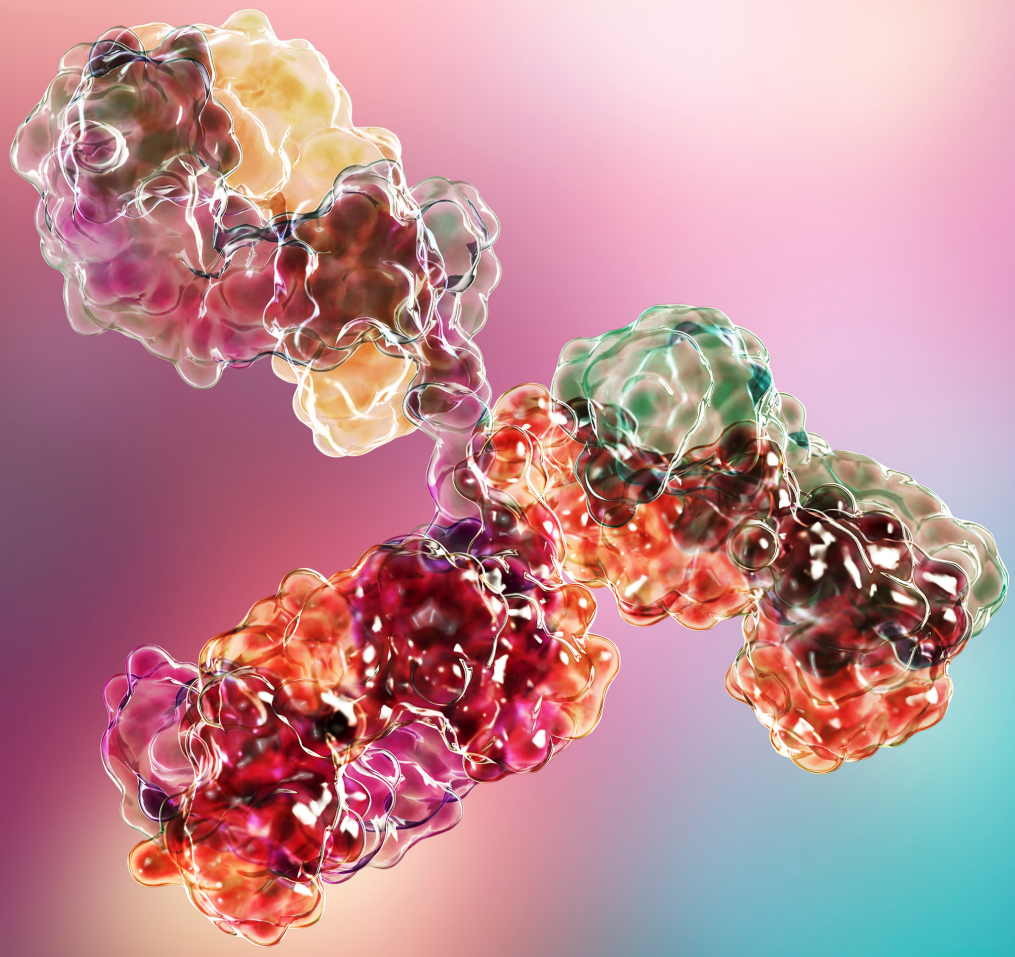
AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

CENTRO NAZIONALE SANGUE
Istituto Superiore di Sanità

# DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA



GITMO

SIdEM Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

SIE Società Italiana di Ematologia

CHARITAS SAPIENTIA
SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

SIMTI

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

# DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA

Hanno partecipato alla redazione del documento:

Di Giorgio Domenico, Traversa Giuseppe, Trotta Maria Paola **Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA**

Candura Fabio, De Angelis Vincenzo, De Fulvio Lucia, Forioso Donata, Massari Maria Simona, Profili Samantha, Quinti Isabella, Silvioli Giacomo **Centro Nazionale Sangue – CNS**

