

Linee di indirizzo regionali per l'uso appropriato delle immunoglobuline

Documento aggiornato dal gruppo di lavoro regionale

31/07/2023

INDICE

<i>Premessa</i>	3
<i>Obiettivi</i>	3
<i>Metodologia della ricerca</i>	4
<i>Dosi raccomandate</i>	4
<i>Modalità di somministrazione</i>	5
<i>Reazioni avverse</i>	5
<i>Tracciabilità</i>	7
<i>Indicazioni alla terapia con Ig endovena</i>	7
<i>Principali preparazioni a base di Ig umane e indicazioni autorizzate gestite nella Regione Marche</i>	9
<i>Prescrizione delle Ig</i>	11
<i>Responsabilità</i>	13
<i>Modalità operative</i>	13
<i>Flow chart</i>	15
<i>Riferimenti normativi</i>	16
<i>Lista degli acronimi</i>	17
<i>Tabella 1</i>	18
<i>Tabella 2</i>	20
<i>Tabella 3</i>	24
<i>Tabella 4</i>	31
<i>Tabella 5</i>	36
<i>Allegato 1</i>	37

PREMESSA

L'incremento costante nell'uso delle Immunoglobuline polivalenti (a uso endovenoso e a uso sottocutaneo) che costituiscono oggi il driver della produzione di plasma per frazionamento, è confermato, in Italia dall'aumentata domanda di Medicinali Plasma Derivati (MPD). Negli ultimi anni l'utilizzo delle stesse ha continuato a crescere, comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda. Ai problemi di approvvigionamento esistenti si sono aggiunti quelli legati alla pandemia causata dal Covid-19 con un impatto negativo sulla raccolta di plasma, soprattutto in Paesi extra-europei, che ha comportato ripercussioni sulla produzione globale di MPD la cui distribuzione è determinata sulle basi di logiche di mercato che innescano inevitabilmente dinamiche competitive tra Paesi.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il Centro Nazionale Sangue (CNS) - con il coinvolgimento del Ministero della Salute (Mds), delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, delle Associazioni dei donatori, delle Associazioni e Organizzazioni dei Pazienti, delle Aziende produttrici di medicinali plasmaderivati (MPD) e di Farmindustria - hanno pertanto predisposto una serie di attività volte a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle immunoglobuline. Tra queste attività si segnala l'organizzazione di un Gruppo di lavoro in merito alla disponibilità delle IG che vede la cooperazione di tutti gli stakeholder sopra menzionati, il cui compito è affrontare in modo coordinato e organico il tema dell'approvvigionamento dei farmaci plasmaderivati, intervenendo preventivamente a fronte di potenziali situazioni di carenza per garantire ai pazienti che ne hanno reale bisogno la disponibilità di questi farmaci e la continuità terapeutica.

Anche in considerazione dell'ampia variabilità regionale nei consumi di IG (Immunoglobuline) la Regione Marche, come previsto dal documento AIFA "documento di indirizzo sull'uso delle immunoglobuline umane", ha istituito un gruppo di lavoro al fine di migliorare la gestione dell'appropriatezza di utilizzo clinico delle immunoglobuline endovena (IVIg) e sottocute (SCIg), o in ogni caso, di adeguare la strategia dell'impiego prioritario in caso di indisponibilità relativa o assoluta dei prodotti.

Il documento prodotto uniforma le diverse specifiche strategie di gestione adottabili in base alla disponibilità di IG sia a livello nazionale che a livello regionale garantendo anche forme di controllo locale delle prescrizioni di IG e un monitoraggio in tempo reale della disponibilità dei diversi prodotti in modo da allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili.

OBIETTIVI

Come richiamato in premessa, a causa della continua emergenza di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso off-label e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari), negli ultimi anni l'utilizzo delle IG ha continuato a crescere comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda.

