJ variante una patologia rara e avendo dati limitati sulle sue caratteristiche, esiste un'incertezza rilevante circa il numero di parametri del modello. Questo è stato costruito in modo da simulare il processo reale della donazione, lavorazione e trasfusione del sangue e della sopravvivenza post-trasfusionale. I parametri presi in considerazione includono: la prevalenza di infezioni pre-cliniche da MCJ variante nella popolazione di donatori, la probabilità che l'infettività sia rimossa dalla lavorazione dei CE (per es. leucoriduzione e filtrazione dei prioni), la suscettibilità dei riceventi ad essere infettati e la possibilità che i riceventi sopravvivano post-trasfusione abbastanza per sviluppare la MCJ variante clinicamente evidente.

I costi utilizzati nel modello di costo-efficacia si riferiscono ai costi incrementali della filtrazione dei prioni, ovvero, costi aggiuntivi oltre i costi operativi correnti, o di base. Sono stati inclusi i risparmi di costo relativi alla riduzione dei consumi di risorse esistenti, laddove appropriato. Nei costi considerati nella stima di costo unitario marginale per l'intervento sono stati inclusi i costi di approvvigionamento, lavorazione, stoccaggio e distribuzione di CE filtrati per i prioni.

In Italia, si stimano in dieci anni 2 suscettibili di morire per la malattia clinica da MCJ variante attraverso la trasfusione di CE nei prossimi 10 anni.

Gli intervalli di confidenza per i soggetti infetti comprendono lo zero, ciò significa che ci possono non essere infezioni anche in assenza di filtrazione per i prioni. A causa del lungo periodo di incubazione della MCJ variante e il profilo più anziano dei riceventi le trasfusioni, i pazienti infetti spesso muoiono per altre cause prima dell'esordio della MCJ variante clinica. Gli ampi intervalli di confidenza riflettono l'incertezza circa la prevalenza d' infezione subclinica da MCJ variante.

Si prevede un costo iniziale per la filtrazione universale dei prioni di € 226.8 milioni nel primo anno di implementazione con utilizzo del filtro P-Capt™ e €137,2 milioni per il filtro PRF2BE (€39.2 milioni per il P-Capt™ e €30,6 milioni per PRF2BE per il sottogruppo minore di 16 anni + emoglobinopatie) e, nell'arco di 10 anni, si eviterebbero due morti da MCJ variante con il risultato di 25,1 anni di vita guadagnati.

L'introduzione della filtrazione per i prioni, per tutti i destinatari di trasfusioni o per limitati sottogruppi di pazienti, è risultata essere non conveniente secondo gli standard tradizionali di costo-efficacia. L'ICER per la filtrazione universale dei prioni è di € 51.2 milioni per anno di vita guadagnato (ICER infinito per il sottogruppo minore di 16 anni + emoglobinopatie).

Esistono comunque precedenti di introduzione di interventi per la sicurezza del sangue che non sono convenienti secondo gli standard tradizionali largamente implementati da servizi di trasfusione del sangue (ad esempio, il test di amplificazione dell'acido nucleico [NAT] per l'HIV, epatite B e C (ICER di 300.000- 47 milioni per QALY Quality Adjusted Life Years) (64-68,18).

Il modello di costo-efficacia è soggetto a numerose limitazioni che possono avere un impatto sui risultati e sulla loro interpretazione. Le incertezze e assunzioni sono molte. Lo scenario è

quello peggiore e i costi per l'individuo o la società (mancata produttività, etc.) non sono stati calcolati.

### **Considerazioni Etiche e Legali**

La decisione di implementare nuove tecnologie può avere implicazioni nell'assegnazione delle risorse a tecnologie e servizi esistenti. Tali decisioni dovrebbero essere guidate da principi etici che tengano conto dell'applicazione dei principi ai singoli, ma anche dei benefici, costi e rischi per la collettività.

Le trasfusioni di sangue non sono esenti da rischi. Misure precauzionali sono state prese a livello nazionale, comunitario e internazionale per ridurre al minimo i rischi associati alle trasfusioni di sangue.

Una volta dimostrata l'efficacia e la costo efficacia dell'introduzione di tali filtri, l'adozione di una politica di filtrazione per i prioni universale sarebbe preferibile a quella limitata a specifici sottogruppi sulla base dei principi di equità e giustizia. Tuttavia, date le risorse sanitarie limitate, tale decisione deve essere effettuata nel contesto delle questioni etiche derivanti dalla sospensione o redistribuzione dei servizi esistenti.

16

L'Unione europea specifica (EU Directive 2002/98/EC) che "al fine di salvaguardare la salute pubblica ed evitare la trasmissione di malattie infettive, tutte le misure precauzionali durante la raccolta, la lavorazione, la distribuzione e l'uso devono essere prese facendo un uso appropriato del progresso scientifico della ricerca inerente l'individuazione, l'inattivazione e l'eliminazione degli agenti patogeni trasmissibili attraverso trasfusione." Tuttavia, non vi è alcuna interpretazione o definizione concreta di ciò che queste "misure precauzionali" comportino e la dimensione in cui le misure devono essere ragionevoli e proporzionate alla minaccia per la salute in questione.

Dal punto di vista legale va valutata la possibilità del caso in cui una persona possa dimostrare di aver contratto MCJ variante da una trasfusione di sangue e che la filtrazione dei prioni avrebbe ridotto al minimo questo rischio.

## **Executive Summary** (Adapted and integrated from original Summary)

### **General Information on HTA**

Health technology assessment is a form of health research that generates information about the clinical and cost-effectiveness of health interventions (technologies), as well as information on their wider impact. The term 'technology' includes drugs, medical equipment, diagnostic techniques, surgical procedures, and public health programmes, for example, cancer screening programmes. This information is for use by the public, service providers and policy makers. The main issues investigated as part of any HTA are:

- Does the technology work?
- For whom does it work?
- What is the benefit to the individual?
- At what cost?
- How does it compare to the alternative options available?

## Background information on this HTA

This adaptation project comes as part of collaboration between Agenas and the Ministry of Health as part of the following objective: "Development of methodology and adaptation of 2 HTA reports produced abroad and available in English to the Italian context."

The HTA will test a methodology of adaptation and will inform on costs and benefits of a universal red cell concentrates (RCC) prion filtration.

Patients who require blood transfusions rarely receive the whole blood that has been donated. Rather, the donated whole blood is processed into its components that can then be specifically administered according to the clinical need of the patient. These constituent parts include red blood cells (referred to as units of red cell concentrates or RCC), platelets and plasma.

vCJD is one of a group of rare, progressive and ultimately fatal conditions known as prion diseases. They are thought to be caused by an abnormal form of a naturally occurring protein in the brain – this protein is called the prion protein. This abnormal form of the protein is potentially infectious.

18

The risk for secondary transmission of vCJD via transfusion of blood and blood products is recognised as a possible but residual risk, in that people who have been infected with the abnormal prion protein may not have developed clinical vCJD at the time of donation.(1-3) Worldwide, five cases of secondary transmission of vCJD from transfusion of blood or blood products have been identified.(3) Blood transfusion services in every country have taken steps to further assure the safety of their blood supplies since these risks have been identified.

Prion filters are new technologies that have been developed in recent years. According to their manufacturers, they substantially reduce any residual infectious prion protein that may be present in donated blood, rendering it safer for transfusion to its intended recipient (4).

## Objectives

The objectives of this HTA are:

- test a methodology of adaptation

- describe the epidemiology of vCJD in the world
- examine the hypothetical risk of contracting vCJD from a blood transfusion in Italy
- examine the current controls and practices in place to prevent the transmission of vCJD via transfusion
- examine the current evidence of efficacy and safety for prion-removing filters
- examine the costs and cost-effectiveness associated with the implementation of prion filtration of red cell concentrates in the national setting
- advise on other issues which may need to be considered prior to the introduction of such a policy
- advise on the appropriateness of using prion filters in sub-groups of the transfused population only, and the potential costs associated with this.

## Methodology

This adaptation was done using as an initial tool a HTA adaptation toolkit developed by Work Package 5 of the EUnetHTA network(5).

19

We first tested the "Speedy sifting", part of the toolkit, which allowed fast screening of existing HTA reports to assess their relevance for adaptation. Subsequently we evaluated the contents for relevance, reliability and transferability using the main part of the Toolkit which focuses only on five domains: Technology and current use, Safety, Effectiveness including efficacy, Economic evaluation and Organizational elements. Excluded were the Legal, Social and Ethical domains fields considered difficult to adapt to different contexts. Nevertheless, being the ethical and legal considerations of the original report for the most part of a general nature and referred to the European context, we decide to include some issues in the Italian report.

We then identified the parts of the text to be adopted and translate the ones to be contextualized to the Italian setting and the parts to be updated.

A multiprofessional team internal to Agenas was defined and external collaborations useful in finding local data and revising the final draft of the HTA adapted document were put in place. The skills considered necessary for the working group were: a coordinator of the HTA

report that in this case has also supervised the preparation of the report and in particular all the general parts, organizational, epidemiological, efficacy and safety, a clinical engineer responsible for the description of the technology and effectiveness tests in general, an experienced reviewer for the Italian version of the economic analysis, an expert in literature search responsible of updating the original literature search. The adaptation of the economic analysis was performed by the original author with Italian data, as far as possible, provided by Agenas and CNS (Centro Nazionale Sangue - Italian National Blood Centre) with considerable savings in time.

## **Epidemiology**

vCJD is one of a group of diseases known as transmissible spongiform encephalopathies (TSEs), or prion diseases (5). These are rare, progressive and fatal non-inflammatory degenerative diseases of the brain affecting humans and animals. They are considered to be caused by an abnormal form of a naturally occurring protein in the brain (the prion protein) that has been acquired through infection.

CJD is the most common TSE affecting humans. A new variant form of CJD – termed vCJD – was first described in 1996 (6). The incubation period of vCJD (the time between first acquiring the infectious protein to the time of developing clinical disease) is uncertain. This period could be up to 40 years in some individuals (3).

Experts agree that the origin of vCJD is linked to an earlier outbreak of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in the UK (7-9). BSE was first reported as a new prion disease in cattle in 1987, with incidence peaking in the 1992-1993 period (8).

Worldwide, at the time of this report, there have been 222 definite or probable recorded deaths from vCJD, of which 176 have been in the UK. The annual number of deaths peaked in 2000 at 28, declining since (10). The 2011 reports only 5 cases of deaths caused by vCJD compared with 28 in 2000 (11).

There may be a genetic pre-disposition to developing clinical vCJD. To date, all confirmed clinical cases of vCJD have occurred in individuals in a specific genotype (MM) that occurs in roughly 40% of the population. The remaining 60% of the population (non-MM) may be carriers of infection and have the potential to develop clinical vCJD, albeit after a much longer incubation period. One possible case of clinical vCJD occurred in such a patient. However, the diagnosis was not confirmed (12).

Currently, there is no screening test that reliably identifies individuals that have been infected with vCJD, but who have not yet developed the disease (13,14). These individuals are referred to as 'sub-clinical' or 'pre-clinical' carriers of the disease and are at risk of transmitting vCJD through blood donation. Estimates of sub-clinical infection in the UK suggest that the prevalence could be as high as 237 infections per million population (95% CI\* 49 to 692). These estimates have wide confidence intervals and ongoing studies suggest that the true figure may be lower (7).

It is possible that sub-clinical carriers of vCJD may transmit the disease to others through transfusion of donated blood or blood products. A significant portion of the infectivity of the prion protein in human blood is thought to remain in the leucocytes (white cells). Removal of these cells from transfusion products could therefore reduce the risk of vCJD transmission.

In UK and Ireland the leucoreduction has been introduced since 1999, in France since-1998 for red blood cell and since 2001 for the other labile components and plasma fractionation (15). In Italy there are only recommendations (SIMTI 2008) regarding the proper use of blood components and plasma derivatives in which reference is made to the erythrocyte concentrates leucodepleted without making reference to vCJD, since vCJD is not the main reason to justify the introduction of universal CE leucoreduction.

---

21

World Health Organization (WHO) guidelines relative to vCJD and leucoreduction state: it is known to remove part of the TSE infectivity from infected blood, reducing the risk without completely abolishing the risk. The leucoreduction is already widely used in some countries, largely for other reasons (16).

In Europe, the EMA (European Medicines Agency) has not recommended the adoption of universal leucoreduction of plasma for fractionation based on available evidence(17).

Worldwide, five cases of vCJD transmission from blood donors who subsequently developed vCJD have been identified. These cases all occurred in the UK. Four cases relate to the transfusion of non-leucoreduced red blood cells between 1996 and 1999, three of whom died from clinical vCJD and one from unrelated causes. One case relates to vCJD transmission from infected factor-concentrates in a haemophilia patient who died from unrelated causes. No further cases of transfusion-related vCJD have been identified in the UK since the introduction of universal leucoreduction(3).

In Italy there are no cases of vCJD transfusion related. In Italy we can assume a risk of infection from blood and blood products of 100 times lower than that estimated for the UK and 10 times lower than that of France (18).

In Italy the European Directive 2004/33/EC was transposed in the Ministry of Health Decree March 3, 2005 "Protocols for the assessment of the suitability of the blood and blood components donor " and provides the criteria for exclusion of donors for TSE (including vCJD).

### **The prion filters**

A number of prion-removing filters have been developed to further reduce the risk of vCJD transmission from transfusion of red cell concentrates (RCC) by substantially reducing (or eliminating) any residual prion protein present in donated blood. The use of such filters would complement existing measures adopted to contain the risk of transmission.

Currently, two filters for the removal of prions are registered in the Directory of Medical Devices of the Ministry (Repertorio dei dispositivi medici RDM) (last accessed 02.20.13): the P-Capt™ (MacoPharma Ltd) and Leukotrap® Affinity Plus Prion used in combination with the filter Leucocyte Reduction filter System (Pall Medical, Pall Europe division Ltd) that from here on we will call under the trade name PRF2BE. Both filters have received the CE mark, but do not appear to have the FDA approval.

To date, the UK is the only European country that has introduced the prion filtration of leucodepleted RCC units for units for use in children up to 16 years old and born before 1996 (20). Even China has adopted since 2010, the prion filtration of RCC from Caucasians at risk of being infected (21).

As there is no specific test to detect the presence of infectious prion in donated blood, the assessment of the efficacy of prion-removing filters is limited to experimental animal models. The relevance and applicability of these studies to the potential infectivity in human red cell concentrates is uncertain.

The results of exogenous and endogenous independent validation studies available at present for both filters do not show, in spite of the high efficiency, a total infectivity removal from blood infected with TSE (22, 23, 54).

When used in conjunction with universal leucoreduction and other existing risk reduction strategies, current evidence suggests that the filters will remove almost all residual risk of vCJD transmission with the caveat that 1 in 10,000 infectious particles would remain following filtration.

### **Safety of prion filters**

The potential for a prion filter to alter or reduce the quality of the filtered RCC with negative consequences for the transfusion recipient must be considered as part of this assessment.

The in-vitro studies evaluate the effect of prion filtration on the red blood cell component levels. The in-vivo studies monitor the development of new antibodies as well as the occurrence of adverse events in recipients of transfusions or RCC that have been prion filtered.

Mean post-filtration haemoglobin levels are reduced by 8 to 9 g per unit, or up to 20%. This appears to be more common in BAT(Bottom and Top)-processed units.

An increase in haemolysis has been reported due to prion filtration. This appears to be more common in BAT-processed units.

Some prion-filtered units may fail to meet existing specifications for leucoreduced red cell concentrates due to filter-induced changes in haemoglobin and haemolysis levels. A new specification for prion-filtered, leucocyte depleted red cell concentrates in additive solution may be required.

The reduction in haemoglobin content may have clinical significance for transfusion recipients. In particular, a number of transfusion-dependent patients may require additional units of RCC to compensate for the lower haemoglobin content per filtered unit.

Data of the independent multicenter clinical trial, on adults did not show immunological alterations or additional adverse events associated with transfusion of leucoreduced filtered with the P-Capt™ filter. In addition the average values of Hb of filtered units were within the limits of the specifications required for the RBCs units. These data suggest that the prion filters do not reduce safety of transfusions (25).

Data from an autologous clinical trial for the system PRF2BE filter evaluates the 24 h recovery of radio labeled red blood cells of filtered units. Results showed no significant differences between filtered and control units (26).

No clinical trials using prion-filtered RCC have been conducted in children, but would be required prior to adoption of prion filtration in this cohort.

### **Cost-effectiveness and budget impact of universal prion filtration of red cell concentrates and sub-group considerations**

When comparing two or more technologies, the question that arises is: what is the additional cost involved for the additional benefit achieved? To answer this question, the incremental cost-effectiveness of the technology compared to the alternative is calculated, with the results presented as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) (27). The ICER of A (prion filtration) compared to B (no prion filtration) can be calculated as follows:

$$ICER = \frac{(Cost_A - Cost_B)}{(Effect_A - Effect_B)}$$

24

In this HTA, the additional costs and health benefits associated with the introduction of universal prion filtration of RCC are compared with the usual standard of care (i.e., no prion filtration). The health benefit of prion filtration is the impact of the technology on patient survival and is measured in life years gained (LYG).

In assessing costs, the perspective adopted is that of the publicly-funded health and social care system. Only direct medical costs (i.e., fixed and variable medical costs associated with the provision of a technology, but excluding indirect costs such as decreased productivity due to disease or death) associated with prion filtration are included in the evaluation.

A timeframe of 10 years was used for this study for measuring costs and exposure to RCC from vCJD infected donors. Health benefits were measured to the point of full life expectancy for infected recipients.

The economic analysis was conducted using an economic model independently developed by the Health Information and Quality Authority in Ireland, which was based on a model from

the UK Department of Health and used to estimate the cost-effectiveness of prion filtration of RCC in the UK.

The probabilistic transmission model uses simulation to allow the main parameters to vary within defined ranges thereby allowing uncertainty to be encompassed in the model. This is of particular importance as, given the rarity of vCJD and the limited data available on its characteristics, there is substantial uncertainty regarding a number of the model parameters.

The transmission component of the model is constructed to mimic the real-life process of blood donation, processing, transfusion and post-transfusion survival. Parameters that the model takes into account include: the prevalence in the donor population of pre-clinical vCJD, the probability that the infectivity will be removed by processing of the RCC (i.e. leucoreduction and prion filtration), the susceptibility of recipients to being infected and whether recipients survive long enough post-transfusion to develop clinical vCJD.

The costs used in the cost-effectiveness model related to the incremental cost of prion filtration, that is, added costs over and above the current operational costs, or baseline. Cost savings related to the reduced consumption of existing resources were included, as appropriate. Costs considered in estimating the marginal unit cost for the intervention included the cost of procurement, processing, storage and distribution of prion-filtered RCC.

It was decided to follow the Irish decision for the calculation of the baseline prevalence of sub-clinical vCJD of the donor population which includes UK estimates within the formula. The data have been adjusted to reflect the relative differences in vCJD occurrence between the UK and Italy. However, as no data specific to Italy are available, it is unclear whether or not the prevalence estimate used is an over-estimate of the true prevalence. The magnitude of the problem that gave rise to the original vCJD outbreak in the UK was certainly very different to that in Italy. It is also not known whether the estimate of infectivity applies to the whole population of sub-clinical carriers. The main purpose of this report was to test a HTA adaptation methodology. We would therefore emphasise that within the methodology of adaptation, parameters for which context-specific data are unavailable must be considered very carefully when estimated from another context. For further information

about the parameters used in the transmission model please refer to the HIQA report Appendix 4 page 120.

It was estimated that over 10 years there could be two cases that die of post-transfusion MCJv.

The confidence intervals for infections encompass zero meaning that there may be no infections, even in the absence of prion filtration. Due to the long incubation period of vCJD and the older age profile of transfusion recipients, infected patients will often die of other causes before the onset of clinical vCJD. The wide confidence intervals reflect the considerable uncertainty which arises due to the prevalence of subclinical vCJD in Italy being unknown.

The estimate cost of universal prion filtration for the first year is of € 226.8 million (€ 39.2 for the subgroup under 16 + hemoglobinopathies), and within 10 years, would avoid two deaths from vCJD with 25.1 years of life gained (discounted).

26

The introduction of universal or limited to subgroups prion filtration was found to be not cost-effective for traditional standards. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for universal prion filtration is € 51.2 million per year of life gained (ICER infinite for the subgroup under 16 + hemoglobinopathies).

Other blood safety strategies found not to be cost-effective by traditional standards for cost-effectiveness (e.g. nucleic acid testing [NAT] for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C with ICERs ranging from €300,000 to €47million per QALY) have been adopted by blood transfusion services (64-68,18).

The model of cost-effectiveness is subject to limitations that can have an impact on the results and their interpretation. Uncertainties and assumptions are many. The scenario is the worst and the cost to the individual or to society (lost productivity, etc..) have not been calculated.

## **Ethical and Legal considerations**

Decisions to implement new technologies may have implications for resource allocation of existing technologies and services. Such decisions should be guided by ethical principles that take into account the application of the principles to individuals, but also the benefit, costs and risks to the public.

Blood transfusions are not risk free. Measures are taken by Transfusion Services in accordance with national, EU and international standards to minimise the risks associated with blood transfusion.

A policy of universal prion filtration would be preferable to limited introduction for specific sub-groups on the basis of equity and fairness. However, given the finite healthcare resources, any such decision must be made in the context of the ethical issues arising from the discontinuance or re-allocation of existing services.

European Union and national legislation specifies that 'all precautionary measures' be adopted to safeguard blood supplies from viral infection. However there is no definition or concrete interpretation of what these 'precautionary measures' entail and the extent to which the measures must be reasonable and proportionate to the health threat in question.

# AdaptedHTA Report

## 1. Introduzione e descrizione della metodologia di adattamento

Questo progetto nasce dalla sperimentazione di una metodologia di adattamento di report in lingua inglese alla realtà Italiana. A questo scopo si è provveduto ad individuare eventuali strumenti di adattamento di HTA report già in essere e si è poi proceduto all'implementazione stessa dell'adattamento.

Lo strumento di supporto individuato per l'adattamento è stato l'*Adaptation Toolkit* sviluppato dal Work Package 5 di EUnetHTA nel 2011 (5).

Lo *Speedy sifting*, parte dell'*Adaptation Toolkit*, è uno strumento di screening veloce dei report HTA esistenti secondo criteri di rilevanza o meno per l'adattamento ed è stato utilizzato come supporto nella scelta del report HTA da adattare. Successivamente sono stati valutati i contenuti del report secondo criteri di rilevanza, affidabilità e trasferibilità proposti nella parte principale del *Adaptation Toolkit*. Essendo uno strumento nato dalla rete EUnetHTA, esso segue la suddivisione dell'HTA report in sezioni chiamate domini che comunque sono più o meno individuabili anche negli HTA report che non seguono tale struttura. I domini considerati dall' *Adaptation Toolkit* sono 5: descrizione e uso corrente della Tecnologia (Technology and current use), Sicurezza (Safety), Efficacia (Effectiveness including efficacy), valutazione economica (Economic evaluation) ed elementi organizzativi (Organizational elements). Rimangono fuori i domini legale, sociale ed etico ritenuti campi di difficile adattabilità.

Anche noi abbiamo ritenuto opportuno focalizzarci principalmente sui domini di cui sopra per le stesse ragioni e per la finalità del progetto stesso, ovvero la sperimentazione di uno strumento di adattamento come citato sopra. Ad ogni modo essendo le considerazioni etico legali del report da adattare per la maggior parte di ordine generale e rapportate al contesto europeo, le abbiamo comunque incluse nel report italiano.

A seguire una valutazione operativa delle parti di testo da adottare e tradurre integralmente, le parti da adattare alla realtà italiana, le parti da aggiornare e le parti da escludere. Per le parti da adattare si è proceduto alla individuazione di professionalità specifiche del settore

interne ad Agenas e al reperimento di collaborazioni esterne utili al reperimento di dati locali e alla revisione del draft finale del report HTA adattato. Inoltre si è fatta una richiesta ufficiale di poter tradurre alcune parti integralmente dell'HTA originale ai produttori stessi, ovviamente rendendo tali parti riconoscibili all'interno del documento stesso.

Nel caso specifico di questo adattamento abbiamo formalizzato una collaborazione con il CNS (Centro Nazionale Sangue) e con clinici esperti del settore. Per quanto riguarda il team interno ad Agenas le professionalità ritenute necessarie sono state: un coordinatore del report HTA che in questo caso ha anche curato la stesura del report in particolare per le parti generali, organizzativa, epidemiologica, sicurezza ed efficacia; un ingegnere clinico che ha curato le parti inerenti la descrizione della tecnologia e i test di efficacia generale; un revisore esperto di economia per la revisione dell'analisi economica adattata; un esperto in ricerche bibliografiche per l'aggiornamento della ricerca originale. Specifichiamo che per l'adattamento dell'analisi economica si è scelto di chiedere all'autore del report HTA da adattare di rieseguire l'analisi con i dati italiani da noi forniti, per quanto possibile, con un notevole risparmio di tempo.

Possiamo concludere che il processo di adattamento di HTA report è utile in quanto permette un notevole risparmio di risorse principalmente per le parti di HTA report che non necessitano di contestualizzazione.

---

29

Lo scopo della produzione del HTA report in lingua italiana è di rendere fruibile l'informazione anche a quella parte di stakeholders che non hanno una padronanza della lingua inglese tale da usufruire di tutte le informazioni disponibili.

## **2. Malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante): descrizione e sue origini**

(Tradotto e integrato dalla sezione 3.2 del report HTA originale)

La malattia di Creutzfeldt-Jacob variante (MCJ variante) è classificata come una encefalopatia spongiforme trasmissibile (EST). Questo è un gruppo di malattie

neurodegenerative rare, progressive, fatali e non infiammatorie che interessano sia l'uomo che gli animali.

Esempi di EST animali includono:

- scrapie naturale di ovini e caprini
- encefalopatia spongiforme bovina (BSE)
- encefalopatia spongiforme felina
- sindrome del dimagrimento cronico (chronic wasting disease ) di cervidi
- encefalopatia trasmissibile del visone (TRIE) (28,29)

Esempi di EST umani includono:

- Kuru
- Gerstmann-Stäussler-Scheinker (GSS)
- insonnia familiare fatale (FFI)
- malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), di cui esistono quattro forme: MCJ sporadica, MCJ familiare, MCJ iatrogena e MCJ variante (28, 29).

Le EST sono ad oggi ritenute malattie da prioni trasmesse da proteine infettanti. Contrariamente agli agenti infettivi tradizionali come i virus e i batteri, queste sono resistenti al calore, agli ultravioletti e radiazioni ionizzanti e agli agenti disinfettanti come la formaldeide e la glutaraldeide (31). La normale proteina prionica (PrPc) che si trova nel tessuto nervoso non ha proprietà fisiologiche note. Nell'infezione da EST, questa proteina è trasformata in un'isoforma anomala insolubile e proteinasi-resistente (PrPSc) costituente il maggior componente dell'agente trasmissibile (31). Una forma di MCJ con proteina prionica anomala e con sensibilità alle proteasi variabile è stata descritta recentemente (32). L'accumulo della proteina anomala è accompagnato da una degenerazione spongiforme, che si manifesta clinicamente.

La più comune malattia da prioni umana è la malattia di Creutzfeldt-Jacob. La maggioranza dei casi sono sporadici (80-85%), con un modello di trasmissione ignoto. Gli altri casi sono di tipo familiare (approssimativamente 15%), e un piccolo numero iatrogeno (30).

La diffusione della malattia da prioni umana attraverso il consumo di materiale infetto è stata documentata. Storicamente, la malattia Kuru era trasmessa dalle pratiche rituali

cannibalistiche in Nuova Guinea. Più recentemente, la diffusione della MCJ variante è stata associata al consumo di carne di manzo proveniente da capi infetti da BSE. La malattia da prioni umana rimane relativamente rara, causando meno di 100 morti ogni anno in Gran Bretagna, (33) che equivale a 1-1.5 morti per milione di popolazione all'anno (8).

La sorveglianza epidemiologica della MCJ è stata riattivata nella Gran Bretagna nel 1990 con lo scopo di identificare cambiamenti nell'andamento della malattia dopo una epidemia di BSE nei bovini (6). Nel 1996, 10 casi atipici di MCJ furono identificati (6). Questi casi presentavano un profilo neuropatologico diverso da quelli di MCJ precedentemente descritti. L'altra peculiarità era la giovane età (in genere meno di 45 anni) all'insorgenza, il quadro clinico e l'assenza di anomalie all'elettroencefalogramma (EEG). Gli autori conclusero che questa era una nuova forma variante della malattia e l'ipotesi più probabile alla luce delle loro osservazioni era che l'infezione fosse avvenuta in seguito all'esposizione all'agente della BSE.

Gli esperti ad oggi concordano che l'emergenza della MCJ variante nella metà degli anni 1990 era legata ad un precedente focolaio di BSE in Gran Bretagna (8,33). La BSE, malattia da prioni riportata per la prima volta nei bovini in Gran Bretagna nel 1987, ebbe un picco di incidenza di 3,500 casi al mese negli anni 1992-1993 (8).

La dimostrazione del collegamento tra BSE e vMCJ include le seguenti considerazioni:

- La MCJ variante si è presentata prevalentemente in Gran Bretagna, paese con la più consistente epidemia di BSE bovina
- Il profilo biochimico dell'isoforma proteinasi-resistente della proteina prionica(PrPSc) nel cervello di pazienti affetti da MCJ variante è molto simile a quella PrPSc del cervello dei bovini e di altri animali affetti da BSE
- L'infezione sperimentale di BSE nei macachi produce un profilo neuropatologico simile alla MCJ variante nell'uomo
- Studi di trasmissione sperimentali di BSE e MCJ variante in topi wild-type e transgenici hanno rivelato che l'agente infettante della MCJ variante ha proprietà biologiche simili all'agente della BSE.

Inoltre è stata riportata una sindrome atipica (mielopatia), apparentemente di origine prionica, in macachi esposti a sangue umano infetto da MCJ variante e a sangue di macaco infetto da MCJ variante e BSE (59, 60).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), mettendo insieme le dimostrazioni di un collegamento tra le due entità, sostiene che: "la causa più probabile di MCJ variante è l'esposizione all'agente della BSE, molto probabilmente da contaminazione alimentare con tessuto proveniente dal sistema nervoso centrale di bovini colpiti" (9).

Un riassunto delle differenze tra i casi clinici di MCJ sporadica e MCJ variante è riportato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Differenze tra MCJ variante e MCJ sporadica\*\*.**

Caratteristiche cliniche	MCJ Variante	MCJ Sporadica
Età media di insorgenza	29 anni	60 anni
Sopravvivenza	14 mesi	4 mesi
Sintomi psichiatrici precoci	Comune	Insolito
Sintomi sensoriali dolorosi	Comune	Raro
Atassia cerebellare laterale	Tutti	Molti
Demenza	Comunemente ritardato	Tipicamente precoce
Elettroencefalogramma	Rallentamento non-specifico	Complessi periodici bifasici e trifasici
Risonanza Magnetica (RM)*	Segnale nella regione pulvinar del talamo	Segnale nel ganglio basale e putamen
Fluidi cerebrospinali	Concentrazione 14-3-3 elevata nel 50% dei pazienti	Concentrazione 14-3-3 elevata nella maggior parte dei pazienti
Referto istologico del cervello	Numerose placche floride	Nessuna placche amiloide
Immunoistochimica delle tonsille	Positiva	Negativa
Polimorfismo al codone 129	Tutti omozigoti(M / M)	Omozigosi e eterozigosi

*\*Le modificazioni alla risonanza magnetica sono accettate come parte dei criteri diagnostici per la variante MCJ, ma non per la MCJ sporadica.*

*\*\*Fonte: Ristampato con il permesso di Elsevier (The Lancet Neurology 2005; 4 (10): Pp.638) (5)*

Relativamente al polimorfismo del codone 129 sopracitato nella tabella1:

- Tutti casi probabili e difinitivi di MCJ variante sono in omozigosi (MM) per il codone 129. Infezioni sub-cliniche con PrPSc sono state individuate con altri polimorfismi (3).

- Un caso possibile di MCJ variante clinica è stato diagnosticato in un paziente con eterozigosi (MV) del codone 129. La diagnosi è stata effettuata sulla base delle caratteristiche cliniche all'esordio e alla progressione, esclusione di altre diagnosi, e il referto della RM. La MCJ sporadica era stata giudicata poco probabile visto la combinazione dell'età giovane, le caratteristiche cliniche, i referti della RM e l'assenza di complessi pseudoperiodici all'EEG. L'autopsia non è stata eseguita, precludendo una diagnosi definitiva (35).

Il gene umano della proteina prionica (chiamato PRNP) codificante la proteina prione sembrerebbe avere un ruolo importante nella MCJ variante. Mutazioni del gene PRNP non sono state individuate nella MCJ variante, ma tutti i casi clinici confermati della malattia sono risultati essere omozigoti per la metionina (MM) nel codone polimorfo 129. Ad ogni modo, sulla base di dati Europei, approssimativamente il 40% della popolazione generale presenta questo genotipo, indicando probabilmente un fattore di rischio genetico per la MCJ variante (33). Se la MCJ variante clinica possa manifestarsi, magari con periodi di incubazione più lunghi, negli altri genotipi (MV o VV) determinati dal codone 129 è incerto (8). Altre TSE hanno dimostrato periodi di incubazione più lunghi in soggetti eterozigoti (MV) o valina omozigoti (VV) (33) . Ancora non si sa se possano emergere nel futuro casi clinici dal rimanente 60% della popolazione che mostra questi sottotipi genetici.

## 3.Epidemiologia

### 3.1 Numero di casi identificati a livello internazionale

(Tradotto dalla sezione 3.3 con tabella aggiornata al 20 Giugno 2012 secondo l'accesso al sito di riferimento nel Marzo 2013)

La rete di sorveglianza MCJ Europea coordinata dal centro Nazionale inglese di riferimento per la MCJ (36) conduce la sorveglianza per la MCJ. Attualmente, 25 centri dell'Unione Europea, la European Free Trade Association (EFTA), e altri otto paesi nel mondo inviano al centro di riferimento dati dai rispettivi registri nazionali.

La tabella 2 mostra i casi di MCJ variante notificati a livello mondiale aggiornati al 20 Giugno 2012(10).

Da quando la MCJ variante è stata identificata per la prima volta le morti per MCJ variante a livello mondiale sono 222 (12 i paesi coinvolti), dei quali 176 in Gran Bretagna. Di questi 176, 122 sono stati confermati e 54 sono stati classificati come probabili (senza conferma neuropatologica), con un'età mediana di 28 anni (37). Visto il legame tra l'incidenza della malattia e l'epidemia della BSE in Gran Bretagna negli anni 1980 e 1990, è riportata anche la residenza cumulativa per più di 6 mesi nel periodo a rischio in Gran Bretagna.

**Tabella 2. Casi di MCJ variante a livello mondiale(10)**

Country	Total number of primary cases including (number alive)	Cumulative residence in UK > 6 months during period 1980-1996
UK	176 (0)	176
France	27 (2)	1 (1?)
Ireland	4 (0)	2
Italy	2 (0)	0
USA*	3 (0)	2
Canada	2 (0)	1 (1?)
Saudi Arabia	1 (0)	0
Japan**	1 (0)	0
Netherlands	3 (0)	0
Portugal	2 (0)	0
Spain	5 (0)	0
Taiwan	1 (0)	1?

\* Il terzo caso negli USA è nato e cresciuto in Arabia Saudita, e ha vissuto permanentemente negli USA dal 2005. Secondo il case report il paziente dovrebbe esser stato infettato da bambino durante la sua permanenza in Arabia Saudita

\*\* Il caso verificatosi nel Giappone ha risieduto negli UK per 24 giorni nel periodo 1980-1996.

In Italia i 2 casi di vMCJ, omozigosi M/M al codone 129, non hanno soggiornato in Gran Bretagna e non hanno donato né ricevuto trasfusioni di sangue (38; <http://www.iss.it/rncj>).

Il numero maggiore di casi di MCJ variante spetta al Regno Unito con un picco intorno agli anni 2000 (il picco di BSE risale agli anni 1992-1993, pertanto 6-7 anni prima) ed in declino da allora. Il 2011 riporta 5 casi di morti per MCJ variante contro i 28 nell'anno 2000 (37).

Per ulteriori approfondimenti inerenti la valutazione di possibili casi futuri di MCJ variante e la prevalenza di infezioni subcliniche da MCJ variante vedasi report HTA irlandese originale capoversi 3.4 e 3.5.

## **3.2 Rischio di trasmissione di MCJ variante attraverso le trasfusioni di sangue**

(Tradotto e aggiornato dalla *sezione 3.7*)

Esiste la possibilità che individui infetti da MCJ variante e che sono portatori sub-clinici della malattia possano trasmettere la malattia ad altri individui attraverso la donazione di sangue (39). In contrasto con quanto accade per la MCJ variante, non sono stati riportati casi di trasmissione di MCJ sporadica attraverso le donazioni di componenti del sangue o plasma (1;2;40).

I pazienti sono trasfusi con i singoli emocomponenti, separati dal sangue intero o raccolti attraverso procedure aferetiche, per rispondere al meglio alle specifiche necessità cliniche. Studi hanno dimostrato che la infettività varia con i componenti del sangue. In un report di valutazione del rischio del UK Department of Health, è stato stimato che metà dell'infettività del sangue intero è attribuibile al plasma, e che la restante parte è equamente attribuibile agli eritociti e al *buffycoat* (globuli bianchi e piastrine) (41). Rifinando le tecniche di processo per ridurre o eliminare componenti non necessari, l'infettività della MCJ variante può essere ridotta senza incidere sul beneficio clinico. Per le trasfusioni di globuli rossi, queste tecniche utilizzate sono state la rimozione dei globuli bianchi (leucoriduzione o leucodeplezione) e la riduzione del contenuto di plasma del prodotto finale.

## **3.3 Incidenza della MCJ variante acquisita mediante trasfusione di globuli rossi.**

(Tradotto e integrato dalla *sezione 3.8*)

In Gran Bretagna, 18 pazienti che hanno sviluppato la MCJ variante clinica sono stati identificati come precedenti donatori. Dei riceventi le loro donazioni ne sono stati identificati 66, di cui 21 ancora in vita (3,42). Tra i deceduti, la MCJ variante è stata confermata post-mortem in 4 casi. Di questi, solo tre hanno sviluppato la MCJ variante clinica (rispettivamente a 6; 6.5 e 8.5 anni dalla trasfusione), mentre il quarto (deceduto a 5 anni dalla trasfusione) è deceduto per cause non correlate alla MCJ variante clinica (3,43).

Tutti e quattro i casi avevano ricevuto trasfusioni di globuli rossi non-leucoridotti (redcell standard) tra il 1996 e il 1999. Due dei casi clinici di MCJ variante erano associati allo stesso donatore. Tutti e tre i casi di MCJ variante clinica erano omozigoti per la Metionina (MM) al codone 129 del gene per la proteina prionica umana (gene PRNP). Il quarto caso che non ha sviluppato segni clinici della MCJ variante era eterozigote (MV), (2) dimostrando che anche gli individui che sono omozigoti per la valina (VV) o eterozigoti (MV) sono suscettibili di infezione. Le tecniche di lavorazione del sangue sono state migliorate con lo scopo di ridurre il contenuto dei globuli bianchi e del plasma nelle trasfusioni di globuli rossi, producendo unità di CE leucoridotte.