Analogamente a quanto già avvenuto in altri Paesi, con particolare riferimento alle raccomandazioni adottate in Canada, si forniscono di seguito una serie di linee generali di indirizzo per garantire l'appropriatezza d'uso delle immunoglobuline umane nel contesto di carenza:

- prescrizione esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96;
- utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche (e utilizzo preferenziale di alternative terapeutiche ove disponibili);
- utilizzo del minor dosaggio efficace per il minor tempo necessario a garantire l'efficacia clinica.

METODOLOGIA DELLA RICERCA

Per la stesura di queste raccomandazioni sono state consultate le Linee Guida nazionali prodotte in Francia, Regno Unito, Stati Uniti d'America, Canada e Australia al fine di stilare delle indicazioni approvate per le diverse patologie circa l'utilizzo di immunoglobuline endovena e sottocute.

Sono state inoltre consultate le principali fonti online di articoli scientifici, redatti in lingua inglese o francese, quali MEDLINE/Pubmed, Scopus e Web of Science utilizzando le seguenti parole chiave: [(immunoglobulin) OR (immunoglobulin therapy) OR (immunoglobulin preparation) OR ((IVIg) OR (intravenous immunoglobulin)) OR ((subcutaneous immuno- globulin) OR (SCIg))] associati ai termini delle principali patologie contemplate dalle linee guida internazionali.

Tenuto conto della letteratura e delle evidenze finora prodotte, sono state considerate per ciascuna condizione le evidenze della letteratura in accordo con l'Evidence Based Medicine (EBM). Indicazioni ad alta priorità sono quelle scaturite da evidenze di massima qualità in quanto ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da metanalisi/revisioni sistematiche di studi randomizzati (Tab.1 e Tab.2). Indicazioni off label con alta/media e bassa priorità sono quelle che derivano da studi di coorte, casi-controllo, serie di casi o opinione di esperti (per la rarità delle condizioni considerate) (Tab.1, Tab.3 e 4).

In ultimo, è stato redatto un elenco di patologie per le quali l'utilizzo delle immunoglobuline risulta off-label o addirittura non indicato, secondo quanto finora offerto dalla letteratura (Tab.5).

DOSI RACCOMANDATE

Nei deficit anticorpali, la terapia sostitutiva con IVIg si somministra ad una dose che viene adattata al singolo paziente ed alla sua tollerabilità. Il dosaggio standard delle Ig nella terapia sostitutiva è 400-600 mg/kg/mese. In genere dosaggi più bassi (0.4 g/kg/mese) sono indicati per pazienti senza complicanze, mentre dosaggi più alti (0.6 g/kg/mese) sono necessari in pazienti con complicanze della malattia quali bronchiectasie, malattia polmonare cronica ed enteropatia.

La terapia sostitutiva può essere somministrata per via endovenosa mediante infusioni mensili di Ig della durata di alcune ore, da eseguire in strutture ospedaliere e presso day hospital dedicati, oppure per via sottocutanea (SCIg) mediante pompe infusionali portatili, che si possono effettuare settimanalmente presso il proprio domicilio, dopo adeguato addestramento ricevuto in ospedale. Di recente è stata poi introdotta la modalità sottocutanea facilitata (fSCIg) che, associando alle immunoglobuline l'infusione di ialuronidasi, permette la somministrazione di maggiori volumi di immunoglobuline per via sottocutanea, consentendo una cadenza mensile delle infusioni, sempre da eseguire a domicilio. Per l'azione immunomodulante, il dosaggio di riferimento per gli adulti è di **IVIg 2 g/Kg di peso ideale**, suddiviso in 2 o 5 giorni al mese, mentre per i soggetti pediatrici è di IVIg 2 g/Kg (max 80 grammi) in monosomministrazione o in 2 dosi frazionate in casi selezionati (1 g/kg/die in due giorni consecutivi).

La somministrazione frazionata in 2 giorni non è associata a maggiori effetti collaterali rispetto alla somministrazione in 5 giorni. In alcuni pazienti è più vantaggiosa, per il fatto di intervenire rapidamente sulle cause che hanno determinato la patologia (per es. piastrinopenia acuta).