In Italia non si sono verificati casi di MCJ variante clinica dovuti a trasfusioni di sangue o emocomponenti. Tuttavia non è possibile escludere che anche nel nostro Paese soggetti con infezione preclinica o subclinica da MCJ variante donino sangue.

Anche in Irlanda non sono stati riportati casi clinici di MCJ variante post-trasfusioni. Ad ogni modo un donatore ha sviluppato la MCJ variante clinica dopo avere donato sangue. Uno dei riceventi la componente eritrocitaria leucoridotta è deceduto a breve dopo la trasfusione per cause non correlate. Un altro paziente, che ha ricevuto un crioprecipitato proveniente dalla stessa donazione è sopravvissuto alla malattia che ha necessitato della trasfusione (44).

36

### **3.4 Incidenza della MCJ variante acquisita tramite trasfusione di altri componenti del sangue e prodotti emoderivati**

(Tradotto e aggiornato dalla *sezione 3.9*)

Ad oggi, nessun ricevente di medicinali plasma derivati ha sviluppato clinicamente la MCJ variante, (2;3) ad ogni modo non si può escludere questa possibilità a causa del grande volume dei plasma pool e alla numerosità dei pazienti che ricevono prodotti derivanti da questi pool (2). In Gran Bretagna, i prodotti plasma derivati, provenienti da plasma di donatori che hanno successivamente sviluppato la MCJ variante, possono avere esposto i relativi riceventi al rischio di infezione e ad un rischio maggiore di sviluppare la MCJ variante (45). Questo plasma è stato utilizzato per produrre fattore VIII, fattore IX, antitrombina, IgG per via endovenosa, albumina, Ig umane intramuscolo e Anti-D. A scopo cautelativo di sanità pubblica, ai pazienti a cui sono stati somministrati questi prodotti è stato notificato di avere un maggiore rischio di sviluppare MCJ variante(45). Tra questi, esiste un caso di un paziente emofiliaco (eterozigote [MV] al codone 129) che, all'esame post-mortem, mostrava segni di accumulo della proteina prionica anomala nella milza. Questo paziente non ha sviluppato la MCJ variante clinica ed è deceduto per cause non correlate. L'investigazione del

caso ha indicato come fonte più probabile dell'agente infettante i fattori concentrati prodotti da plasma pool durante il periodo a rischio di Encefalopatia Spongiforme Bovina (BSE) (1980-1996) (45;46).

## **4. Misure attuali di prevenzione della trasmissione della MCJ variante attraverso la trasfusione di sangue e prodotti emoderivati**

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) come misure di riduzione del rischio di trasmissione di MCJ variante dal sangue e emoderivati riporta quanto segue (16):

- Individuazione dei prodotti e ritiro dal mercato
- Criteri di esclusione dei donatori
- Esclusione dalla donazione dei riceventi di trasfusioni
- Misure di rimozione e inattivazione dei patogeni dei prodotti plasma derivati
- Uso appropriato delle trasfusioni
- Altre misure

37

Questi metodi di riduzione del rischio, quali i criteri di esclusione dei donatori, sono destinati a ridurre il rischio di trasmissione secondaria di MCJ variante da donatori con infezione sub-clinica a causa di esposizione a carne infettata da BSE nel Regno Unito o del ricevimento di sangue infettante. Un rischio di trasmissione, anche se ad un livello inferiore, persiste per quei donatori che possono infettarsi con il consumo di carni autoctone, o carne contaminata consumata al di fuori della finestra 'a rischio' BSE. (parte tradotta dalla *sezione 3.10*)

A livello Europeo è in vigore la Direttiva 2004/33/CE del 22 marzo 2004 che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, che prevede il divieto di donazione nei seguenti casi:

- 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.*

Inoltre l'EMA (l'Agenzia Europea dei Medicinali) raccomanda il ritiro dal mercato dei plasmaderivati se nel plasma-pool venga individuata una donazione di un soggetto scoperto affetto da MCJ variante. Non giustifica invece il ritiro dei prodotti medicinali plasmaderivati quando viene individuato un donatore affetto dalle altre forme di MCJ (sporadica, genetica o iatrogena) (17).

In Italia la Direttiva Europea 2004/33/CE è stata recepita Decreto 3 marzo 2005 del Ministero della Salute "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti" che prevede i seguenti criteri di esclusione dei donatori per le EST (inclusa la MCJ variante):

38

- a. persone con antecedenti familiari che comportano un rischio di contrarre TSE;*
- b. soggetti che hanno subito un trapianto della cornea o della dura madre, o che in passato sono stati curati con medicinali estratti da ghiandole pituitarie umane;*
- c. coloro che hanno soggiornato nel periodo dal 1980 al 1996 per più di 6 mesi cumulativi nel Regno Unito;*
- d. coloro che hanno ricevuto trasfusioni allogeniche nel Regno Unito dopo il 1980.*

Le misure adottate e l'anno di implementazione in Gran Bretagna e Irlanda sono nella Tabella 3.

**Tabella 3. Misure adottate in Irlanda e UL per ridurre il rischio di trasmissione di MCJ variante attraverso i prodotti del sangue** (Tabella 3.4 del report originale tradotta)

Misure preventive	Anno di introduzione in Irlanda (62)	Anno di introduzione nel Regno Unito
Leucoriduzione universale di concentrati eritrocitari (CE)	1999	1999(1)
Programmi per implementare la miglior pratica nelle trasfusioni ospedaliere	2001(63)	2001(64)
Esclusione dei donatori che hanno passato cinque o più anni nel Regno Unito durante il periodo a rischio (1980-1996)	2001	Non disponibile
Esclusione dei donatori che hanno precedentemente ricevuto trasfusioni di sangue al di fuori del rispettivo paese	2002	Non disponibile
Importazione di plasma per le trasfusioni da paesi a basso rischio di BSE	N/A	1997(1)
Importazione di plasma per trasfusioni da paesi a basso rischio di BSE (limitata nel Regno Unito per i pazienti di età inferiore ai 16 o nati dopo il 1995)	2002	2002(1)
Esclusione dei donatori che hanno trascorso tre o più anni nel Regno Unito durante il periodo a rischio	2004	Non disponibile
Esclusione dei donatori che hanno trascorso uno o più anni nel Regno Unito durante il periodo a rischio	2004	Non disponibile
Esclusione dei donatori che hanno ricevuto trasfusioni di	2004	2004(1)

sangue (a parte le trasfusioni autologhe) dal 1980		
Esclusione dei donatori che hanno subito alcune procedure ad alto rischio nel Regno Unito dal 1980	2004	2004
Esclusione dei donatori che hanno subito trattamento canalare nel Regno Unito dal 1980 (a meno che il dentista non abbia utilizzato solo file e alesatori monouso)	2006	Non disponibile
Importazione di fibrinogeno fatto da plasma US-derivato per sostituire il crioprecipitato prodotto da plasma Irlandese	2009	Non disponibile

## 4.1 Considerazioni sulla leucoriduzione

L'efficacia della leucoriduzione nella rimozione dell'infettività per EST da unità di sangue intero è stata valutata utilizzando un modello animale con criceti scrapie-infetti(47). E' stata riportata una riduzione media del 42% (SD: 12 della infettività per EST totale del sangue infetto endogenamente. Gli autori hanno concluso che mentre la leucoriduzione è necessaria per rimuovere l'infettività TSE dal sangue associata ai globuli bianchi, da sola non è sufficiente a rimuovere tutta l'infettività TSE del sangue, essendo una parte sostanziale dell'infettività TSE non associata ai leucociti (47). Un ulteriore studio che ha seguito lo stesso protocollo, ha riportato una rimozione di infettività TSE del 72% mediante leucoriduzione (48).Sebbene l'infettività sia stata ridotta in entrambi gli studi, la leucoreduzione di per sé non è sufficiente ad eliminare completamente il rischio.(Parte tradotta dalla sezione 3.10)

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per quanto riguarda la MCJ variante e leucoriduzione dichiarano: "La leucoriduzione è nota rimuovere parte dell'infettività TSE da sangue infetto endogenamente e si pensa possa ridurre il rischio trasfusionale nei componenti labili del sangue senza abolirlo completamente. La leucoriduzione è già

ampiamente utilizzata in alcuni paesi, in gran parte per altri motivi. Purtroppo, studi recenti hanno trovato comunque una infettività endogena residua sostanziale nel plasma dopo la leucoriduzione con un filtro commerciale di sangue scrapie infetto di criceti.” (16).

In Europa l'EMA (European Medicines Agency) allo stato attuale non ha raccomandato l'adozione di una leucoriduzione universale sul plasma destinato al frazionamento rimanendo in attesa di ulteriori evidenze in quanto quelle ad oggi disponibili non dimostrano l'eliminazione del rischio (17).

In Gran Bretagna e Irlanda la leucoriduzione viene effettuata dal 1999. In Francia dal 1998 per i CE e dal 2001 per gli altri componenti labili e il plasma da frazionamento (15).

In Italia le raccomandazioni SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia) del 2008 relative all'uso appropriato degli emocomponenti e dei prodotti plasmaderivati, pongono l'indicazione alla leucodeplezione degli emocomponenti labili tra cui i CE per alcune indicazioni consolidate diverse dalla riduzione del rischio di trasmissione della MCJ variante .LaEuropean Directorate for the Quality of Medicines riporta l'applicazione della leucodeplezione universale in 13 / 29 degli Stati Membri (45%) (49). È in corso un processo di revisione e aggiornamento dei Decreti del 3 marzo 2005 che prevede, tra l'altro, l'introduzione della leucodeplezione sui concentrati eritrocitari, ai fini della prevenzione e riduzione delle maggiori reazioni indesiderate nei riceventi con l'obiettivo di raggiungere in tempi definiti l'applicazione omogenea della leucodeplezione universale.

## Messaggi chiave

(Tradotto,aggiornato e integrato da *Key messages 3.11*)

- Gli esperti concordano sul fatto che l'origine di MCJ variante è legata alla epidemia della BSE che si è verificata nel Regno Unito negli anni 1980 e 1990.
- Il Regno Unito ha avuto la più alta incidenza di malattia MCJ variante clinica, con 176 decessi registrati fino ad oggi. L'incidenza della malattia ha avuto un picco nel 2000 con 28 morti ed è andata diminuendo negli ultimi anni con 5 morti registrati nel 2011 nel Regno Unito.
- Tutti i casi clinici confermati di MCJ variante si sono verificati in individui con il genotipo MM al codone 129. Tuttavia, altri genotipi (MV e VV) hanno dimostrato di essere soggetti all'infezione, e di poterne essere portatori. Un caso di possibile MCJ

variante clinica si è verificato in un individuo che era eterozigote al codone 129, anche se non confermato in quanto l'esame autoptico non è stato eseguito.

- Il numero preciso di portatori sub-clinici di MCJ variante nella popolazione non è noto. Stime del Regno Unito indicano che la prevalenza di infezione subclinica potrebbe raggiungere 237 per milione (95% CI: 49-692). Tuttavia, vi è una notevole incertezza associata a questo risultato. Le stime di prevalenza variano a seconda del tessuto campionato e della tecnica analitica utilizzata. Nessuno studio di prevalenza è stato condotto in Irlanda o in Italia. È probabile però che questa prevalenza sia sostanzialmente inferiore a quella del Regno Unito.

## 5. Descrizione della tecnologia

Al fine ridurre il rischio di trasmissione del MCJ variante nei soggetti trasfusi sono stati sviluppati di recente filtri il cui obiettivo è ridurre o eliminare dai CE del donatore qualunque residuo di proteina prionica.

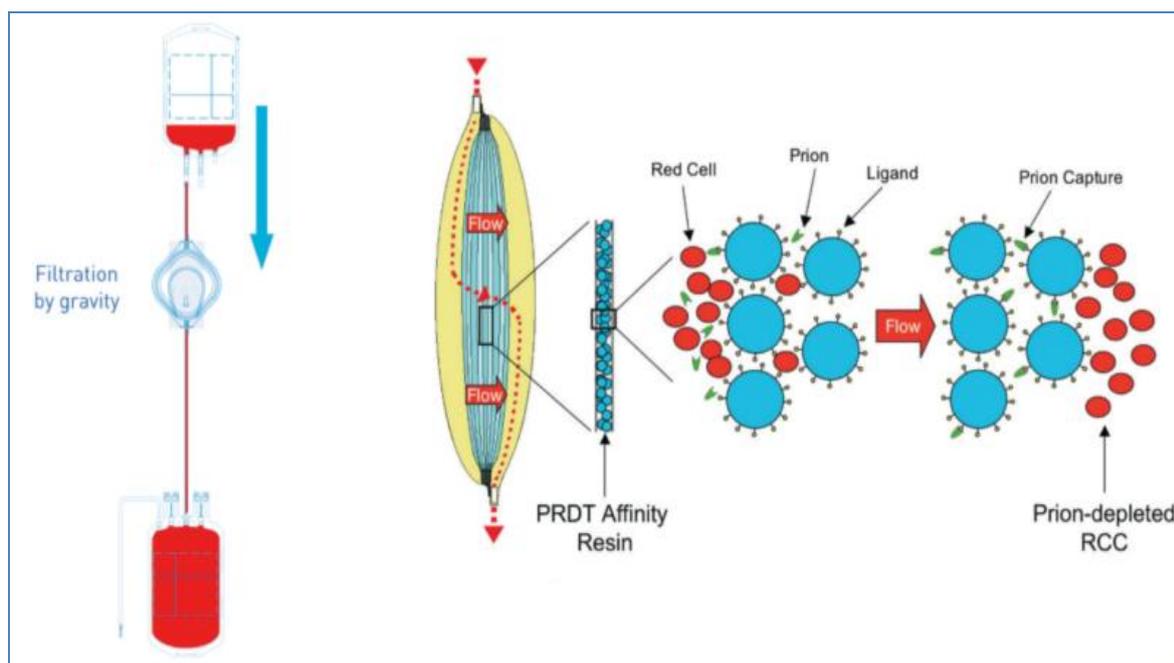
42

### Principio di funzionamento

I filtri sono costituiti da una resina imbevuta di una soluzione chiamata SAGM che garantisce la performance ottimale del filtro. Il processo di filtrazione avviene per gravità, il filtro è posto tra la sacca di CE ed una sacca di raccolta, che sarà successivamente utilizzata per la trasfusione (fig.1). Il sangue attraversa il filtro che assorbe selettivamente i prioni eventualmente contenuti nei CE leucodepleti e sospesi in una soluzione additiva o nel plasma

([http://www.prometicbiosciences.com/assets/files/prod\\_info/P-CaptR%20brochure.pdf](http://www.prometicbiosciences.com/assets/files/prod_info/P-CaptR%20brochure.pdf)).

**Figura 1 – Processo di filtrazione dei prioni\***



\*Fonte: ([http://www.prometicbiosciences.com/assets/files/prod\\_info/P-CaptR%20brochure.pdf](http://www.prometicbiosciences.com/assets/files/prod_info/P-CaptR%20brochure.pdf)).

Secondo quanto affermato dai produttori, i filtri sono in grado di ridurre le proteine prioniche eventualmente presenti nel sangue del donatore, aumentandone la sicurezza.

43

## **I produttori e gli aspetti regolatori**

Al momento, sul Repertorio dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute (RDM) (ultimo accesso 20.02.13) sono registrati due filtri per la rimozione dei prioni: il P-Capt™ (MacoPharma Ltd) ed il Leukotrap®Affinity Plus Prion, quest'ultimo è utilizzato in combinazione con il filtro Leucocyte Reduction Filter System (entrambi prodotti da PallMedical, divisione Pall Europe Ltd). Il sistema dei due filtri di PallMedical è anche identificato con il nome commerciale PRF2BE. Entrambi i filtri hanno ottenuto il *marchio CE*, ma non risultano avere l'approvazione da parte dell'FDA (Food and Drug Administration, USA).

Produttore /Distributore	Modello	Cod RDM	CND	Marchio CE	Approvazione FDA
MacoPharma Ltd	P-Capt™	107659/R	B02010201 - FILTRI PER LEUCORIDUZIONE DA LABORATORIO PER ERITROCITI	Si	No
PallMedical	PRF2BE	337303/R	B02010299 - FILTRI PER LEUCORIDUZIONE DA LABORATORIO - ALTRI	Risulta attualmente scaduto	No

Si è a conoscenza anche di un ulteriore filtro il cui nome commerciale è Sepacell®Pure Rc prodotto dalla Asahi Kasei che però non risulta iscritto al Repertorio dei Dispositivi Medici (RDM) e pertanto, al momento, non può essere commercializzato in Italia.

## 6. Uso corrente dei filtri

Ad oggi l'Inghilterra è l'unico paese Europeo che ha introdotto la filtrazione per i prioni delle unità di CE leucoridotte per le unità ad uso pediatrico (20). In Irlanda la decisione di non adottare i filtri è stata di tipo economico avendo calcolato un ICER di 2.600.000 euro per anno di vita guadagnato. Altri paesi quali Austria, Brasile, Canada, Danimarca, Finlandia, Norvegia e Stati Uniti considerano come fattori limitanti sia il costo sia l'assenza di casi endogeni di MCJ variante. La Francia rimane in attesa di una decisione (50).

La Cina ha adottato dal 2010 la filtrazione dei prioni dei CE provenienti da donatori Caucasicamente potenzialmente infetti (21).

## 7. Strategia di ricerca bibliografica inerente l'efficacia, la sicurezza e la valutazione economica

Si è proceduto ad aggiornare le ricerche bibliografiche fatte nel report "*HIQA: A health technology assessment of prion filtration of red cell concentrates to reduce the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission in Ireland*"

*Publication date: 26 gennaio 2011; Appendix 2-3*" come specificato di seguito.

In totale dalla ripetizione della ricerca sono emersi 122 articoli. 24 articoli sono stati ritenuti pertinenti e 16 sono stati ritenuti utili e utilizzati nel report.

## **Risultati**

Cochrane: doc 87

Medline:doc 40

Cochrane doc 2

Altri database EBSCO 0

Risultati (dopo deduplicazione): 122 documenti

## **Eligibility criteria**

Disegno di studio: studi comparativi, revisioni sistematiche, revisioni non sistematiche.

Lingua:English, French

Humans

Pubblicati dopo 01/10/2010 e fino al 01/04/2013 (l'aggiornamento è stato effettuato in due step, il primo fino ad Agosto 2012 e il secondo fino ad Aprile 2013)

## **Databases:**

Medline, Cochrane Library all databases, Embase,

Banche dati Cinahl e EBSCO Psychology and Behavioural Sciences (EBSCO)

Grey literature and websites:

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

[ISRCTN International Clinical Trials Registry Platform \(WHO\)](#)

[PLoS Hub for Clinical Trials](#)

[Current Controlled Trials –](#)

[Eudra CT](#)

[Trip Database](#) ,

Google Scholar,

NHS Evidence,

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures,

Technologies in Health (CADTH):

Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA),

Centre for Reviews and Dissemination, University of York

Health Canada

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

Medical Services Advisory Committee (MSAC):

National Centre for Biotechnology Information (NCBI).

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA)

National Horizon Scanning Centre

National Institute for Health and Clinical Excellence NICE

## Strategia di ricerca

### MEDLINE/PUBMED E COCHRANE LIBRARY

Creutzfeldt-Jakob Syndrome <b>(MESH all terms)</b>	AND	Blood <b>MESH all terms)</b>	AND	(Filtration
OR ( "Variant CreutzfeldtJakob Disease"		(Blood		OR P-Capt
OR " New Variant CreutzfeldtJakob Disease"		OR Transfusion		OR Leukotrap
OR V-CJD		OR Erythrocyte		OR pall
OR Vcjd		OR "Red Blood orpuscles"		OR
OR Prion		OR Red Blood Cell		MacoPharma
OR "Transmissible Spongiform Encephalopathies"		OR RBCC		OR Filter
OR TSE		OR leukodepletion		OR affinity ligand resin
OR PrPres		OR leucocyte		OR remove
OR PrP		OR leukocyte		OR removal
OR PrPSc)/ <b>all Fields</b>		OR leucoreduction		OR reduce
		OR RBC)/ <b>all Fields</b>		OR reduction) <b>/all Fields</b>

46

### EMBASE

CreutzfeldtJakob disease <b>(EMTREE term)</b>	AND	(Blood	AND	(Filtration
OR		OR Transfusion		OR P-Capt
("Creutzfeldt-Jakob Syndrome"		OR Erythrocyte		OR Leukotrap
OR"Variant CreutzfeldtJakob Disease"		OR "Red Blood orpuscles"		OR pall
OR " New Variant CreutzfeldtJakob Disease"		OR Red Blood Cell		OR
OR V-CJD		OR RBCC		MacoPharma
OR Vcjd		OR leukodepletion		OR Filter
OR Prion		OR leucocyte		OR affinity ligand resin
OR "Transmissible Spongiform Encephalopathies"		OR leukocyte		OR remove
OR TSE OR PrPres		OR leucoreduction		OR removal
OR PrP OR PrPSc)/ <b>Exp</b>		OR RBC) / <b>exp</b>		OR reduce
				OR reduction)/ <b>exp</b>

## 8. Test di efficacia dei filtri

(Traduzione della *sezione 4.3*)

In assenza di un test di screening specifico per individuare la presenza di prioni infettanti nel sangue donato, la determinazione dell'efficacia di rimozione dei filtri si basa su studi esogeni ed endogeni in modelli animali sperimentali. La misura di efficacia è rappresentata dalla riduzione di infezione su una scala logaritmica "log". Ad una riduzione di 1-log corrisponde una riduzione del 90% del carico infettivo, a una riduzione di 2-log corrisponde una riduzione del 99% e ad una riduzione di 3 log corrisponde un carico infettivo ridotto del 99,9%. Per testare l'efficacia dei filtri gli studi esogeni utilizzano un omogenato cerebrale (10% peso/volume) di criceti infetti da scrapie con ceppo 263K (studi 'brain-spike') (13). L'omogenato di cervello è inoculato successivamente nel concentrato eritrocitario (CE) umano in modo da conferire al sangue livelli molto alti di infettività. I campioni di sangue infetto vengono analizzati prima e dopo la filtrazione dei prioni a diluizioni per multipli di 10 utilizzando test biologici di infettività e immunologici (Western blot) per rilevare la proteina prionica anomala. I test biologici comportano l'iniezione intracranica nei criceti di un campione di 0,04-0,08 ml per trovare la diluizione massima alla quale l'infezione si verifica. I risultati sono generalmente basati sulla diluizione alla quale la metà degli animali di prova risultano infettati espressa come ID50 unità/ml (dose infettante il 50% degli animali inoculati) (52). La correlazione di studi in modelli animali con inoculato con omogenato di cervello con l'infettività del sangue umano è però incerta (14). Gli agenti della EST derivata dal tessuto cerebrale non si distribuiscono nello stesso modo della TSE endogena e pertanto, non può fornire un modello che rappresenti accuratamente la distribuzione di un agente prionico presente naturalmente (53).

Differenti agenti di EST possono anche differire in termini di proprietà fisico-chimiche, ed è stato suggerito che la trasmissione della scrapie 263K può non riflettere adeguatamente la trasmissione del morbo MCJ variante nell'uomo. Un secondo agente EST, "ceppo di BSE adattato al topo" BSE (BSE-301V), è stato proposto come modello più adatto ad esaminare la trasmissione della MCJ variante tra gli esseri umani (22). Questo agente è stato incluso in studi indipendenti effettuati dalla HealthProtection Agency (HPA) nel Regno Unito.

Studi di efficacia dei filtri hanno anche valutato l'impatto di diverse tecniche per la preparazione degli omogenati di cervello, poichè anche questi fattori possono influire sui risultati. In particolare, l'effetto di diversi livelli di centrifugazione per preparare l'omogenato è stato esaminato come parte della valutazione di efficacia del filtro.

Studi endogeni sono stati sviluppati per valutare il livello di riduzione dei prioni che può essere ottenuto utilizzando il sangue periferico di criceti infetti da scrapie 263K. Il sangue intero è raccolto da animali infetti e lavorato in una singola unità di concentrato eritrocitario (CE) in conformità con la prassi standard per la produzione di CE umani. Campioni di questa unità pre- e post-filtrazione sono testati per infettività mediante inoculazione di CE in criceti sani e osservazione degli animali nel corso del tempo. A causa della bassa infettività di base dei campioni di sangue intero (che è probabile essere più rilevante per i CE umani che nello spike di cervello), la quantificazione della rimozione dei prioni è generalmente limitata a poco più di un 1-log di riduzione di infettività (3).

Per quanto riguarda i test non indipendenti di efficacia per il filtro P-Capt™ con studi endogeni ed esogeni su animali si rimanda alla tabella 4.1 del report HTA originale. Mentre per gli studi di efficacia sulla precedente versione del filtro PRF2BE si rimanda alla tabella 4.2 del report originale.

### La validazione indipendente degli studi di efficacia

La finalità della validazione indipendente è di replicare gli studi in vitro che hanno permesso la "certificazione CE" mediante l'uso del prodotto finale commercialmente disponibile.

La Health Protection Agency (HPA) insieme al IBTS (Irish Blood Transfusion Service) hanno condotto il test di validazione per il filtro P-Capt™ mediante due studi (22;54) esogeni utilizzando cervello spiked di criceti inoculati con scrapie e BSE-301V spiked nel concentrato eritrocitario i cui risultati sono nella tabella 4.

**Tabella 4** Riduzione dell'infettività di agenti EST stimata in base a saggi biologici esogeni con spike di cervello per il filtro P-Capt™ .

TSE spiking agent	Mean log reduction in infectivity (ID50/ml)	Estimated infectious units removed/unit LR RCC
Crude 263K	1.3 (0.3-1.5)	9.00 x 10 <sup>8</sup>
Sonic 263 K	0.3 (0.0-1.0)	5.95 x 10 <sup>5</sup>
BSE 301V	2.1 (1.4-2.4)	1.18 x 10 <sup>9</sup>

BSE – Bovine spongiform encephalopathy; LR - leucoreduced; RCC – Red cell concentrate; TSE – Trasmissible spongiform Encephalopathies.

Questi risultati suggeriscono che l'efficacia del filtro nel ridurre l'infettività sembra dipendere dall'agente TSE utilizzato e dal metodo di preparazione dello "spike di cervello". I risultati differivano tra i singoli lotti di filtro con una clearance del prione infettivo trascurabile in due dei nove test. I risultati della valutazione della HPA differiscono notevolmente dai dati pubblicati dai produttori. In particolare, il risultato del test sull'omogenato di spike di cervello 263K sonicato (0,3-log di riduzione, range tra 0.0 e 1.0) differisce da quello pubblicato di 3 a 4 log di riduzione riportato dai produttori (24). Una spiegazione di tali discrepanze comprende la variabilità del potenziale dei filtri, del sangue utilizzato per i test di filtrazione e della accessibilità dei prioni nei preparati spike. La tabella 4 illustra anche la stima del numero di unità infettanti di agenti EST che sarebbero state rimosse sulla base delle riduzioni medie di log in infettività.

Il significato di questi risultati e la ragione della discrepanza tra i risultati di questo studio indipendente e quello dei produttori di filtri è incerta. I test di questi studi soddisfano le specifiche raccomandate dal produttore del filtro. Il fallimento del filtro nel rimuovere una quantità significativa di materiale prionico in due dei nove test (un test su omogenato 263K l'altro su 263K grezzo) continua a destare preoccupazione, in particolare se queste eccezioni imitano il modello di trasmissione della MCJ variante attraverso il sangue donato nell'uomo.

La HPA ha inoltre avviato studi endogeni per valutare l'efficacia del filtro P-Capt™ su modelli animali di criceto 263K infetto da scrapie e di pecora infetta da BSE. I risultati ancora non sono disponibili.

Per quanto riguarda gli studi di efficacia indipendenti sul filtro PRF2BE in Francia, a cura della EFS (Etablissement Français du Sang), è stato completato uno studio endogeno sulla infettività usando pecore scrapie-infette. I risultati di tale studio hanno dimostrato che il trattamento dei CE sia con la sola leucodeplezione (LD) che con la filtrazione combinata leucodeplezione/filtrazione per i prioni (LD/PR) non garantisce una protezione assoluta dall'infezione pur mitigandone fortemente la trasmissibilità per via ematica. Anche se questo studio è limitato dalla numerosità dei campioni (5 riceventi per ognuno dei due filtri) e ulteriori esperimenti sarebbero necessari per valutare statisticamente il potenziale beneficio del filtro combinato LD/PR gli autori concludono che la leuco-deplezione mitiga fortemente le trasmissioni di MCJ variante dovute da emotrasfusione e che sarebbe estremamente importante determinare se l'ulteriore effetto benefico del filtro combinato LD/PR sia dovuto

alla sua capacità di raggiungere un livello superiore di leucoriduzione (numero finale di leucociti in unità RBC) rispetto a quello ottenuto dalla normale LD (23).

### **Rilevanza degli studi di efficacia in modelli animali per la trasmissione di MCJ variante nell'uomo.**

(Tradotto dalla sezione 4.7)

La capacità dei filtri per i prioni di ridurre l'infettività varia a seconda del ceppo di TSE e del metodo di preparazione del campione di spike di cervello e tra studi pubblicati dai produttori e quelli di validazioni indipendenti. I risultati dei modelli animali devono essere interpretati nel contesto della capacità dei filtri di rimuovere la proteina prionica da unità di CE umane EST-infette.

Gli studi di infettività esogena testano questi filtri con livelli di infettività per EST più di  $2 \times 10^6$  volte superiore a quella che ci si aspetta da una unità di CE umana EST-infetta (24). Essendo i filtri per i prioni basati su matrici di affinità con una capacità fissa di legare, è possibile che possano non legare tutta l'infettività dei campioni inoculati con spike, ma che abbiano sufficiente capacità di legare tutta le unità infettive di CE umane EST-infette. Il numero stimato di unità infettive EST che si trovano in una unità di CE leucoridotta da un donatore con infezione subclinica da MCJ variante è dell'ordine di 100-200 ID(3). Come illustrato nella tabella 4, il filtro ha la capacità di rimuovere un numero di unità infettanti di gran lunga superiore a questo, anche se qualche incertezza rimane, essendoci stata una riduzione media di infettività più bassa nei risultati ottenuti per i centrifugati spike di scrapie 263K.

Nello studio esogeno di Gregoriet al. con spike di cervello, una piccola frazione di infettività del cervello (1 su 10.000 dosi infettanti) non poteva essere rimossa dalla resina del filtro (24). Per valutare la rilevanza di questo fenomeno e la rilevanza in generale degli studi con spike derivati da cervello infetto rispetto alla situazione clinica, vengono utilizzati studi endogeni con sangue periferico scrapie-infetto leucoridotto. Secondo lo studio endogeno dei produttori sul filtro P-Capt™ l'infettività da sangue intero leucoridotto è stata ridotta di oltre 1.22log di 10 ID fino al di sotto del limite di rilevazione del test (0.2ID/ml) e nessun animale ha sviluppato la malattia nell'arco di 540 giorni.

### **Messaggi chiave**

- Sono stati individuati due tipi di filtri per la rimozione di prioni uno marchiato CE e l'altro con marchio scaduto.

- La marcatura CE dei dispositivi è limitata alla dimostrazione di biocompatibilità. Né l'efficacia del dispositivo in termini di prodotto finale (ad esempio, ridotta infettività del sangue umano filtrato) né la sicurezza clinica di questo prodotto è considerata come parte del processo di marcatura CE. (Tradotto dalla *sezione 4.8*)
- Gli studi di questi dispositivi per valutare la loro efficacia si basano su tessuti di cervello animali (brain-spiking o studi esogeni) e sul sangue periferico di modelli animali (studi endogeni). La rilevanza di questi per il sangue umano infetto da MCJ variante è incerta. (Tradotto dalla *sezione 4.8*)
- I risultati di studi esogeni ed endogeni di validazione indipendente non garantiscono, nonostante l'alta efficacia, una rimozione totale dell'infettività da sangue infetto da TSE.
- Ad ogni modo se i filtri vengono usati in concomitanza con la leucoriduzione e con le altre strategie di riduzione del rischio, le attuali dimostrazioni suggeriscono che dal sangue vengano rimosse quasi tutte le possibilità di rischio residuo con l'indicazione che possano restare 1:10.000 particelle infette nel prodotto filtrato (24). (Tradotto dalla *sezione 4.8*)

## 9. Sicurezza dei filtri prionici

(Tradotto e aggiornato dalla *sezione 5*)

La valutazione della sicurezza inerente i filtri per i prioni deve considerare la possibile alterazione o riduzione delle qualità del CE filtrato con conseguenze negative per la trasfusione. I punti da valutare inerenti la qualità e sicurezza dei CE filtrati per i prioni includono:

- una potenziale alterazione della qualità del CE a causa del processo di fissaggio degli emocomponenti nel filtro o di modificazioni nella composizione del CE come risultato del passaggio nel filtro.
- la possibilità che il CE filtrato possa indurre la formazione di nuovi antigeni (neoantigeni) clinicamente significativi per il ricevente, inducendo eventi avversi (52).

Gli studi in-vitro valutano l'effetto della filtrazione dei prioni al livello dei globuli rossi.

Gli studi in vivo hanno lo scopo di monitorare lo sviluppo di nuovi anticorpi, nonché il verificarsi di eventi avversi in pazienti che ricevono trasfusioni o CE che sono stati filtrati per i prioni.

#### Studi in vivo P-Capt™

Lo studio in-vivo indipendente condotto da UK Blood Transfusion Services (UKBTS), ha valutato la sicurezza clinica di globuli rossi filtrati con il filtro per i prioni "marchiato CE" (P-Capt™). I pazienti sono stati reclutati da 9 ospedali inglesi e assegnati in modo non-randomizzato all'open trial per valutare lo sviluppo di anticorpi verso i globuli rossi nei CE, filtrati e non, a 8 settimane e a sei mesi post-trasfusione. 917 CE filtrati e 1336 non filtrati sono stati infusi rispettivamente in 299 e 291 pazienti. In ciascuno dei due gruppi è stata osservata un'alloimmunizzazione del 4,4% con l'individuazione di 26 nuovi anticorpi verso i globuli rossi senza alcuna differenza significativa attribuibile al trattamento (sangue filtrato o no) o al numero di unità trasfuse. Non sono stati identificati anticorpi pan-reattivi o specifici per il CE filtrato per i prioni. Nessuna differenza per quanto riguarda le reazioni alle trasfusioni o nuovi eventi avversi chiaramente attribuibili ai CE filtrati per i prioni. Inoltre i valori medi di Hb nelle unità di CE filtrate per i prioni sono risultati essere comunque entro i limiti delle specificazioni richieste. Gli autori concludono pertanto che i filtri per i prioni non producono reazioni indesiderate in numero maggiore rispetto ai CE non filtrati. Questi risultati richiedono una conferma su una popolazione di pazienti trasfusi più ampia (25).

52

Le università di Cincinnati e Michigan con anche i fondi della ProMetic Life Science e Macopharma hanno condotto il seguente studio in vivo:

- Studio su due gruppi (gruppo 1: 33 pazienti di cui 29 arruolati, gruppo 2: 16 pazienti di cui 14 arruolati) indipendenti randomizzati open-label. Le sacche di RBC leucoridotte sono state assegnate in modo randomizzato al filtro P-Capt. Le unità di RBC sono state analizzate per le seguenti variabili: recovery in vivo h24, emolisi, variabili metaboliche, espressione di antigeni del gruppo sanguigno, formazione di neo antigeni e sicurezza dopo infusione autologa. Le unità di sangue P-Capt filtrate e non, conservate o in plasma o in SAGM (soluzione salina con adenina, glucosio e mannitolo), sono state assegnate in modo randomizzato a 28 e a 42 giorni di stoccaggio. 13/14 pazienti ricevuti unità di sangue P-Capt filtrate hanno avuto un 75% o più di RBC recovery h24 dopo 42 giorni di stoccaggio, con una emolisi media di meno dello 0,6%. Non si sono verificati nè perdita di espressione di antigeni dei globuli rossi nè formazione di neo antigeni. In entrambi i gruppi la conta leucocitaria

è stata meno di  $1 \times 10^6$ /unità dopo leucofiltrazione. La filtrazione P-Capt ha permesso un'ulteriore leuconizzazione maggiore di 0.8 log. Non si sono verificati eventi avversi seri o inaspettati dopo infusione con unità di RBC P-Capt filtrate. Gli autori concludono che le unità di CE P-Capt filtrate e stoccate mostrano di avere una viabilità accettabile senza indurre la formazione di evidenti neoantigeni, di risposte immunogeniche o eventi avversi dopo infusione dell'intera unità. La modesta riduzione del contenuto totale di emoglobina dell'unità e il tempo addizionale per la filtrazione sono nei limiti accettabili per l'implementazione (51).

### Studi in vitro P-Capt™

(Tradotto e aggiornato dalla sezione 5.4)

Uno studio del 2008 condotto dall'IBTS riporta la valutazione in vitro di CE leucodeplete filtrate con il filtro P-Capt™. Trentasei unità di CE leuconizzate in SAGM sono stati preparati in condizioni standard con processo bottom and up (BAT). Ventiquattro unità sono state filtrate per i prioni e 12 unità sono state usate come controllo; il 50% di queste unità sono state successivamente irradiate al giorno 14 (55). La qualità del sangue è stata valutata a sette giorni di intervallo fino al 35° giorno. È stata registrata una riduzione significativa dei livelli di emoglobina (Hb) per le unità filtrate per i prioni, con una riduzione media di circa 9g Hb / unità, pari ad una perdita del 22,5% di emoglobina. Tale riduzione è stata attribuita alla ritenzione di globuli rossi nello spazio morto del filtro stesso. Come conseguenza, la concentrazione di emoglobina di alcune unità filtrate era inferiore a quella specificata di 40g Hb / unità. Come previsto, i livelli di emolisi erano aumentati in base alla durata di conservazione ed erano più alti per le unità irradiate rispetto a quelle non irradiate. Un aumento significativo di emolisi si è verificato per le unità filtrate rispetto a quelle di controllo non filtrate. Mentre le unità non irradiate rimanevano entro le specifiche tecniche europee per l'emolisi (<0,8%) al 28 ° giorno, e fino al giorno 35, due delle unità filtrate e irradiate avevano livelli di emolisi superiori a questo limite entro la fine del periodo di conservazione (55). L'efficacia dei singoli filtri per la rimozione dei prioni non può essere misurata direttamente come parte del processo di convalida o durante il processo di monitoraggio di routine. È stato quindi suggerito l'uso di fattori della coagulazione II e IX come possibili misure di controllo di processo per la filtrazione di prioni in quanto questi si legano alla resina del filtro tramite un processo parallelo, ma distinto. In questo studio la riduzione dei livelli di protrombina nei campioni filtrati è stata di 41,6-fold (55).

Wiltshire et al. hanno condotto uno studio in vitro per il NHS Blood and Transplant Service sull'impatto della filtrazione dei prioni sugli antigeni dei gruppi sanguigni e dell'uso operativo dei filtri per i prioni (56). In questo studio 272 unità di CE leucodeplete processate in condizioni standard secondo entrambi i metodi BAT e TAT (top and top) sono state filtrate con il filtro P-Capt™. La filtrazione ha comportato una riduzione dal 6 al 9% dell'ematocrito e una perdita media da 7 a 8 g di emoglobina per unità filtrata. In questo studio, il 58% delle unità BAT e il 99% delle unità TAT conteneva più di 40 g di emoglobina dopo la filtrazione. Gli autori sottolineano che le specifiche riguardanti il contenuto minimo di emoglobina del CE filtrato per i prioni dovrebbero prevedere una riduzione da 40 a 36 g affinché il 75% delle unità BAT possa essere conforme alle misure di controllo di processo. Gli autori hanno stimato che talune coorti di pazienti trasfusione-dipendenti possano aver bisogno di unità di globuli rossi addizionali per compensare il contenuto di emoglobina unitario inferiore. Le stime variano da 1-2 esposizioni a donazioni in più all'anno per neonati e bambini piccoli, fino a quattro-cinque esposizioni a donazioni aggiuntive all'anno per adulti e bambini più grandi.