Nei pazienti in trattamento immunomodulante a lungo termine, dopo i primi tre mesi di trattamento è necessaria una rivalutazione della situazione per decidere se proseguire o meno con il trattamento con IVIg ad azione immunomodulante. In questi casi è ragionevole considerare prima una riduzione del dosaggio delle IVIg, impiegando dosi ridotte (per es., 1g/kg/peso ideale al mese) e quindi aumentando l'intervallo di tempo tra un trattamento e il successivo (ciclo ogni duemese per tre volte e quindi ogni 3 mesi per due volte) (Dalakas MC, 2021).

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Le immunoglobuline sono in genere infuse per via endovenosa alla velocità di 5 g/ora. In alcuni pazienti, in particolare in età pediatrica, ai primi cicli si può iniziare per i primi 20 - 30 minuti ad una velocità di 0.46 – 0.92 ml/kg/h (10 - 20 gocce al minuto) per formulazione 50 gr/L. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata sino alla velocità indicata di 5 g all'ora, in caso di paziente pediatrico con peso <20Kg si consiglia di non superare la velocità di 3g all'ora.

In caso di paziente pediatrico in regime immunomodulante ad alte dosi (2 gr/Kg) in monosomministrazione, al fine di ridurre eventi avversi legati a sovraccarico, la velocità di infusione va aumentata gradualmente sino alla velocità max di 1.85 mL/Kg/h (40 gocce minuto) per formulazione 50 gr/L. In accordo con tale riferimento, la velocità finale raggiunta va adeguata di conseguenza per formulazioni a concentrazione iniziale differente.

Oggi le reazioni all'infusione di IVIg sono molto più rare rispetto al passato, per le tecniche sempre più perfezionate di preparazione e purificazione dei diversi prodotti. Nei pazienti con pregressa intolleranza alle IVIg si può comunque ricorrere a:

- Premedicazione con paracetamolo, cp 500 mg o 1 g (paracetamolo e.v. 15 mg/kg nei pazienti >10kg in età pediatrica, 7.5 mg/kg nei pazienti <10kg in età pediatrica), 15 minuti prima dell'infusione, antistaminico (clorfenamina) 10 mg per via e.v. (0.2 mg/kg/dose, massimo 10 mg nel paziente pediatrico) e/o idrocortisone 500 mg e.v. (8 mg/kg/dose, massimo 500 mg nel paziente pediatrico con peso superiore a 60 Kg) 30 minuti prima dell'infusione.
- Impiego di altro prodotto di Ig per via e.v., diluito in soluzione fisiologica o glucosata al5% secondo le indicazioni del produttore.

REAZIONI AVVERSE

In alcuni casi, una reazione avversa può essere correlata alla velocità di infusione. Questa (vedi "Modalità di somministrazione") deve essere scrupolosamente seguita. È necessario controllare attentamente il paziente per l'eventuale insorgenza di sintomi, durante l'intero periodo dell'infusione e per 20 minuti dopo il termine della stessa.

Alcune reazioni avverse possono manifestarsi più frequentemente:

- in caso di alta velocità di infusione;
- in pazienti con ipo- agammaglobulinemia, con o senza deficit di IgA;
- in pazienti che ricevono immunoglobuline umane normali per la prima volta o, in casi rari, quando si cambia il tipo di prodotto a base di Ig o quando c'è stato un lungo intervallo dalla precedente infusione.

Vere reazioni di ipersensibilità possono verificarsi in casi molto rari di deficienza di IgA con anticorpi anti-IgA. Raramente le immunoglobuline umane normali possono causare un calo della pressione del sangue con reazioni anafilattiche, anche quando il paziente non abbia mostrato ipersensibilità a precedenti somministrazioni.

Potenziati complicazioni spesso possono essere evitate assicurando:

- che i pazienti non siano sensibili alle immunoglobuline umane normali iniettando all'inizio il prodotto lentamente (velocità di iniezione 0,3 ml/kg/h);
- che i pazienti siano controllati attentamente per qualunque sintomo durante il periodo di infusione.

In particolare, i pazienti che ricevono per la prima volta immunoglobuline umane normali, i pazienti che hanno cambiato tipo di prodotto a base di Ig e.v. e i pazienti per i quali è trascorso un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione, devono essere controllati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per individuare potenziali segnali di reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Nei pazienti con deficit anticorpali primitivi, in presenza di pregressa intolleranza o reazione alla somministrazione e.v. di Ig, possono essere valutate le seguenti opzioni, modulabili sul singolo caso:

- somministrazione di altro prodotto contenente Ig per via e.v.
- somministrazione di Ig per via sottocutanea (rescue)
- antibiotico-profilassi

In entrambi i casi si fa riferimento a protocolli specifici di re-introduzione della terapia con Ig. Esistono evidenze cliniche che dimostrano una relazione tra la somministrazione di Ig e.v. ed eventi tromboembolici (come infarto miocardico, ictus, embolia polmonare e trombosi venosa profonda) che si presume siano correlati ad un aumento relativo della viscosità del sangue dovuta ad un alto afflusso di immunoglobuline in pazienti a rischio. Bisogna essere cauti nel prescrivere e nell'infondere Ig e.v. in pazienti obesi e in pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattie vascolari o episodi trombotici, pazienti con disordini trombofilici ereditari o acquisiti, pazienti con prolungato periodo di immobilità, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

Per quanto raro, è descritto un rischio emolitico, dovuto alla presenza di anticorpi gruppo

sanguigno-specifici (emolisine anti-A e anti-B) provenienti dal sangue dei donatori. Questi possono causare risultati falsamente positivi al test di Coombs ed emolisi nei riceventi di gruppo A o B.

In pazienti che hanno ricevuto Ig e.v. sono stati riportati in passato casi di insufficienza renale acuta. Nella maggior parte dei casi i fattori di rischio sono stati identificati in insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, somministrazione concomitante di medicinali nefrotossici, o età superiore a 65 anni. In caso di danno renale deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Anche se casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono stati messi in relazione con l'uso di molti prodotti a base di Ig e.v., i prodotti contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano una quota preponderante dell'intero numero. Nei pazienti a rischio può essere preso in considerazione l'uso di prodotti a base di Ig e.v. che non contengono saccarosio. Nei pazienti a rischio per insufficienza renale acuta o per reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti a base di Ig e.v. devono essere somministrati alla più bassa velocità di infusione e dose praticabili.

In questi pazienti la somministrazione di Ig e.v. richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di Ig e.v.;
- controllo del volume urinario;
- controllo del livello di creatinina sierica;
- evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

In caso di reazione avversa la velocità di somministrazione deve essere ridotta o l'infusione deve essere interrotta.

Il trattamento necessario dipende dalla natura e dalla gravità dell'effetto collaterale. In caso di shock, deve essere eseguito il trattamento medico standard per lo shock.

Cautela anche nei pazienti con deficit di pompa cardiaca, per il rischio di sovraccarico idrico.

TRACCIABILITÀ

Ogni volta che si somministrano le Ig endovena ad un paziente è necessario registrare il nome del prodotto ed il numero di lotto in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto impiegato.

Sarà necessario inoltre ottenere il consenso informato, in quanto si tratta di emoderivati.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON Ig ENDOVENA

Specialità medicinali a base di immunoglobuline, indicazioni autorizzate e rimborsate in Italia.

Le principali indicazioni autorizzate per le immunoglobuline a somministrazione endovenosa riguardano:

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti per:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi.

- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici o livelli sierici di IgG < 4 g/l.
- Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti per:
- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain-Barré (GBS).
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico).
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

Le immunoglobuline a somministrazione endovenosa sono inserite nell'elenco dei farmaci di uso consolidato in neurologia per le seguenti indicazioni:

- Crisi miastenica, in alternativa alla plasmaferesi.
- Forme di miastenia gravis rapidamente ingravescenti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria.
- Nelle fasi iniziali della miastenia gravis, in attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva.
- Come preparazione alla timectomia, nei pazienti affetti da miastenia gravis non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base.
- In pazienti affetti da miastenia gravis non responsivi alle terapie farmacologiche steroideo e/o immunosoppressiva oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo.