La filtrazione è stata associata ad un aumento significativo di emolisi. L'emolisi è stata rilevata immediatamente dopo la filtrazione, era significativamente più alta nelle unità processate secondo il metodo BAT e aumentava con la durata di stoccaggio. Tuttavia, più del 75% delle unità filtrate presentava un'emolisi inferiore a 0,8% (56). La protrombina è stata usata come misura di processo per il controllo di integrità del filtro e la sua rimozione mediana per le unità processate TAT e BAT è stata rispettivamente del 95,8% e del 98,5%. Non sono stati osservati cambiamenti immunologici di rilevanza clinica sulla membrana dei globuli rossi dopo la filtrazione (56). Il tempo di filtrazione mediano è stato tra 55 e 60 minuti. Le perdite di processo da filtrazioni inefficaci o incomplete sono state il 5,9%. In base a questo risultato i costruttori hanno apportato delle modifiche ai tubi in uscita per migliorare il drenaggio. Questa nuova configurazione è stata successivamente testata dal Servizio Trasfusionale Nazionale scozzese su 125 unità BAT. Non sono state osservate ostruzioni del tubo in uscita, il tempo di filtrazione medio si è ridotto a 37,5 minuti e la perdita di emoglobina è stata ridotta da una media di 7-8 g per unità, a 6-7 g per unità (56).

#### Studi in vivo PRF2BE

Uno studio autologo condotto in collaborazione con la Pall Medical ha esaminato la percentuale di *recovery* 24h dei globuli rossi filtrati e non i cui risultati non hanno evidenziato differenze significative (rispettivamente 83,8% e 86,1% a 35 giorni) (26).

## Studi in vitro PRF2BE

Analogamente allo studio in vivo di cui sopra condotto in collaborazione con la Pall Medical, è stato anche effettuato uno studio in vitro analizzando la qualità dei globuli rossi trattati in condizioni di routine e filtrato utilizzando il sistema filtro PRF2BE su un totale di 40 unità (20 Test e 20 controlli). Le unità filtrate del gruppo lavorato secondo il processo BAT (Bottom and TOP) hanno riportato una riduzione statisticamente significativa dei valori di emoglobina e di volume rispetto alle unità di controllo mentre non è stata trovata alcuna differenza nei livelli di emolisi (26).

La *Direttiva europea 2004/33/CE (82)* definisce gli standard per la qualità e la sicurezza del sangue e degli emocomponenti con la frequenza di campionamento per tutte le misurazioni, utilizzando metodi statistici di controllo di processo. Gli eritrociti che sono stati leucoridotti e conservati in soluzione additiva dovrebbero:

- avere un volume sufficiente per mantenere i livelli di emoglobina ed emolisi secondo le specifiche per tutta la durata di stoccaggio
- avere un contenuto di emoglobina non inferiore a 40 g per unità
- avere un livello di emolisi inferiore 0,8% della massa dei globuli rossi alla fine del periodo di conservazione (per l'aumento dell'emolisi nel tempo, le misure di controllo specificano il livello massimo consentito a fine vita del prodotto)
- avere una conta leucocitaria inferiore a  $1 \times 10^6$  per unità.

55

## Messaggi chiave

(Tradotto e aggiornato dai *Keymessages* sezione 5)

- L'uso di un filtro per i prioni altera la qualità di CE leucoridotti.
- I livelli di emoglobina post-filtrazione sono ridotti in media da 8 a 9 g per unità, o fino al 20%. Questo sembra essere più comune nelle unità processate con metodo BAT.
- Un aumento dell'emolisi è stato riportato postfiltrazione per i prioni. Questo sembra essere più comune nelle unità processate con metodo BAT.

- Le unità filtrate per i prioni potrebbero non riuscire a soddisfare le specifiche esistenti per i CE leucoridotti a causa di modificazioni dei livelli di emoglobina ed emolisi indotti dalla filtrazione. Sarebbe pertanto necessaria una nuova specifica per le unità di CE prioni filtrate, leucodeplete in soluzione additiva.
- La riduzione del contenuto di emoglobina può avere significato clinico per i destinatari di trasfusioni. In particolare, una serie di pazienti trasfusione-dipendenti potrebbero avere bisogno di ulteriori unità di CE per compensare il minore contenuto di emoglobina per unità filtrata.
- I dati del trial clinico aperto e non randomizzato su adulti non hanno evidenziato alterazioni immunologiche o eventi avversi aggiuntivi connessi con la trasfusione di globuli rossi concentrati leucoridotti filtrati con il filtroP-Capt™. Inoltre i valori medi di Hb sono risultati essere comunque entro i limiti delle specifiche richieste anche per le unità di CE filtrate. Questi dati suggeriscono che i filtri per i prioni non alterano la qualità complessiva delle trasfusioni eritrocitarie;
- I dati degli studi clinici per il sistema filtro PRF2BE sono limitati ad uno studio autologo che valuta il recupero a 24 h dei globuli rossi radiomarcanti filtrati e non. I risultati non hanno evidenziato differenze significative (rispettivamente 83,8% e 86,1% a 35 giorni) (91).
- Non ci sono studi clinici che utilizzano CE filtrati per i prioni condotti nei bambini, ma ciò sarebbe necessario prima dell'adozione dei filtri in questa coorte.

## 10. Valutazione Economica

### *Premessa alla valutazione economica*

Abbiamo deciso di chiedere l'adattamento dell'analisi economica del report originale direttamente al responsabile dell'analisi economica dell'HTA report irlandese, essendo entrambi i sistemi sanitari pubblici e assimilabili in parte dal punto di vista organizzativo. Laddove possibile abbiamo fornito i dati necessari e i costi italiani grazie alla collaborazione del CNS (Centro Nazionale Sangue) e ricerche sviluppate ad hoc. Per i salari dei dirigenti medico e biologo sono stati presi come riferimento indicativo le retribuzioni annue lorde comprensive di tutte le componenti costituenti (Tabellare, Posizione unificata e variabile, Risultato e Altro) (ASL Torino e Ferrara). Per i costi non rilevabili è stato applicato il principio della parità del potere d'acquisto PPP (pari a 1.09 basato su dati OECD) sui costi irlandesi aggiornati al 2012 tenendo conto dei diversi regimi di tassazione.

Di seguito una traduzione in lingua italiana dell'analisi economica originale (lingua inglese), riportata in originale nell'Allegato 1.

### **Tipo di valutazione economica**

Non essendoci studi pubblicati sulla qualità della vita per la MCJ variante non è stato possibile effettuare un'analisi costo-utilità, ma si è proceduto ad un'analisi costo-efficacia.

### **Prospettiva dello studio**

Nel valutare i costi, la prospettiva adottata è quella di un sistema sanitario pubblico. Solo i costi sanitari diretti (ad es. costi sanitari fissi e variabili associati all'erogazione da parte del servizio sanitario escludendo i costi indiretti come la diminuzione della produttività dovuta alla malattia o alla morte) associati alla filtrazione dei prioni sono stati inclusi nella valutazione.

### **Comparatore**

Il comparatore preso in considerazione è la pratica corrente che incorpora le misure di riduzione del rischio quali i criteri di esclusione dei donatori e la leucoriduzione universale.

57

### **Orizzonte temporale dell'analisi economica**

E' stato utilizzato un orizzonte temporale di 10 anni per misurare i costi e l'esposizione a CE da donatori affetti da MCJ variante. I benefici sanitari sono stati misurati fino alla piena aspettativa di vita per i riceventi infettati. Pertanto l'analisi include tutti i riceventi di CE previsti nell'arco di 10 anni. Gli anni di vita guadagnati non sono stati ridotti ad un periodo di 10 anni, ma fino al punto di aspettativa naturale di vita.

### **Descrizione del modello economico**

L'analisi economica è stata condotta usando un modello sviluppato indipendentemente dall'HIQA (Health Information and Quality Authority) in Irlanda, che è basato su un modello del Dipartimento di Salute Inglese (UK Department of Health) usato per la stima della costo-efficacia della filtrazione per i prioni dei CE (RCC) in Inghilterra. Questo modello è stato adattato alla realtà italiana e, laddove possibile, popolato con dati specifici per l'Italia. Il

modello Irlandese è un modello probabilistico che permette di incorporare le relative incertezze intorno alle stime di parametri. E' stato necessario utilizzare un range dei dati dei parametri (inputs) in modo da sviluppare questo approccio e fornire una stima dei probabili outcomes e costi in Italia.

### **Modello di trasmissione**

Questa componente del modello è stata costruita in modo da simulare il processo reale della donazione, lavorazione e trasfusione del sangue e della sopravvivenza post-trasfusionale. I parametri presi in considerazione nel modello includono:

- la prevalenza di MCJ variante pre-clinica nella popolazione di donatori
- la probabilità che l'infettività sia rimossa dalla lavorazione dei CE (per es. leucoriduzione e filtrazione per i prioni)
- la suscettibilità dei riceventi ad essere infettati e
- se i riceventi sopravvivono abbastanza dopo la trasfusione per sviluppare MCJ variante clinicamente evidente.

58

---

Il modello probabilistico usa la simulazione per permettere ai parametri principali di variare entro range definiti consentendo l'inclusione dell'incertezza nel modello. Questo fattore è particolarmente importante in quanto, essendo la MCJ variante una patologia rara e avendo dati limitati sulle sue caratteristiche, esiste un'incertezza sostanziale inerente un numero di parametri del modello.

### **Struttura del modello di trasmissione**

Il modello di trasmissione è stato sviluppato usando la micro-simulazione e un modello stocastico. I parametri chiave vengono fatti variare all'interno di distribuzioni definite, in modo che gli output possano includere sia una stima puntuale che un intervallo di confidenza per la stima di casi futuri e degli anni di vita guadagnati. Le stime puntuali riportate in Tabella 5 sono valori mediani accompagnati dai 2.5th e 97.5th percentili (come intervalli di confidenza). Il modello è stato sviluppato ed eseguito usando il pacchetto statistico open source R. (<http://www.r-project.org/>)

**Tabella 5 Stima puntuale, intervallo e distribuzione dei parametri**

Parametro	Distribuzione	Mediana (95% range)
Prevalenza nazionale di MCJ variante (casi pre-clinici)	Beta	151 (34 - 409)
Suscettibilità di sviluppare MCJ variante (%) clinica	Beta	10.0 (8.8 – 11.1)
Donazioni per donatore infetto (unità per anno)	Sampled	1 (1 – 4)
Percentuale di unità usate (%)	Beta	89 (86 - 92)
Infettività di sangue infetto da MCJ variante (ID/ml)	Gamma	9.9 (0.7 – 31.6)
Plasma Residuo (ml) - TAT	Normal	20.3 (13.6 – 26.2)
- BAT	Normal	9.2 (4.9 – 13.5)
Infettività rimossa dalla leucoriduzione (%)	Beta	50.0 (32.5 – 67.5)
Incubazione (anni) - MM omozigote	Normal	7.6 (5.6 – 9.6)
- non-MM omozigote	Beta	21.2 (16.5 – 29.1)
Percentuale popolazione MM- omozigote	Beta	39.2 (34.5 – 44.0)
Probabilità di dosi infette dopo filtrazione prioni	Beta	0.00007 (0.000003 – 0.00037)
Percentuale unità processate con BAT (%)	Uniform	50 (0 – 100)
Tasso di sconto (%)	-	3

### Voci di costo del modello di costo-efficacia

I dati di costo nelle voci di costo del modello di costo-efficacia sono usati come base per l'analisi di impatto sul budget.

I costi utilizzati nel modello di costo-efficacia si riferiscono ai costi incrementali della filtrazione per i prioni, ovvero, costi aggiuntivi oltre i costi operativi correnti, o di base. Sono stati inclusi i risparmi di costo relativi alla riduzione dei consumi di risorse esistenti, laddove appropriato. Nei costi considerati per la stima di costo unitario marginale per l'intervento sono stati inclusi i costi di approvvigionamento, lavorazione, stoccaggio e distribuzione di RCC filtrati per i prioni.

Studi indipendenti soddisfacenti sulla sicurezza ed efficacia devono essere disponibili per il filtro dei prioni per essere considerati per l'adozione. Non essendoci studi indipendenti sulla sicurezza ed efficacia per il filtro PRF2BE, si assume che non possa essere adottato fino al completamento dei suddetti studi. Abbiamo assunto che tali studi saranno disponibili in 3-4 anni e che il sistema di filtraggio PRF2BE possa essere adottato dopo tale data.

I risultati sono riportati nella Tabella 6.

**Tabella 6. Stima dei costi (senza IVA) per la filtrazione dei prioni universale utilizzando il filtro Macopharma P-Capt™ o Pall PRF2BE**

Item	Filtro P-Capt™	PRF2BE	Fonte
<b>Unità CostoFiltro</b>			
Costo per un unità di filtro*	€62.47 - €73.83	€29.85 - €58.23	HIQA
<b>Costi aggiuntivi dei consumabili per unità</b>			
Fattore IX test	€0.07	€0.07	HIQA
Wafers	€3.10	€3.10	HIQA
Waste bins	€0.14	-	HIQA
Incenerimento	€0.30	-	HIQA
Sistema classico a 3 sacche per la raccolta del sangue (no filtro)	-	€7.89	HIQA
Sistema corrente di sacche e filtro per la leucoriduzione	-	-€10.02**	HIQA
<b>Costi annual staff</b>			
Tecnico di laboratorio	€44,000	€44,000	Agenas
Dirigente medico	€80,000	€80,000	Agenas
<b>Altri costi diretti</b>			
Costo di processo per unità (esclusa la filtrazione prioni)	€153.00	€153.00	CNS
Costo aggiuntivo per unità di plasma leucoridotto **	-	€31.67	HIQA
Costi iniziali di validazione	-	€8,522	HIQA

\* Il costo del filtro dipende dal volume di filtri acquistato \*\* Costo medio basato sul sistema filtro per la leucoriduzione esistente.

## Analisi di impatto sul budget

L'analisi di impatto sul budget è stata condotta dal punto di vista di un sistema sanitario pubblico e di assistenza sociale e riporta i costi per ogni anno in cui si manifestano. In questo caso per un orizzonte temporale di cinque anni invece di quella di 10 anni richiesta dall'analisi economica.

I dati per l'analisi di impatto sul budget sono gli stessi usati per l'analisi di costo-efficacia con la differenza che i costi sono comprensivi di IVA, e nessuno sconto è stato applicato. Tutte le voci di costo sono soggette ad IVA del 21% ad esclusione del costo per unità di CE processata, che è classificata come esente da IVA.

I risultati sono riportati come costo annuale per l'implementazione della filtrazione dei prioni universale. L'analisi prende in considerazione i cambiamenti in proiezione della domanda di CE dovuta al variare del numero della popolazione italiana.

La filtrazione dei prioni rappresenta uno step aggiuntivo alla normale lavorazione dei CE. I due filtri presi in considerazione (filtro dei prioni versus leucoriduzione combinata alla filtrazione dei prioni), presentano differenze nella posizione dei filtri nel ciclo del processo e nella necessità di consumabili aggiuntivi. I calcoli di questi studi prendono in considerazione i costi di materiali aggiuntivi (offset), laddove appropriato, in modo che i costi totali ed incrementali dell'introduzione della filtrazione dei prioni risultino confrontabili.

## Risultati

I risultati sono riferiti ad un periodo di 10 anni per il numero di potenziali trasmissioni di MCJ variante attraverso CE infetti in assenza della filtrazione per i prioni, sia per il numero di infezioni prevenute e gli anni di vita guadagnati attraverso l'introduzione della filtrazione dei prioni universale. Sono riportati il costo a 10 anni scontato (tasso di sconto 3% e 0-5% nell'analisi della sensitività) (61, 62, 63) e l'ICER per l'adozione della filtrazione per i prioni universale. Infine, sono presentati i risultati dell'analisi di impatto sul budget nell'arco di cinque anni.

61

### Nessuna filtrazione dei prioni (pratica corrente) (Tabella 7)

**Tabella 7. Numero di infezioni trasmesse previste e anni di vita persi nell'arco di 10 anni se la filtrazione dei CE (Concentrati eritrocitari) non fosse implementata.**

Outcome	Mediana	(95% CI)
Donatori infetti	46	(2 - 143)
Riceventi trasfusi:		
Unità infette	71	(2 - 227)
Susceptibili a MCJ variante clinica	7	(0 - 26)
Susceptibili a 5 anni di sopravvivenza post-transfusione	3	(0 - 12)
Susceptibili di morire da MCJ variante	2	(0 - 9)
Anni di vita persi (scontati)	25.31	(0.0 - 136.96)

## Costo-efficacia della filtrazione dei prioni (Tabella 8-9)

**Tabella 8. Infezioni evitate previste e anni di vita guadagnati nell'arco di 10 anni dalla filtrazione universale di prioni.**

Outcome	Mediana	(95% CI)
Morti evitate MCJ variante	2	(0 – 9)
Anni di vita guadagnati (scontati)	25.1	(0.0 – 135.3)
Unità processate (milioni)	28.69	
Cost (€ miliardi) (scontati)	1.28	(1.15 – 1.43)
ICER (€ milioni/anno di vita guadagnato)	51.2	(9.43 - ∞)

L'uso di un modello probabilistico rende possibile computare la probabilità dei diversi outcome. C'è un 22.4% di possibilità che in assenza della filtrazione dei prioni non ci saranno morti dovute alla MCJ variante in seguito a trasfusioni con CE infetti nel periodo di riferimento di 10 anni. La probabilità che tutte le morti dovute alla MCJ variante saranno prevenute dalla filtrazione dei prioni universale è di 97,3%.

L'ICER può essere usato per quantificare il costo aggiuntivo per anno di vita guadagnato grazie all'introduzione della filtrazione universale dei prioni. L'efficacia è misurata in anni di vita guadagnati e, nel 22.6% delle simulazioni gli anni di vita guadagnati sono pari a zero. Essendo l'ICER un tasso, se il denominatore è zero il risultato è pari ad infinito. Cioè, un'infinita quantità di risorse monetarie devono essere spese per raggiungere un incremento di salute. In questo caso per calcolare l'ICER abbiamo diviso il costo medio delle simulazioni per la media degli anni di vita guadagnati. Questo approccio non consente il calcolo dell'intervallo di confidenza dell'output del modello. L'ICER è di €51.2 milioni per anno di vita guadagnato.

**Tabella 9. Costo-efficacia di differenti strategie di filtraggio**

Scenario	Anni di vita salvati			Costi			ICER*			Probabilità di anni di vita guadagnati**
	Mediana	LCI***	UCI****	Mediana	LCI***	UCI****	Mediana	LCI***	UCI****	
1 - solo minore di anni 1 di vita	0.00	0.00	30.29	47.35	43.07	51.84	∞	1.52	∞	0.16
2 - solo minore di anni 2 di vita	0.00	0.00	45.23	57.33	52.03	63.03	∞	1.30	∞	0.17
3 - solo minore di anni 16 di vita	0.00	0.00	55.54	241.35	218.69	266.25	∞	4.25	∞	0.32
4 - tutti	25.12	0.00	135.34	1283.96	1153.63	1429.79	51.19	9.43	∞	0.77
5 - solo emoglobinopatie	0.00	0.00	23.43	19.97	18.36	21.60	∞	0.85	∞	0.12
6 - minore anni 1 di vita + emoglobinopatie	0.00	0.00	49.10	68.87	62.43	75.82	∞	1.41	∞	0.25
7 - minore anni 2 di vita + emoglobinopatie	0.00	0.00	50.09	77.72	70.46	85.56	∞	1.56	∞	0.26
8 - minore anni 16 di vita + emoglobinopatie	0.00	0.00	58.42	248.51	224.90	274.64	∞	4.15	∞	0.34

\* Un ICER infinito implica un costo per un beneficio pari a zero

\*\* La probabilità si riferisce alla probabilità di avere anni di vita guadagnati (i.e. proporzione di simulazioni in cui ci sono anni di vita guadagnati)

\*\*\* Lower Confidence Interval (Intervallo di confidenza inferiore)

\*\*\*\* Upper Confidence Interval (Intervallo di confidenza superiore)

## Analisi di impatto sul budget

I risultati del BIA sono illustrati nelle Tabelle 10-11-12. Non essendo prevedibile l'adozione prima di 4 anni, il BIA per il filtro PRF2BE è una combinazione dell'impatto di budget per il filtro P-Capt™ e PRF2BE.