Le immunoglobuline a somministrazione sottocutanea sono per lo più autorizzate per la terapia sostitutiva in adulti in caso di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che non hanno risposto alla profilassi antibiotica o in cui quest'ultima è controindicata.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

- La specialità medicinale Hizentra® (CSL Behring GMBH) ha autorizzata anche l'indicazione relativa al trattamento di pazienti affetti da CIDP.

Le altre SCiG sono inserite nell'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96 per la seguente indicazione "Pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea" (G.U. 17/11/14 n. 267).

Le indicazioni sono state suddivise, secondo le diverse patologie, in:

- **indicazioni con alta priorità:** Immunodeficienze Primarie (PID) e Secondarie (SID, con restrizioni), Trombocitopenia immune / Porpora Trombocitopenica Idiopatica (ITP), Sindrome di Guillain-Barré (GBS), Malattia di Kawasaki (KD), Polineuropatia Cronica Infiammatoria demielinizzante (CIDP), Neuropatia Motoria Multifocale (MMN) (Tabella 1 e 2);
- **off label:** da impiegare, dopo formale richiesta, quando le altre risorse terapeutiche sono state esperite senza esito o sono controindicate (suddivise in indicazioni ad alta/media e bassa priorità) (Tabella 1, 3 e 4);
- **non appropriate:** quando non vi sono dati in letteratura che ne giustificano l'impiego (Tabella 5).

PRINCIPALI PREPARAZIONI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE UMANE E INDICAZIONI AUTORIZZATE GESTITE NELLA REGIONE MARCHE

KIOVIG (ATC J06BA02): Somministrazione endovenosa, Azienda BAXTER AG, Classe OSP

Indicazioni

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici o livelli sierici di IgG < 4 g/l.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica
- Sindrome di Guillain-Barré
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalilico)
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

- Neuropatia motoria multifocale (MMN)

PRIVIGEN (ATC J06BA02): Somministrazione endovenosa, Azienda CSL Behring GMBH, Classe OSP

Indicazioni

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:

- Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici o livelli sierici di IgG < 4 g/l

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica
- Sindrome di Guillain-Barré
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico)
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN)

HIZENTRA (ATC J06BA01): Somministrazione sottocutanea, Azienda CSL Behring GMBH, Classe RNRL

Indicazioni

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti, in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL), per i quali la profilassi con antibiotici è inefficace o controindicata
- Ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM)
- Ipogammaglobulinemia in pazienti pre- e post- trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

Terapia immunomodulante in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni):

- Hizentra è indicato per il trattamento di pazienti affetti da polineuropatia demielinizzante

infiammatoria cronica (CIDP), come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg)

CUVITRU (ATC J06BA01): Somministrazione sottocutanea, Azienda Takeda Italia S.p.A, Classe RNRL

Indicazioni

Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM)
- Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation)

HyQvia (ATC: J06BA01) Somministrazione sottocutanea facilitata, Azienda Takeda Italia S.p.A,

Indicazioni

Terapia sostitutiva negli adulti, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF, proven specific antibody failure)* o livello sierico di IgG < 4 g/l.

*PSAF = mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco.

PRESCRIZIONE DELLE Ig

Le Ig sono disponibili come preparazione sterile di anticorpi concentrati estratti dal plasma di donatori sani. Esistono numerose preparazioni autorizzate alla vendita, disponibili come preparati per somministrazione sia endovenosa che sottocutanea.

I criteri di prescrizione sono stabiliti al fine di:

- garantire la terapia a quei soggetti per i quali la somministrazione di Ig è salva-vita;
- facilitare la gestione della domanda di immunoglobuline in condizioni di carenza

- assicurare l'applicazione clinica delle evidenze disponibili e delle opinioni di esperti in materia.