**Tabella 10. Unità processate nell'arco di 10 anni per strategia di filtraggio**

Scenario	Unità processate(in 10 anni)
1 - solo minore anni 1 di vita	862,473
2 - solo minore anni 2 di vita	1,069,998
3 - solo minore anni 16 di vita	4,661,465
4 -tutti	28,687,921
5 - solo emoglobinopatie	351,235
6 - minore anni 1 di vita + emoglobinopatie	1,296,994
7 - minore anni 2 di vita+ emoglobinopatie	1,466,264
8 - minore anni 16 di vita + emoglobinopatie	4,867,449

**Tabella 11. Costo annuale per la filtrazione univeraledi RCC con filtro P-Capt™**

Scenario	Budget impact (€ millions)														
	Year 1			Year 2			Year 3			Year 4			Year 5		
	Median*	LCI**	UCI***	Median	LCI	UCI									
1 - solo minore anni 1 di vita	7.1	6.0	8.1	7.1	6.1	8.2	7.1	6.1	8.2	7.2	6.1	8.2	7.2	6.1	8.3
2 - solo minore anni 2 di vita	8.8	7.5	10.1	8.8	7.5	10.1	8.8	7.5	10.2	8.9	7.6	10.2	8.9	7.6	10.3
3 - solo minore anni 16 di vita	38.0	32.5	43.8	38.2	32.6	44.0	38.4	32.7	44.1	38.6	32.9	44.4	38.7	32.9	44.5
4 - tutti	226.8	193.7	261.1	229.1	195.6	263.7	231.6	197.4	266.2	234.0	199.4	269.0	236.4	201.3	271.5
5 - solo emoglobinopatie	2.3	2.0	2.7	2.5	2.1	2.8	2.6	2.2	3.0	2.7	2.3	3.1	2.8	2.4	3.3
6 - minoreanni 1 di vita + emoglobinopatie	10.1	8.6	11.6	10.2	8.7	11.8	10.4	8.8	11.9	10.5	9.0	12.1	10.7	9.1	12.3
7 - minoreanni 2 di vita+ emoglobinopatie	11.5	9.8	13.2	11.6	9.9	13.4	11.8	10.0	13.5	11.9	10.2	13.7	12.1	10.3	13.9
8 - minoreanni 16 di vita + emoglobinopatie	39.2	33.4	45.1	39.4	33.6	45.4	39.7	33.8	45.6	40.0	34.1	46.0	40.3	34.3	46.3

\*Mediana

\*\*Limite Inferiore Intervallo di confidenza (Lower Confidence Interval)

\*\*\* Limite superiore Intervallo di confidenza (Upper Confidence Interval)

**Tabella12. Costo annuale per la filtrazione univeraledi RCC con filtro PRF2BE**

Scenario	Budget impact (€ millions)														
	Year 1			Year 2			Year 3			Year 4			Year 5		
	Median*	LCI**	UCI***	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI
1 - solo minoreanni 1 di vita										6.1	5.0	7.3	6.1	5.0	7.3
2 - solo minore anni 2 di vita										7.2	5.9	8.6	7.2	5.9	8.7
3 - solo minore anni 16 di vita										29.5	24.3	35.3	29.6	24.2	35.5
4 - tutti										137.2	112.6	163.9	138.3	113.3	165.9
5 - solo emoglobinopatie										2.6	2.1	3.1	2.7	2.2	3.3
6 - minore anni 1 di vita + emoglobinopatie										8.5	7.0	10.2	8.6	7.1	10.4
7 - minore anni 2 di vita+ emoglobinopatie										9.7	8.0	11.6	9.8	8.0	11.8
8 - sotto anni 16 di vita + emoglobinopatie										30.6	25.1	36.6	30.8	25.2	37.0

\*Mediana

\*\*Limite Inferiore Intervallo di confidenza (Lower Confidence Interval)

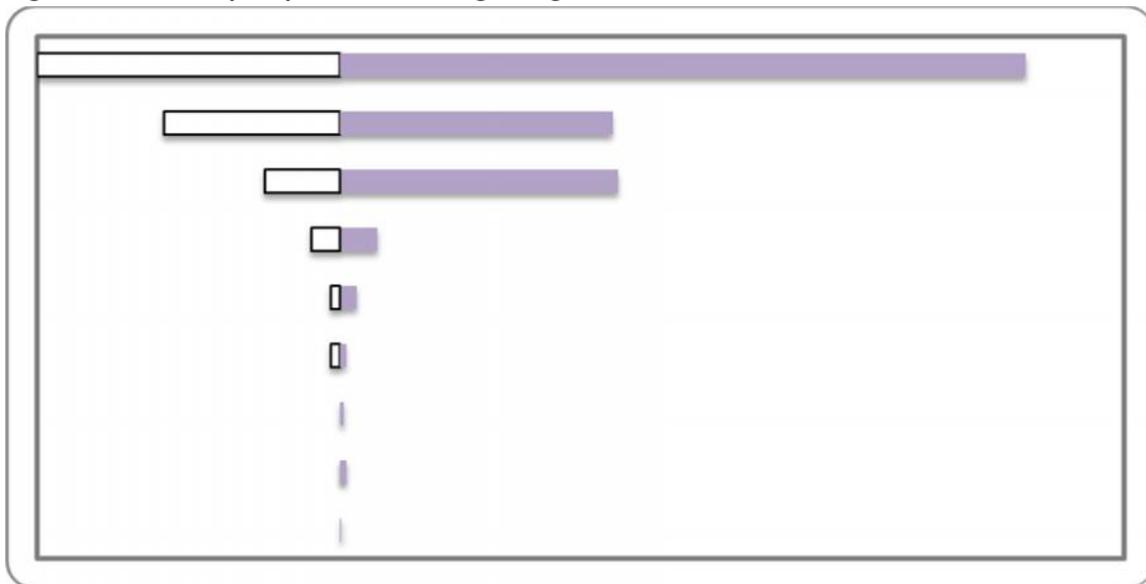
\*\*\* Limite superiore Intervallo di confidenza (Upper Confidence Interval)

## Analisi di sensibilità

### Anni di vita guadagnati (Fig.2)

La variazione nella prevalenza stimata di MCJ variante è stato il parametro più influente sul totale degli anni di vita guadagnati, seguito dalla suscettibilità a sviluppare la MCJ variante e dal tasso di sconto. Gli altri parametri avevano una influenza limitata sulla stima degli anni di vita guadagnati.

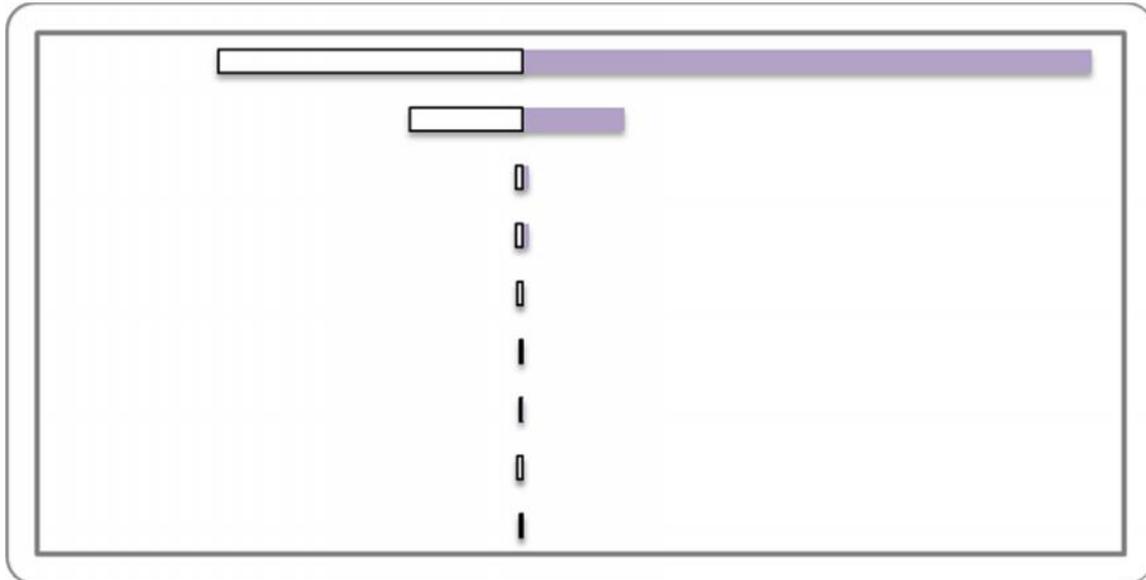
Figura 2. Tornado plot per anni di vita guadagnati



### Costo (Fig. 3)

La variazione nel tasso di sconto è stata il parametro più influente sul costo totale, seguito dal costo del filtro Pall. Invece, l'influenza degli altri parametri sulla stima del costo era limitata.

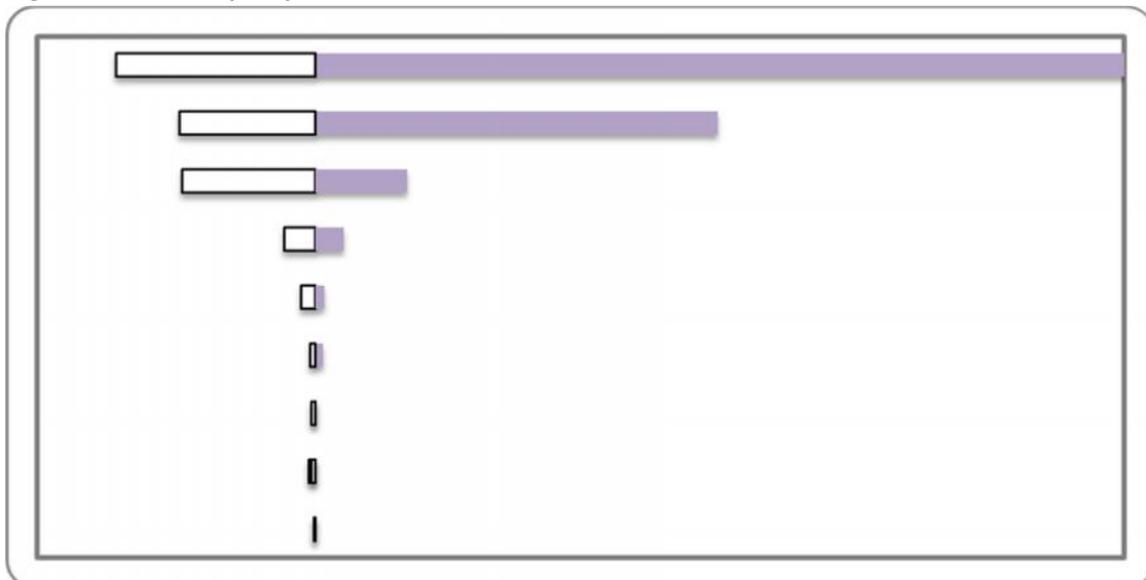
**Figura 3. Tornado plot per i costi totali**



**ICER (Fig. 4)**

La variazione nella stima della prevalenza della MCJ variante è stata il parametro più influente sull'ICER, seguito dalla suscettibilità a sviluppare la MCJ variante e dal tasso di sconto. Invece, l'influenza degli altri parametric sulla stima dell'ICER è stata limitata.

**Figura 4. Tornado plot per ICER**



*\* Il limite superiore della prevalenza MCJ variante è l'infinito*

## Messaggi chiave valutazione economica

(Tratto e contestualizzato da *Keypessages della sezione 6*)

- La valutazione economica confronta un intervento con un comparatore. In questo HTA, i costi aggiuntivi e benefici per la salute associati con l'introduzione della filtrazione per i prioni universale sono confrontati con la prassi attuale che comprende misure di riduzione del rischio, incluse strategie di controllo dei donatori e leucoriduzione universale.
- Il solo studio pubblicato di analisi di costo-efficacia della filtrazione per i prioni riporta un'ICER di €3.7 milioni per anno di vita guadagnato (58). Altre strategie per la sicurezza del sangue non convenienti per gli standard tradizionali di costo-efficacia (ad esempio, test dell'acido nucleico [NAT] per l'HIV, l'epatite B e l'epatite C con ICER che vanno da € 300.000 a € 47 milioni per QALY) sono state comunque adottate da molti servizi trasfusionali (64-68,18).
- E' stato utilizzato un modello probabilistico per valutare il rapporto costo-efficacia della filtrazione universale per i prioni in Italia rispetto allo standard di cura (cioè senza filtrazione per i prioni). Questo modello permette di incorporare le incertezze esistenti circa la stima dei parametri.
- Se la filtrazione per i prioni non viene introdotta, è stato stimato che nei prossimi 10 anni ci saranno due (range: da 0 a 9) riceventi di trasfusioni che moriranno da MCJ variante in seguito a trasfusione di CE infetto da MCJ variante corrispondente a 25,31 (0,0-136,96) anni di vita persi.
- La filtrazione per i prioni universale eviterebbe entrambe le morti da MCJ variante trasfusione-correlate. L'ICER stimato è di €51.200.000 per anno di vita guadagnato. La probabilità che la filtrazione per i prioni sia costo efficace è zero. Sotto un limite di "willingness to pay" di €3.8 milioni per anno di vita guadagnato e in eccesso di solo 0.25 a un limite di "willingness-to-pay" di €23.8 million per anno di vita guadagnato.
- La stima di costo iniziale per la filtrazione dei prioni universale è di € 226,8 milioni per il primo anno per il filtroP-Capt™. Per il filtro PRF2BE il costo al 4° anno di implementazione sarebbe di € 137,2 milioni.
- Nell'analisi di sensibilità univariata, i risultati di efficacia erano sensibili alla prevalenza di infezione subclinica, mentre il costo del filtro e il tasso di cambio euro-sterlina erano fattori chiave nel modello dei costi. L'ICER è prevalentemente influenzato dalla stima della prevalenza.

## 11. Considerazioni etiche generali

(Tratto e Tradotto dalla *sezione 8*)

Nuove tecnologie mediche spesso sollevano dilemmi etici e sociali non appena la società arriva a comprendere le implicazioni della loro applicazione. La decisione di implementare nuove tecnologie ha implicazioni per l'allocazione delle risorse in quanto la scelta di una particolare tecnologia medica può comportare l'abbandono di tecnologie esistenti o portare alla redistribuzione delle risorse, potenzialmente limitando o privando gli utenti dei servizi esistenti. Nel contesto della politica sanitaria, le considerazioni etiche circa l'opportunità di introdurre uno screening, o la fornitura di un vaccino devono tener conto non solo della applicazione dei principi ai singoli, ma anche dei benefici, costi e rischi per la collettività.

L'importanza della salute come bene pubblico è indiscussa tra i decisori politici. Tuttavia, le azioni da intraprendere a sostegno della buona salute a spese dello Stato sono argomento di discussione per molti governi, attivisti, accademici e medici allo stesso modo. La responsabilità giuridica e morale dello Stato nel prevenire le malattie e promuovere la buona salute tra i suoi cittadini è oggetto di dibattito di lunga data.

70

I decisori devono bilanciare gli interessi sia individuali sia quelli più ampi della società. La tecnologia dovrebbe essere considerata nel contesto in cui gli aspetti sociali ed etici variano a seconda della cultura e del servizio sanitario. L'analisi etica cerca di capire la situazione nei suoi aspetti moralmente rilevanti, non fornire una soluzione immediata ad un dilemma etico. L'analisi etica assiste, quindi, il processo decisionale approfondendo tali questioni e consentendo un'interpretazione politicamente rilevante.

Dove le risorse sono limitate ed è impossibile o impraticabile fornire servizi in modo universale, la decisione di ri-allocare le risorse all'interno del sistema sanitario pubblico o di assegnare i servizi a un gruppo piuttosto che a un altro è una decisione che deve essere aperta a un severo controllo e ad attribuzione di responsabilità. La nostra società parte dal presupposto di base che ogni cittadino ha il diritto alla vita, ma dobbiamo anche capire che il significato dei diritti è subordinato alla disponibilità delle risorse necessarie per il rispetto di tali diritti. Quando le risorse sono limitate, i diritti corrispondenti a quelle risorse diventano anch'essi limitati. La difficoltà sta nel cercare di garantire l'equità e la giustizia etica nel processo di razionamento. Molti fattori svolgono un ruolo nel processo decisionale in questo contesto:

- il desiderio della società di massimizzare la salute della popolazione generale
- la distribuzione della salute nella popolazione, in quanto molte società possono voler dare priorità a gruppi di popolazione vulnerabili, come individui economicamente svantaggiati, malati gravi, bambini, donne in gravidanza
- preferenze specifiche sociali che possono prediligere interventi di tipo preventivo rispetto a interventi curativi, o a prestazioni di terapia intensiva in situazioni di pericolo di vita.
- vincoli di bilancio e costi di implementazione
- criteri politici, guidati da gruppi di interesse e questioni istituzionali.

Nel riconoscere la realtà che le trasfusioni di sangue per la loro intrinseca natura di prodotti biologici di origine umana non possono essere completamente esenti da rischi, è importante affermare che oggi la trasfusione ha raggiunto i massimi livelli ottenibili di sicurezza. Occorre però anche non sottovalutare che il tema della sicurezza trasfusionale costituisce un argomento complesso da gestire e comunicare all'opinione pubblica e che ogni iniziativa in questo ambito deve tener conto del vissuto e dell'esperienza pregressa legata alle infezioni da HIV ed Epatiti contratte da molti pazienti trasfusi negli anni Ottanta.

Misure cautelative e di prevenzione sono state attuate a livelli nazionale, comunitario e internazionale per ridurre al minimo i rischi associati alle trasfusioni di sangue. Tuttavia, la memoria dei danni e dei morti a causa di partite di sangue infetto ha creato un retaggio che ha influenzato le decisioni riguardanti l'introduzione di strategie per la sicurezza del sangue, incluse quelle che sono risultate non essere convenienti per gli standard tradizionali di costo-efficacia. Questo retaggio deve essere preso in considerazione nel valutare nuove tecnologie che potrebbero ridurre o minimizzare il rischio di trasmissione della MCJ variante tramite trasfusione di sangue.

Nel prendere decisioni difficili, i principi etici possono entrare in conflitto e bisogna poi trovare un equilibrio degli interessi in conflitto. Non esiste un consenso nazionale o internazionale sul corretto approccio per creare questo equilibrio. L'enfasi nella letteratura su questo tema è sul garantire che il processo decisionale sia giusto, aperto e inclusivo di tutte le prospettive. E' importante che il decisore sia il più trasparente possibile, in relazione alla presa di posizione etica presa ed i valori alla base della decisione. Nello specifico, la mancanza di dati nazionali su elementi che condizionano questa analisi, rende il presente un

esercizio di esplicitazione del processo decisionale. Per ulteriori approfondimenti sulle considerazioni etiche generali si rimanda ai capoversi 8.3-8.4-8.5 del report originale.

## **12. Considerazioni Legali a livello Europeo**

(Tratto e tradotto dalla *sezione 8.6*)

La Direttiva Europea 2002/98/EC definisce, tra le altre cose, gli standard per il controllo, la conservazione e tracciabilità dei prodotti del sangue. La Direttiva UE 2004/33/CE stabilisce i requisiti del sangue e dei suoi prodotti tra cui le norme per la qualità e la sicurezza delle scorte di sangue. La direttiva del 2002 precisa che: al fine di salvaguardare la salute pubblica ed evitare la trasmissione di malattie infettive, tutte le misure precauzionali durante la loro (sangue e suoi componenti) raccolta, lavorazione, e distribuzione devono essere prese avvalendosi in maniera appropriata dei progressi scientifici in materia di rilevazione, inattivazione ed eliminazione di agenti patogeni trasmissibili attraverso trasfusione. Non vi è alcuna definizione o interpretazione concreta di ciò che queste "misure precauzionali" comportano e la dimensione in cui le misure devono essere ragionevoli e proporzionate alla minaccia per la salute in questione.

## **Messaggi chiave delle considerazioni Etico Legali**

(Tratto e tradotto da *Keymessages sezione 8*)

- La decisione di implementare nuove tecnologie può avere implicazioni nell'assegnazione delle risorse a tecnologie e servizi esistenti. Tali decisioni dovrebbero essere guidati da principi etici che tengano conto dell'applicazione dei principi ai singoli, ma anche dei benefici, costi e rischi per il pubblico.
- Le trasfusioni di sangue non sono esenti da rischi. Misure precauzionali sono state prese a livello nazionale, comunitario e internazionale per ridurre al minimo i rischi associati alle trasfusioni di sangue. Tuttavia, i danni e le morti causate a seguito di trasfusione di sangue infetto in passato ha creato un retaggio che deve essere tenuta presente nella valutazione di nuove strategie per la sicurezza del sangue.
- Nel prendere decisioni difficili, i principi etici possono entrare in conflitto e si rende necessario equilibrare le parti in conflitto. In caso di conflitto, deve essere trovato un equilibrio che privilegi il raggiungimento dell'obiettivo primario e riduca al minimo gli effetti negativi per quanto possibile.

- Una politica di filtrazione per i prioni universale sarebbe preferibile a quella limitata a specifici sottogruppi sulla base dei principi di equità e giustizia. Tuttavia, date le risorse sanitarie limitate, tale decisione deve essere effettuata nel contesto delle questioni etiche derivanti dalla sospensione o redistribuzione dei servizi esistenti.
- Anche se l'introduzione selettiva di una tecnologia di per sé è in contraddizione con il principio etico della giustizia, non è senza precedenti, ha il supporto della società in altri contesti e ha il potenziale per massimizzare il guadagno di salute in base alla scelta effettuata.
- L'Unione europea specifica che devono essere prese tutte le misure precauzionali per salvaguardare l'approvvigionamento di sangue da infezioni virali. Tuttavia non vi è alcuna interpretazione o definizione concreta di ciò che queste "misure precauzionali" comportano e quanto esse devono essere ragionevoli e proporzionate alla minaccia per la salute in questione.

## Bibliografia

1. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant CreutzfeldtJakob disease by blood products. *Br J Haematol*. 2006; 132(1): pp.13-24.
2. Coste J, Prowse C, Eglin R, Fang C. A report on transmissible spongiform encephalopathies and transfusion safety. *VoxSanguinis*. 2009; 96(4): pp.284-91.
3. Turner ML, Ludlam CA. An update on the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products. *Br J Haematol*. 2009; 144(1): pp.14-23.
4. Lescoutra-EtcheGARAY N, Comoy E, Sumian C, Deslys J-P. Removal of exogenous prion infectivity in leucoreduced human red blood cells by MacoPharma P-CAPT TM filter. In: *Prion*. 2009. VediancheLescoutra-EtcheGARAY, N., E. Comoy, C. Sumian, and I. Walicka. Exogenous prion infectivity removal by Macopharma combined leukocyte and prion removal prototype filter. *Prion* 5, 141-142. 2011. Rec #: 1190
5. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary: Version 5, October 2011
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Estibeiro K, Cousens SN, Smith PG, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet*. 1996; 347(9006): pp.921-5.
7. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol*. 2004; 203(3): pp.733-9.
8. Ritchie DL, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. Larry RS, (Ed) In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford. Academic Press; 2009. pp.25-32.
9. World Health Organisation. Variant Creutzfeldt-Jakob disease [Online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs180/en/>.
10. European CreutzfeldtJakob Disease Surveillance Network. Current data (October 2010) [Online]. Available from: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/vcjdworldeuro.htm>. Accessed on: March 2013.
11. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK. January 1994 – December 2011 N J Andrews. Statistics Unit, Centre for Infections, Health Protection Agency 2nd July 2012
12. Kaski D, Mead S, Hyare H, Cooper S, Jampana R, Overell J, et al. Variant CJD in an individual heterozygous for *PRNP* codon 129. *Lancet*. 2009; 374(9707): p.2128.
13. Eglin RP, Murphy WG. Beyond leukodepletion: removing infectious prions by filtration. *Transfusion*. 2005; 45(12): pp.1836-8.
14. Turner ML. Prion reduction filters. *Lancet*. 2006; 368(9554): pp.2190-1.
15. Flan B & Arrabal S. Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: Precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal. *TransfusClinBiol* 2007;14:51-62.
16. World Health Organisation. WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. 2006.
17. European Medicines Agency. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London, 23 June 2011 EMA/CHMP/BWP/303353/2010Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

18. Istituto superior della sanità. Analisi del rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob attraverso prodotti medicinali plasma derivati. Vito Vetrugno, et al.. 2011, 28 p. Rapporti ISTISAN 11/8
19. Irish Blood Transfusion Service. Annual Report 2009. Dublin: Irish Blood Transfusion Service; 2010.
20. Watkins, N. A.; Dobra, S.; Bennett, P.; Cairns, J., and Turner, M. L. The management of blood safety in the presence of uncertain risk: a United kingdom perspective. *Transfus Med Rev.* 2012 Jul; 26(3):238-51.
21. Press Releases DoH urged to adopt P-Capt(R) filter to safeguard transfusion blood as new HPA research indicates up to 40,000 people in the UK may harbour vCJD prion - News comes as Macau begins routine prion filtration of donated blood with P-Capt(R) <http://www.prometic.com/en/news-events/press-release-doh-urged-adopt-p-capt-r-filter-620.php>
22. Sutton JM, McLeod N. In vivo evaluation of MacoPharmaPCapt prion reduction filter using BSE 301-V. Health Protection Agency; Report No.: NBS0617/G/JB. 2010.
23. Lacroux C, Bougard D, Litaise C, Simmons H, Corbiere F, et al. (2012) Impact of Leucocyte Depletion and Prion Reduction Filters on TSE Blood Borne. Transmission. *PLoS ONE* 7(7): e42019. doi:10.1371/journal.pone.0042019
24. Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, Gheorghiu L, Edwardson P, Lathrop JT, et al. Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion protein affinity ligands. *Transfusion.* 2006; 46(7): pp.1152-61.
25. Modupe O. Elebute, et al..Transfusion of prion-filtered red cells does not increase the rate of alloimmunization or transfusion reactions in patients: results of the UK trial of prion-filtered versus standard red cells in surgical patients (PRISM A). *British Journal of Haematology*, 2013, 160, 701–708
26. Hervig T, Holme S, FelliLunde TH, Hagen KG. A combined prion and leukocyte reduction filter (PRF2) - evaluation of in vivo and in vitro effect on red cell storage viability. XXXIst International Congress of the ISBT (Berlin, Germany) June 26 - July 1. 2010.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Oxford University Press, USA; 2005.
28. Foster J, Hunter N. Transmissible spongiform encephalopathies: transmission, mechanism of disease, and persistence. *Current Opinion in Microbiology.* 1998; 1(4): pp.442-7.
29. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Chronic wasting disease [Online]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cwd/>.

30. Johnson RT. Prion diseases. *The Lancet Neurology*. 2005; 4(10): pp.635-42.
31. Fishbein L. Transmissible spongiform encephalopathies, hypotheses and food safety: An overview. *The Science of The Total Environment*. 1998; 217(1-2): pp.71-82.
32. Zou WQ, Puoti G, Xiao X, Yuan J, Qing L, Cali I, et al. Variably protease sensitive prionopathy: A new sporadic disease of the prion protein. *Annals of neurology*. 2010; 68(2): pp.162-7
33. Hilton DA. Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol*. 2006; 208(2): pp.134-41.
34. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Estibeiro K, Cousens SN, Smith PG, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet*. 1996; 347(9006): pp.921-5.
35. Kaski D, Mead S, Hyare H, Cooper S, Jampana R, Overell J, et al. Variant CJD in an individual heterozygous for PRNP codon 129. *Lancet*. 2009; 374(9707): p.2128
36. European CreutzfeldtJakob Disease Surveillance Network. About the network [Online]. Available from: <http://www.euocjd.ed.ac.uk/index.htm>.
37. Andrews N J. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK. January 1994 – December 2011. Statistics Unit, Centre for Infections, Health Protection Agency 2nd July 2012
38. La Bella V, Collinge J, Pocchiari M, Piccoli F. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *Lancet* 2002; 360:997-8.
39. Harney MS, Ghani AC, Donnelly CA, Walsh RM, Walsh M, Howley R, et al. vCJD risk in the Republic of Ireland. *BMC Infect Dis*. 2003; 3 p.28.
40. Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, Sullivan M, Kessler D, Notari E, et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. *Transfusion*. 2009; 49(5): pp.977-84.
41. Comer PJ. Risk assessment of exposure to vCJD infectivity in blood and blood products. London: DNV Consulting; 2003.
42. UKBTS, NIBSC. Joint UKBTS / NIBSC Professional Advisory Committee Position Statement on Creutzfeldt-Jakob Disease. 2010.
43. vCJD and Blood. Public Health England. Health Protection Agency. <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/CreutzfeldtJakobDisease/VariantCJDAndBlood/accessoMarzo> 2013
44. Irish Blood Transfusion Service. Prion Filtration - Options Appraisal (to Department of Health and Children). 2009.
45. Health Protection Agency. variant CJD and plasma products [Online]. Available from: <http://www.hpa.org.uk/vcjdplasmaproducts>.
46. Bennett P, Ball J. vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure. UK DoH. 2009.
47. Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, et al. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *The Lancet*. 2004; 364(9433): pp.529-31.
48. Gregori L, Gurgel PV, Lathrop JT, Edwardson P, Lambert BC, Carbonell RG, et al. Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. *The Lancet*. 2006; 368(9554): pp.2226-30.

49. The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe. Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM). 2008 Report . <http://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html>
50. Coste J., et al. Prion reduction of red-blood-cells. International Forum VoxSanguinis a 2012 International Society of Blood Transfusion DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01597.x
51. Cancelas, J. A.; Rugg, N.; Pratt, P. G.; Worsham, D. N.; Pehta, J. C.; Banks, K.; Davenport, R. D., and Judd, W. J. Infusion of P-Capt prion-filtered red blood cell products demonstrate acceptable in vivo viability and no evidence of neoantigen formation. *Transfusion*. 2011 Oct; 51(10):2228-36.
52. Prowse C. Prion removal with filters. *ISBT Science Series*. 2006; 1(1): pp.230-4.
53. Foster PR. Selection of spiking materials for studies on the clearance of agents of transmissible spongiform encephalopathy during plasma fractionation. *Biologicals*. 2008; 36(2): pp.142-3.
54. Sutton JM, McLeod N. In vivo evaluation of MacoPharmaPCapt prion reduction filter using BSE 301-V. Health Protection Agency; Report No.: NBS0617/G/JB. 2010.
55. Murphy CV, Eakins E, Fagan J, Croxon H, Murphy WG. In vitro assessment of red-cell concentrates in SAG-M filtered through the MacoPharma P-CAPT prion-reduction filter. *Transfus Med*. 2009; 19(3): pp.109-16.
56. Wiltshire M, Thomas S, Scott J, Hicks V, Haines M, Cookson P, et al. Prion reduction of red blood cells: impact on component quality. *Transfusion*. 2009; 50(5): pp.970-9.
57. Hervig T, Holme S, FelliLunde TH, Hagen KG. A combined prion and leukocyte reduction filter (PRF2) - evaluation of in vivo and in vitro effect on red cell storage viability. XXXIst International Congress of the ISBT (Berlin, Germany) June 26 - July 1. 2010.
58. Teljeur C, Flattery M, Harrington P, O'Neill M, Moran PS, Murphy L, Ryan M. Cost-effectiveness of prion filtration of red cell concentrate to reduce the risk of transfusion-transmitted variant Creutzfeldt-Jakob disease in the Republic of Ireland. *Transfusion*. 2012; 52(11):2285-2293
59. Comoy, E., N. Jaffre, J. Mikol, V. Durand, C. Jas-Duval, S. Luccantoni-Freire, E. Correia, V. Lebon, J. Cheval, I. Quadrio, N. Lescoutra-EtcheGARAY, N. Streichenberger, S. Haik, C. Sumian, A. Perret-Liaudet, M. Eloit, P. Hantraye, P. Brown, and J.-P. Deslys. A new neurological disease in primates inoculated with prion-infected blood or blood components. *Prion* 6, 19-20. 2012.
60. Sumian, C.C., N. Lescoutra-EtcheGARAY, A. Culeux, N. Jaffre, J.P. Deslys, and E. Comoy. P-CAPT prion removal filter delays onset of atypical neurological disease observed in primates exposed to V-CJD infected red blood cell concentrates. *Vox Sang*. 103, 188. 2012.
61. [http://ec.europa.eu/regional\\_policy/sources/docgener/guides/cost/guide2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/regional_policy/sources/docgener/guides/cost/guide2008_en.pdf)
62. [http://pc.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/96699/cost-benefit-discount.pdf](http://pc.gov.au/__data/assets/pdf_file/0012/96699/cost-benefit-discount.pdf)
63. Capri S., et al.. Guidelines for economic evaluations in Italy: Recommendations from the Italian group of pharmacoeconomic studies *Drug Information Journal* 35. 1 (Jan-Mar 2001): 189.

64. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, de Wit GA, BonselGJ, vanHout BA. Cost-effectiveness of additional hepatitis B virus nucleic acid testing of individual donations or minipools of six donations in the Netherlands. *Transfusion*. 2009; 49(2): pp.311-9.
65. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion*. 2003; 43(6): pp.721-9.
66. Korves CT, Goldie SJ, Murray MB. Blood Screening for West Nile Virus: The Cost-Effectiveness of a Real-time, Trigger-based Strategy. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4): pp.490-3.
67. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States *Vox Sang*. 2004; 86(1): pp.28-40.
68. Pereira A. Health and economic impact of post-transfusion hepatitis B and cost-effectiveness analysis of expanded HBV testing protocols of blood donors: a study focused on the European Union. *Transfusion*. 2003; 43(2): pp.192-201.

## Acronimi

CE (Concentrati eritrocitari)

Marchio CE (Conformité Européennemarking)

RCC (Red Cell Concentrates)

MCJ variante (malattia di Creutzfeldt-Jakob variante)

vCJD (variant Creutzfeldt-Jakob disease)

EST (encefalopatie spongiformi trasmissibili)

RDM (Repertorio Dispositivi Medici)

FDA (Food and Drug Administration. USA)

BAT (Bottom and Top) processo delle sacche

HIQA (Health Information and Quality authority. Ireland)

ICER (tasso incrementale di costo-efficacia)

QALY (Qualityadjusted life years)

CNS (Centro Nazionale Sangue)

BSE (encefalopatia spongiforme bovina)

SAGM: soluzione composta da soluzione fisiologica, adenina, glucosio, mannitolo

## GLOSSARIO

**Sangue intero:** unità di sangue (pari ad un volume di 450 ml  $\pm$ 10%) raccolta da un singolo donatore e non ancora sottoposta a scomposizione.

**Emocomponenti:** termine che identifica i prodotti ottenuti dalla scomposizione del sangue intero o mediante procedure di aferesi. Attualmente la trasfusione di emocomponenti

**Leucoriduzione:** procedura attraverso la quale è possibile ridurre la contaminazione dei globuli bianchi presenti negli emocomponenti. Questa può essere ottenuta con varie metodiche tra cui: la rimozione del buffy-coat, la filtrazione o l'elutrazione. Con il termine di leucoriduzione universale si intende l'applicazione delle metodiche di leucoriduzione a tutti gli emocomponenti. Il termine è generalmente utilizzato per indicare programmi di leucoriduzione su scala nazionale

**Filtrazione:** metodica che prevede la rimozione dei globuli bianchi dagli emocomponenti mediante l'applicazione di filtri configurati in modo tale da trattenere i globuli bianchi residui sia durante le fasi di produzione degli emocomponenti, che successivamente dopo la produzione o prima dell'uso clinico.

**Tornado plot:** tipo di diagramma a barre in cui le variabili sono ordinate in ordine decrescente, verticale e dall'alto verso il basso, da qui la somiglianza al tornado. Sono utili nella analisi di sensibilità per comparare l'importanza relativa delle variabili considerate. Le variabili in alto sono quelle che contribuiscono alla variabilità del risultato in modo più consistente rispetto a quelle in basso. [Reference/source: [PMBOK](#) Guide Fifth Edition (2013) pg. 338 (4th Ed., 2008, pg. 298). da wikipedia]

## Allegato 1

### **Type of economic evaluation**

As no published quality of life data were found for vCJD, a cost-effectiveness analysis was undertaken in this HTA.

### **Study perspective**

In assessing costs, the perspective adopted is that of the publicly-funded health and social care system. Only direct medical costs (i.e., fixed and variable medical costs associated with the provision of a technology, but excluding indirect costs such as decreased productivity due to disease or death) associated with prion filtration are included in the evaluation.

### **Study comparator**

The study comparator is current practice which incorporates risk-reduction measures including donor deferral strategies and universal leucoreduction.

81

---

### **Timeframe of the economic evaluation**

A timeframe of 10 years was used for this study for measuring costs and exposure to RCC from vCJD infected donors. Health benefits were measured to the point of full life expectancy for infected recipients. Thus, the analysis includes anyone who is predicted to receive infected RCC over a 10-year period. Life years gained is not restricted to the 10-year timeframe, but is measured to the point of natural life expectancy.

### **Description of the economic model**

The economic analysis was conducted using an economic model independently developed by the Health Information and Quality Authority in Ireland, which was based on a model from the UK Department of Health and used to estimate the cost-effectiveness of prion filtration of RCC in the UK. This model was adapted to the Italian setting and, where possible, populated with data specific to Italy. The Irish model was a probabilistic model which allows the inherent uncertainty around parameter estimates to be incorporated. A range of data parameters (inputs) were required in order to develop this approach and provide an estimate of the likely outcomes and costs in Italy.

### **The transmission model**

This component of the model is constructed to mimic the real-life process of blood donation, processing, transfusion and post-transfusion survival. Parameters that the model takes into account include:

- the prevalence in the donor population of pre-clinical vCJD
- the probability that the infectivity will be removed by processing of the RCC (i.e. leucoreduction and prion filtration)
- the susceptibility of recipients to being infected and
- whether recipients survive long enough post-transfusion to develop clinical vCJD.

The probabilistic model uses simulation to allow the main parameters to vary within defined ranges thereby allowing uncertainty to be encompassed in the model. This is of particular importance as, given the rarity of vCJD and the limited data available on its characteristics, there is substantial uncertainty regarding a number of the model parameters. The model has been developed as a micro-simulation to allow parameters to vary within a simulation, but also across infected donors.