È d'obbligo sottolineare che per i pazienti con immunodeficienza anticorpale primitiva sintomatica le Ig sono terapia "salva-vita", ad essi pertanto vanno destinate prioritariamente, non essendoci trattamenti alternativi validi.

Oltre che come terapia sostitutiva, le Ig hanno una riconosciuta azione immunomodulante in alcune malattie a patogenesi immunomediata, per cui queste condizioni saranno egualmente considerate.

In sintesi, al di là delle indicazioni codificate in scheda tecnica, in questo momento critico è ineludibile assicurare la terapia con Ig endovena o sottocute:

1. a quei soggetti per cui le Ig sono terapia salvavita e che non hanno alternative terapeutiche, come le immunodeficienze anticorpali, diagnosticate secondo i criteri internazionali (non basta avere una ipogammaglobulinemia "generica")
2. a quei pazienti che già le assumono con beneficio

È pertanto opportuno evitare, per quanto possibile, di iniziare una terapia con Ig endovena o sottocute in pazienti nei quali si presuppone un uso cronico, se prima non si sono provate altre strategie terapeutiche.

Alla luce di tali evidenze di seguito si danno indicazioni sulle modalità operative per la somministrazione delle Ig applicabili a tutte le Strutture operative del SSR che si trovano nella necessità di gestire pazienti con indicazione all'impiego delle Ig endovena e Servizi (Farmacia, Medicina Trasfusionale).

Ciò garantirà una gestione controllata delle Ig endovena per le quali, trattandosi di plasma derivati, deve essere mantenuta l'attenzione ad un uso rigorosamente appropriato.

RESPONSABILITÀ

FIGURE COINVOLTE Descrizione Attività	Direttore Sanitario	Dirigente Medico	Dirigente Farmacia	Infermiere	ASA/OSS
1) Verifica, in reparto, DH o ambulatorio, della necessità di somministrare le Ig endovena		R			
2) Compilazione della scheda di richiesta da inviare alla Farmacia		R		C	
3) Approvazione della richiesta			R		
4) Somministrazione in ambiente ospedaliero (reparto o DH)					
4a) Compilazione e firma dello schema di infusione delle IVIg. Se in DH, inoltre, compilazione delle relative ricette dema		R		C	
4b) Ritiro delle IVIg in Farmacia e consegna al reparto che ne ha fatto richiesta				C	R
4c) Infusione al paziente delle IVIg		C		R	
4d) Periodo di osservazione post-infusione		C		R	
5) Verifica della necessità di somministrare le Ig endovena fuori indicazione (off label)		R			
6) Se off label, compilazione della relazione e della relativa richiesta da inviare al DS		R		C	
7) Approvazione della richiesta off label	R				
Per la somministrazione off label si procede dal punto 4					

R = responsabile C = coinvolto

MODALITÀ OPERATIVE

Le diverse fasi in cui si articola il processo sono:

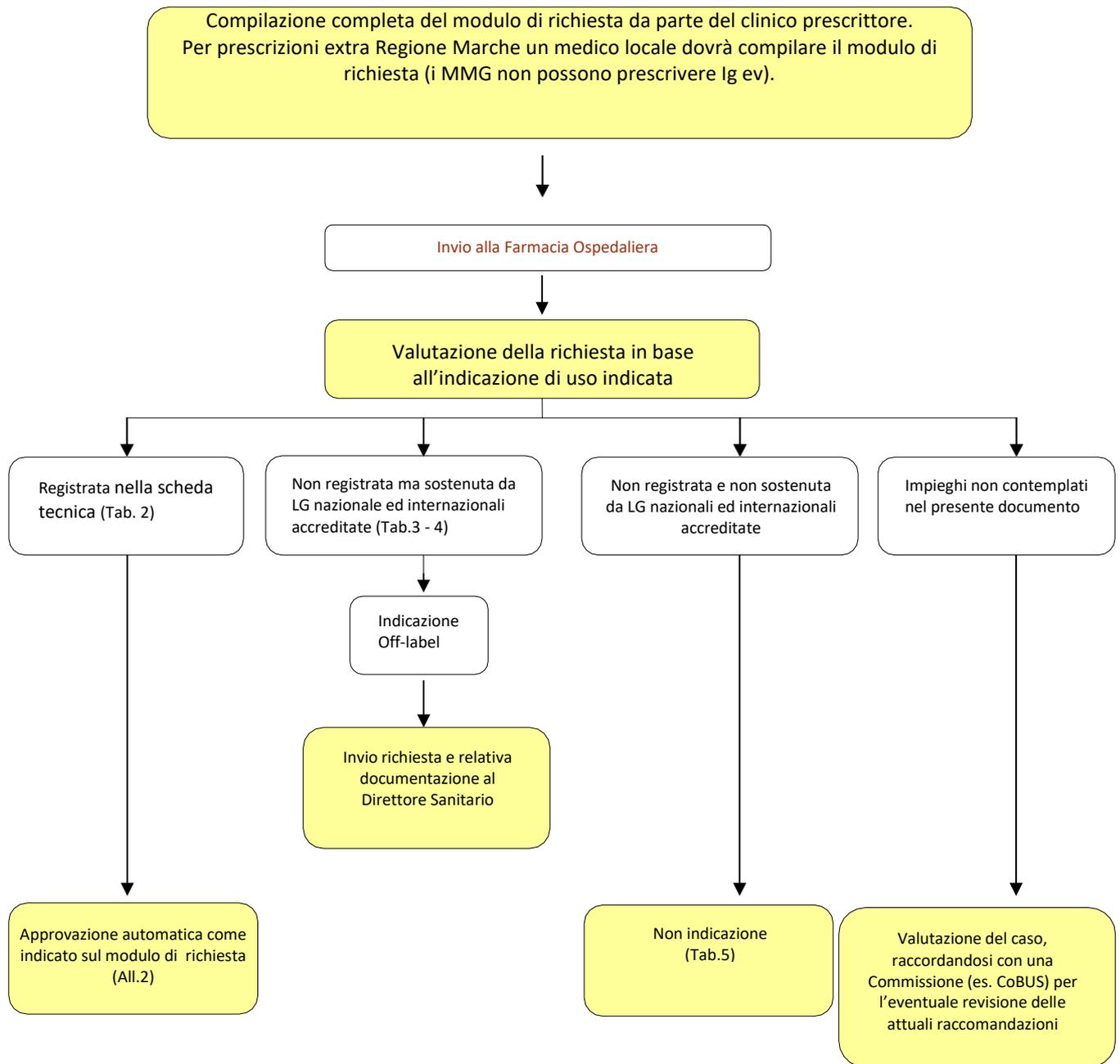
- Fase della valutazione, in ambulatorio, DH o reparto, della indicazione all'impiego delle Ig endovena con successiva prescrizione
- Fase della richiesta con compilazione scheda (Allegato 1)
- Fase della valutazione da parte della Farmacia con successiva distribuzione del farmaco allo specialista richiedente
- Fase della prescrizione e somministrazione nel setting assistenziale previsto, o in regime ordinario o di DH
- Per quanto qui non espressamente dichiarato, si fa riferimento alle singole procedure degli Enti del SSR riguardanti la distribuzione all'utenza interna dei farmaci, comprese le Immunoglobuline.

In caso di gestione Off label:

- Formulazione richiesta per l'impiego off label al DS con dichiarazione esplicita di aderenza alle Raccomandazioni aziendali, ad eccezione di quanto previsto in Legge 648/1996. La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, quando non esiste un'alternativa terapeutica valida: per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia, per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica, per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.
- Esito della richiesta con eventuale approvazione all'uso off label del farmaco
- Ogni Ente del SSR utilizzerà la propria procedura per la richiesta di farmaci off label

Al fine di uniformare le procedure di richiesta di immunoglobuline e.v., si allega il modulo di riferimento (Allegato 1). Tale prescrizione dovrà essere inoltrata alla Farmacia Ospedaliera che si occuperà della valutazione della richiesta e della dispensazione del prodotto. Per i trattamenti off label, il medico prescrittore presenterà richiesta di autorizzazione al DS. Quindi la Farmacia, prima della fornitura, si avvarrà della valutazione autorizzata da parte del DS.