### **Transmission model structure**

The transmission model has been developed using micro-simulation and stochastic modelling. The key parameters are allowed to vary within the defined distributions, so that outputs can include both a point estimate and confidence bounds for the estimate of future cases and life years saved. The point estimates presented are median values and accompanied by the 2.5<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentiles (as confidence bounds). The model was developed and executed in the open source statistics package R. (<http://www.r-project.org/>)

**Table 1. Point estimate, range and distribution of parameter estimates**

Parameter	Distribution	Median (95% range)
National prevalence of pre-clinical vCJD (cases)	Beta	151 (34 - 409)
Susceptibility to developing clinical vCJD (%)	Beta	10.0 (8.8 – 11.1)
Donations per infected donor (units per annum)	Sampled	1 (1 – 4)
Percentage of collected units used (%)	Beta	89 (86 - 92)
Infectivity of vCJD infected blood (ID/ml)	Gamma	9.9 (0.7 – 31.6)
Residual plasma (ml) – TAT	Normal	20.3 (13.6 – 26.2)
- TAB	Normal	9.2 (4.9 – 13.5)
Infectivity removed by leucoreduction (%)	Beta	50.0 (32.5 – 67.5)
Incubation (years) - MM homozygous	Normal	7.6 (5.6 – 9.6)
- non-MM homozygous	Beta	21.2 (16.5 – 29.1)
Percentage population MM-homozygous	Beta	39.2 (34.5 – 44.0)
Probability of infectious doses after prion filtration	Beta	0.00007 (0.000003 – 0.00037)
Percentage units processed by TAB (%)	Uniform	50 (0 – 100)
Discount rate (%)	-	3

**Cost component of cost-effectiveness model**

Cost data are used in the cost component of the cost-effectiveness model and as the basis for the budget impact analysis (BIA).

The costs used in the cost-effectiveness model related to the incremental cost of prion filtration, that is, added costs over and above the current operational costs, or baseline. Cost savings related to the reduced consumption of existing resources were included, as appropriate. Costs considered in estimating the marginal unit cost for the intervention included the cost of procurement, processing, storage and distribution of prion-filtered RCC.

Satisfactory independent safety and efficacy data must be available for a prion filter to be considered for adoption. As there are no published independent safety and efficacy studies for the PRF2BE filter system, it is assumed that it cannot be adopted until such studies are completed. We have assumed that such studies will take three to four years and that the PRF2BE filter system can be adopted after that time.

**Table 2. Estimated costs inputs (exclusive of VAT) for universal prion filtration using the Macopharma P-Capt™ filter or Pall PRF2BE filter system**

Item	P-Capt™ Filter	PRF2BE	Source
<b>Unit Cost of Filter</b>			
Filter cost per unit*	€62.47 - €73.83	€29.85 - €58.23	HIQA
<b>Additional consumables cost per unit</b>			
Factor IX assay	€0.07	€0.07	HIQA
Wafers	€3.10	€3.10	HIQA
Waste bins	€0.14	-	HIQA
Incineration	€0.30	-	HIQA
Classic 3-bag blood collection system (no filter)	-	€7.89	HIQA
Current leucoreduction filter bag system	-	-€10.02**	HIQA
<b>Annual staffing costs</b>			
Medical Laboratory aides	€44,000	€44,000	Agenas
Senior Medical Scientist	€80,000	€80,000	Agenas
<b>Other direct costs</b>			
Processing cost per unit (excluding prion filtration)	€153.00	€153.00	CNS
Additional cost per unit of leucoreduced plasma**	-	€31.67	HIQA
Initial validation costs	-	€8,522	HIQA

\* Filter price depends on volume of filters purchased.

\*\* Average cost based existing leucoreduction filter systems.

### Budget impact analysis

The BIA is conducted from the perspective of the publicly-funded health and social care system and reports the costs for each year in which they occur. In this case for a timeframe of five years whereas the timeframe required in the economic evaluation is longer at 10 years.

The data for the BIA are the same as those used in the cost-effectiveness analysis with the difference being that prices are inclusive of VAT, and no discounting is applied. All items are subject to VAT at 21% apart from the cost per unit of the processed RCC, which is classified as VAT exempt. The results are reported as the annual cost of implementing universal prion

filtration. The analysis takes into account the projected changes to demand for RCC due to the changing size of the Italian population.

Prion filtration of RCC represents an additional step in the processing of RCC. Because of differences between the two filters (prion filter only versus a combined leucocyte reduction and prion filter), the position of the filters within the processing cycle and the requirements for additional consumables differ. The calculations used in this study take into account cost-offsets where appropriate so that the incremental and total costs of introducing prion filtration are equivalent.

## Results

Results are presented for a 10-year timeframe for the potential number of transmissions of vCJD through infected blood products in the absence of prion filtration as well as the number of infections prevented and the number of life years gained by adopting universal prion filtration. The 10-year discounted cost (discount rate of 3% and 0-5% for sensitivity analysis) (61, 62, 63) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of adopting universal prion filtration are reported. Finally, the results of the budget impact analysis over five years are presented.

### No prion filtration (current practice)

**Table 3. Predicted number of transmitted infections and life years lost over 10 years if prion filtration of RCC is not implemented**

Outcome	Median	(95% CI)
Infected donors	46	(2 - 143)
Transfusion recipients:		
Infected units	71	(2 - 227)
Susceptible to clinical vCJD	7	(0 - 26)
Susceptible and surviving 5 years post-transfusion	3	(0 - 12)
Susceptible and dying from vCJD	2	(0 - 9)
Life years lost (discounted)	25.31	(0.0 - 136.96)

### Cost-effectiveness of prion filtration

**Table 4. Predicted infections prevented and life years gained over 10 years by universal prion filtration**

Outcome	Median	(95% CI)
vCJD deaths prevented	2	(0 - 9)
Life years gained (discounted)	25.1	(0.0 - 135.3)
Units processed (millions)	28.69	
Cost (€ billions) (discounted)	1.28	(1.15 - 1.43)
ICER (€ million/life year gained)	51.2	(9.43 - ∞)

The use of a probabilistic model makes it possible to compute the probability of different outcomes. There is a 22.4% chance that in the absence of prion filtration there will be no deaths from vCJD due to transfusion with infected RCC over the 10-year timeframe. There is a 97.3% chance that all vCJD deaths will be prevented by universal prion filtration.

An incremental cost-effectiveness ratio (ICER) can be used to quantify the additional cost of a life year gained by the introduction of universal prion filtration. The effectiveness is measured as the life years gained and, in 22.6% of simulations the life years gained is zero. As the ICER is a ratio, if the denominator is zero a value of infinity is returned. That is, an infinite amount of money must be spent to achieve a health gain. To compute the ICER in this case we divide the average cost across simulations by the average life years gained across simulations. This approach does not allow for the computation of confidence bounds from the model output. The ICER is €51.2 million per life year gained.

**Table 5. Cost effectiveness of different filtering strategies**

Scenario	Life years saved			Cost			ICER*			Probability of life years gained**
	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	
1 - under 1s only	0.00	0.00	30.29	47.35	43.07	51.84	∞	1.52	∞	0.16
2 - under 2s only	0.00	0.00	45.23	57.33	52.03	63.03	∞	1.30	∞	0.17
3 - under 16s only	0.00	0.00	55.54	241.35	218.69	266.25	∞	4.25	∞	0.32
4 - all	25.12	0.00	135.34	1283.96	1153.63	1429.79	51.19	9.43	∞	0.77
5 - haemoglobinopathies only	0.00	0.00	23.43	19.97	18.36	21.60	∞	0.85	∞	0.12
6 - under 1s + haemoglobinopathies	0.00	0.00	49.10	68.87	62.43	75.82	∞	1.41	∞	0.25
7 - under 2s + haemoglobinopathies	0.00	0.00	50.09	77.72	70.46	85.56	∞	1.56	∞	0.26
8 - under 16s + haemoglobinopathies	0.00	0.00	58.42	248.51	224.90	274.64	∞	4.15	∞	0.34

Notes:

\* An ICER of infinity implies a cost for zero benefit

\*\* Probability refers to the likelihood that there will be life years gained (i.e. proportion of simulations in which there were life years gained)

## Budget impact analysis

The results of the BIA are shown in Tables 6 and 7. As the PRF2BE filter system cannot be adopted until at least year four, the total budget impact of the PRF2BE filter system is a combination of the budget impact of the P-Capt™ filter and the PRF2BE filter system.

**Table 6. Units processed over 10 years for each filtering strategy**

Scenario	Units processed (over 10 years)
1 - under 1s only	862,473
2 - under 2s only	1,069,998
3 - under 16s only	4,661,465
4 - all	28,687,921
5 - haemoglobinopathies only	351,235
6 - under 1s + haemoglobinopathies	1,296,994
7 - under 2s + haemoglobinopathies	1,466,264
8 - under 16s + haemoglobinopathies	4,867,449

**Table 6. Annual cost of universal prion filtration of RCC for the P-Capt™ filter**

Scenario	Budget impact (€ millions)														
	Year 1			Year 2			Year 3			Year 4			Year 5		
	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI
1 - under 1s only	7.1	6.0	8.1	7.1	6.1	8.2	7.1	6.1	8.2	7.2	6.1	8.2	7.2	6.1	8.3
2 - under 2s only	8.8	7.5	10.1	8.8	7.5	10.1	8.8	7.5	10.2	8.9	7.6	10.2	8.9	7.6	10.3
3 - under 16s only	38.0	32.5	43.8	38.2	32.6	44.0	38.4	32.7	44.1	38.6	32.9	44.4	38.7	32.9	44.5
4 - all	226.8	193.7	261.1	229.1	195.6	263.7	231.6	197.4	266.2	234.0	199.4	269.0	236.4	201.3	271.5
5 - haemoglobinopathies only	2.3	2.0	2.7	2.5	2.1	2.8	2.6	2.2	3.0	2.7	2.3	3.1	2.8	2.4	3.3
6 - under 1s + haemoglobinopathies	10.1	8.6	11.6	10.2	8.7	11.8	10.4	8.8	11.9	10.5	9.0	12.1	10.7	9.1	12.3
7 - under 2s + haemoglobinopathies	11.5	9.8	13.2	11.6	9.9	13.4	11.8	10.0	13.5	11.9	10.2	13.7	12.1	10.3	13.9
8 - under 16s + haemoglobinopathies	39.2	33.4	45.1	39.4	33.6	45.4	39.7	33.8	45.6	40.0	34.1	46.0	40.3	34.3	46.3

**Table 7. Annual cost of universal prion filtration of RCC for the PRF2BE filter**

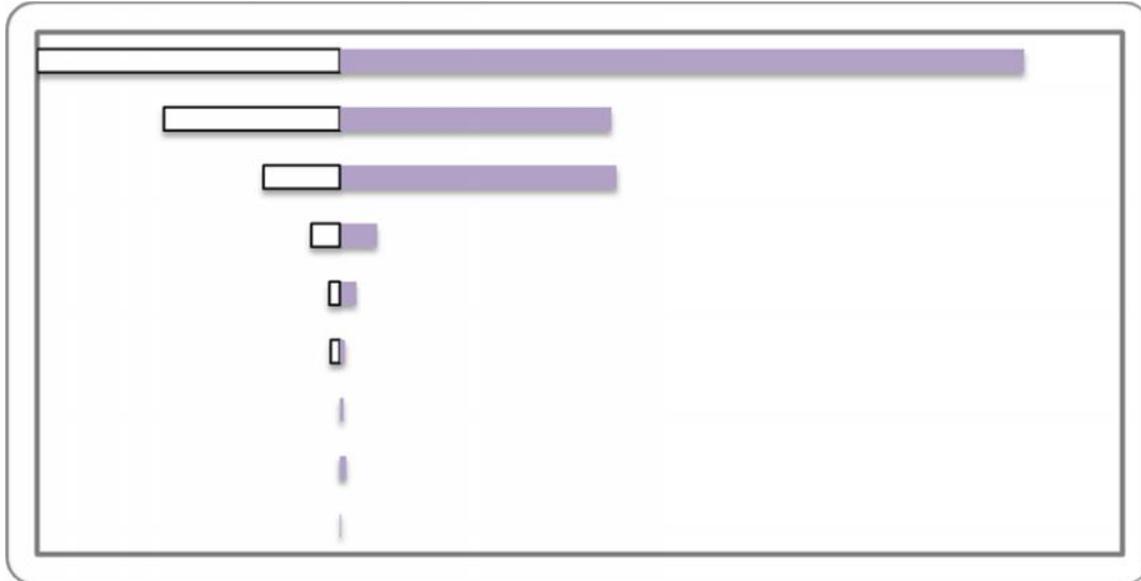
Scenario	Budget impact (€ millions)														
	Year 1			Year 2			Year 3			Year 4			Year 5		
	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI	Median	LCI	UCI
1 - under 1s only										6.1	5.0	7.3	6.1	5.0	7.3
2 - under 2s only										7.2	5.9	8.6	7.2	5.9	8.7
3 - under 16s only										29.5	24.3	35.3	29.6	24.2	35.5
4 - all										137.2	112.6	163.9	138.3	113.3	165.9
5 - haemoglobinopathies only										2.6	2.1	3.1	2.7	2.2	3.3
6 - under 1s + haemoglobinopathies										8.5	7.0	10.2	8.6	7.1	10.4
7 - under 2s + haemoglobinopathies										9.7	8.0	11.6	9.8	8.0	11.8
8 - under 16s + haemoglobinopathies										30.6	25.1	36.6	30.8	25.2	37.0

## Sensitivity analysis

### Life years gained

Variation in the estimated prevalence of vCJD was the most influential parameter affecting the total number of life years gained, followed by susceptibility to developing vCJD and the discount rate. Other parameters had limited influence on the estimate of life years gained.

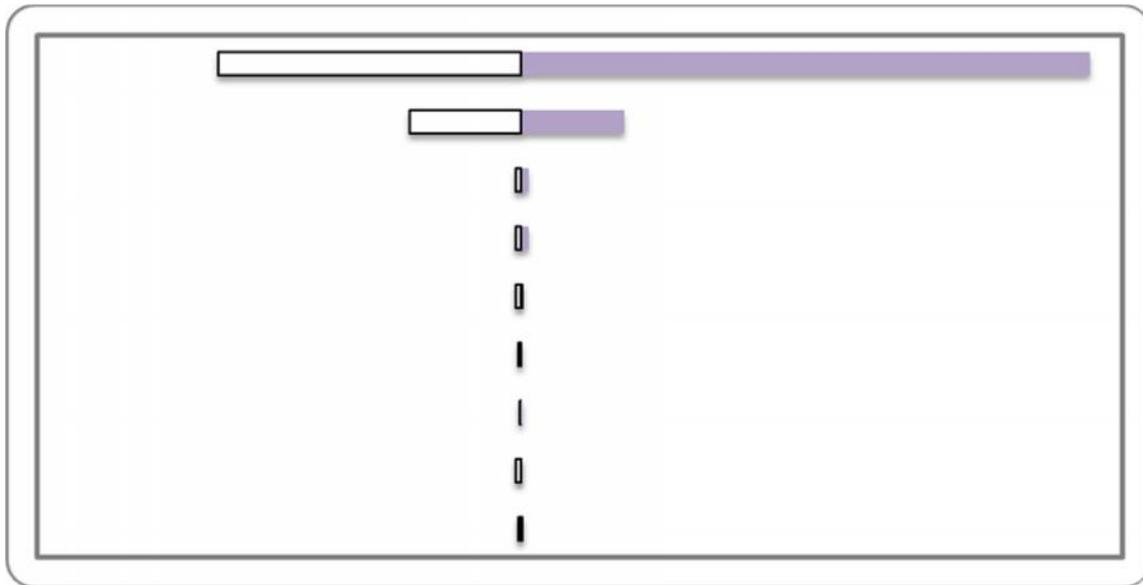
Figure 1. Tornado plot for life years gained



### Cost

Variation in the discount rate was the most influential parameter affecting the total cost, followed by the Pall filter price. In comparison, other parameters had negligible influence on the estimate of cost.

Figure 2. Tornado plot for total cost

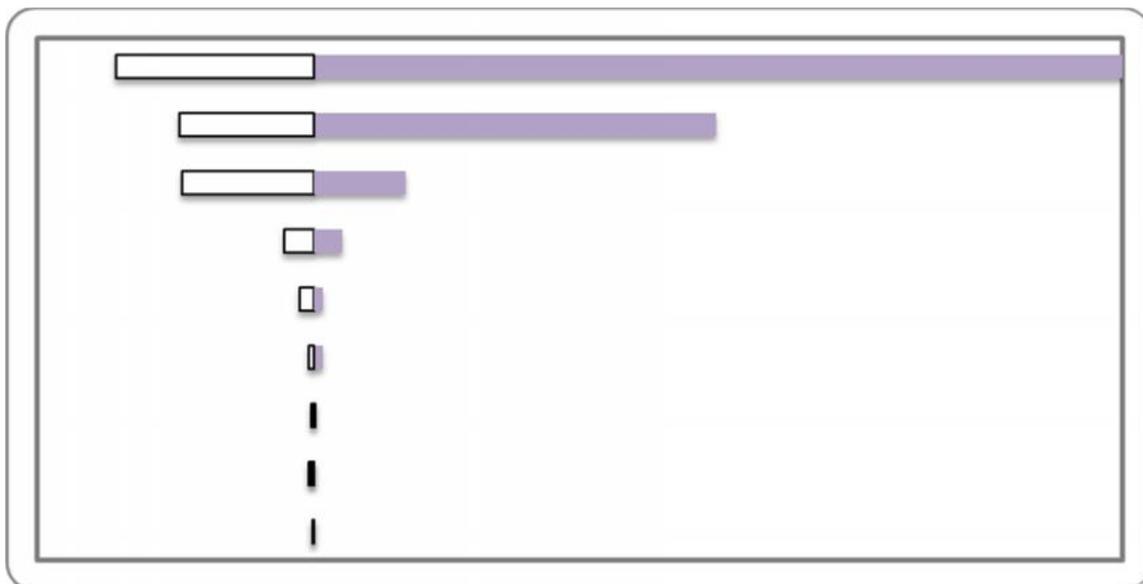


### ICER

Variation in the estimated prevalence of vCJD was the most influential parameter effecting the ICER, followed by susceptibility to developing vCJD and the discount rate. In comparison, other parameters had limited influence on the estimate of the ICER.

2

Figure 3. Tornado plot for ICER



\* The upper bound of Prevalence of vCJD is infinity

## Key Messages

- The economic evaluation compares an intervention with a comparator. In this HTA costs and health benefits of prion filtration introduction are compared with current practice which incorporates risk-reduction measures including donor deferral strategies and universal leucoreduction.
- The only previously published cost-effectiveness analysis evaluating prion filtration estimated the ICER to be €3.7 million per life year gained. (58) Other blood safety strategies found not to be cost-effective by traditional standards for cost-effectiveness (e.g. nucleic acid testing [NAT] for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C with ICERs ranging from €300,000 to €47million per QALY) (64-68,18).
- A probabilistic model was used to evaluate the cost-effectiveness of universal prion filtration in Italy compared to the usual standard of care (i.e. no prion filtration). This model allows the inherent uncertainty around parameter estimates to be incorporated.
- If prion filtration is not introduced, it was estimated that in the next 10 years there will be two (range: 0 to 9) recipients who will die from vCJD following transfusion of vCJD-infected RCC correlating with 25.31 (0.0-136.96) life years lost.
- Universal prion filtration is predicted to prevent both transfusion-related vCJD deaths. The estimated ICER is €51.2 million per life year gained. The probability of prion filtration being cost-effective is zero below a willingness to pay threshold of €3.8 million per life year gained and only exceeds 0.25 at a willingness-to-pay threshold of €23.8 million per life year gained.
- The estimate initial cost of universal prion filtration is €226,8 million per annum for P-Capt™ filter. For PRF2E filter the cost at year 4 of implementation is of € 137,2 million.
- In the univariate sensitivity analysis, effectiveness results were sensitive to the prevalence of subclinical infection while filter cost and the euro-sterling exchange rate were key drivers in the costs model. The ICER is predominantly affected by the estimate of prevalence.