FLOW CHART RICHIESTA Ig



RIFERIMENTI NORMATIVI

La stesura delle raccomandazioni per l'uso appropriato delle Ig endovena si è basata sulla revisione delle principali pubblicazioni reperibili nella letteratura medica. Nelle Tabelle 2 e 3 sono riportate le voci bibliografiche di riferimento per ogni singola patologia.

Di seguito le principali pubblicazioni:

- AIFA Documento di indirizzo sull'uso delle immunoglobuline umane in condizioni di carenza. Febbraio 2022. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Uso_immunoglobuline_umane_condizioni_carenza_02_22.pdf
- ANSM Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines normales (IgHN) – Note d'information DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019, aggiornato al 16/09/2021
- Farrugia A, Grazzini G, Quinti I, Candura F, Profili S, Liubruno GM. The growing importance of achieving national self-sufficiency in immunoglobulin in Italy. The emergence of a national imperative. *Blood Transfus* 2019; 17(6): 449-458.
- Katz U, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Update on intravenous immunoglobulins (IVIg) mechanisms of action and off-label use in autoimmune diseases. *Curr Pharm Des* 2011; 17(29): 3166-75.
- Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics* (2021) 18:2397–2418.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3S): S1-S46.
- Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20(6): 557-564.
- Späth PJ, Schneider C, von Gunten S. Clinical Use and Therapeutic Potential of IVIG/SCIG, Plasma-Derived IgA or IgM, and Other Alternative Immunoglobulin Preparations. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65(3): 215-231.
- Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Parronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med* 2019; 14(7): 1041-1049.

Lista degli acronimi

ADEM Encefalomielite acuta disseminata AIFA Agenzia Italiana del Farmaco
BMT Trapianto di midollo osseo
CERM Comitato Etico della Regione Marche
CIDP Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy - Polineuropatia Demielinizzante
Infiammatoria Cronica
CLL Chronic Lymphocytic Leukemia - Leucemia Linfatica Cronica CMV Citomegalovirus
CNS Centro Nazionale Sangue CS corticosteroidi
CSA Ciclosporina A
CVID Common Variable Immunodeficiency - Immunodeficienza Comune Variabile EV endovena
fSCIg Immunoglobuline umane a somministrazione sottocutanea facilitata GBS Guillain-Barré
Syndrome - Sindrome di Guillain-Barré
HSCT Hematopoietic Stem Cell Transplantation - Trapianto allogenico di cellule staminali
ematopoietiche
IBM Inclusion Body Myositis – Miosite da corpi inclusi Ig Immunoglobuline
IMIg Immunoglobuline a somministrazione intramuscolare
IVIg, IGIV, Ig ev Immunoglobuline umane a somministrazione endovenosa LEN Lupus eritematoso
neonatale
MIS-C Sindrome infiammatoria multisistemica del bambino MM Multiple Myeloma - Mieloma
Multiplo
MMN Multifocal Motor Neuropathy - Neuropatia Motoria Multifocale Off label: Usi non registrati
(ovvero non riportati in scheda tecnica) PID Primary Immunodeficiency Disease -
Immunodeficienze Primitive PDN Prednisone
POEMS Sindrome con polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale
e alterazioni cutanee
PTI Porpora trombotica idiopatica – Primary immune thrombocytopenia
PTT Porpora trombotica trombocitopenica - Thrombocytopenic thrombotic purpura
RTX Rituximab
SCIg, SCIG, Ig sc Immunoglobuline umane per uso sottocutaneo (16.5% SCIg, 20% SCIG) SID
Secondary Immunodeficiency Disease - Immunodeficienze Secondarie
TEN Toxic epidermal necrolysis – Necrolisi epidermica tossica TPE Therapeutic Plasma Exchange –
Scambio plasmatico
VITT Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia - Trombocitopenia e trombosi
immunitaria indotta da vaccino