Mordini Nicola **Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo – GITMO**

De Silvestro Giustina, Ostuni Angelo **Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare – SIDEM**

Mancuso Salvatrice **Società Italiana di Ematologia – SIE**

Cavaliere Arturo **Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie – SIFO**

Vecchiato Cinzia **Società Italiana di Medicina Trasfusionale – SIMTI**

Nobile-Orazio Eduardo **Società Italiana di Neurologia – SIN**

Si ringraziano inoltre per il contributo al presente documento i componenti della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA e in particolare la Dott.ssa Popoli Patrizia, Presidente della CTS, per la preziosa collaborazione.

Il presente documento è stato approvato nella riunione della CTS dell'8 febbraio 2022.

L'immagine di copertina è di Kateryna Kon, acquisita da Adobe Stock©.

# INDICE

**LISTA DEGLI ACRONIMI** ..... III

**PRESENTAZIONE** ..... IV

**INTRODUZIONE** ..... 1

**PREMESSA** ..... 2

**INQUADRAMENTO DELL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE** ..... 3

SPECIALITÀ MEDICINALI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE, INDICAZIONI AUTORIZZATE E RIMBORSATE IN ITALIA ..... 3

DATI DI CONSUMO E SPESA DELLE IMMUNOGLOBULINE IN ITALIA ..... 5

**STRATEGIE GENERALI DI CONTRASTO ALLA CARENZA DI IMMUNOGLOBULINE** ..... 6

**CRITERI DI ALLOCAZIONE E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE IN RELAZIONE ALLA DIFFERENTE DISPONIBILITÀ DI IMMUNOGLOBULINE UMANE** ..... 7

**CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA NELL'AMBITO DELLE INDICAZIONI** ..... 9

A) DERMATOLOGIA ..... 10

B) EMATOLOGIA ..... 11

C) IMMUNOLOGIA ..... 14

D) MALATTIE INFETTIVE ..... 15

E) NEUROLOGIA ..... 16

F) REUMATOLOGIA ..... 18

G) TRAPIANTO DI ORGANI ..... 19

**PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI** ..... 20

**APPENDICE 1. PREPARAZIONI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE UMANE (J06BA) E INDICAZIONI AUTORIZZATE** ..... 21

**LISTA DEGLI ACRONIMI**

| | |
|---|---|
| AIFA | Agenzia Italiana del FArmaco |
| ATC | *Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico) |
| CIDP | *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* - Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica |
| CLL | *Chronic Lyphocytic Leukemia* - Leucemia Linfocitica Cronica |
| CMV | CytoMegaloVirus |
| CNS | Centro Nazionale Sangue |
| GBS | *Guillain-Barré Syndrome* - Sindrome di Guillain-Barré |
| HSCT | *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche |
| IG | ImmunoGlobuline |
| IGIM | ImmunoGlobuline a somministrazione IntraMuscolare |
| IGIV | ImmunoGlobuline a somministrazione Endovenosa - *IntraVenous ImmunoGlobulin* |
| IGSC | ImmunoGlobuline a somministrazione SottoCutanea |
| ITP | *Primary Immune Thrombocytopenia* - Trombocitopenia Immune Primaria |
| MdS | Ministero della Salute |
| MM | *Multiple Myeloma* - Mieloma Multiplo |
| MMN | *Multifocal Motor Neuropathy* - Neuropatia Motoria Multifocale |
| MPD | Medicinali PlasmaDerivati |
| PID | *Primary Immunodeficiency Disease* - Sindrome da Immunodeficienza Primaria |
| PSAF | *Proven Specific Antibody Failure* - Insufficienza Anticorpale Specifica |
| RCP | Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto |
| RSV | *Respiratory Syncytial Virus* - Virus Respiratorio Sinciziale |
| SID | *Secondary Immunodeficiency Disease* - Sindrome da Immunodeficienze Secondarie |
| SIMTI | Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia |
| SRC | Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali |

## PRESENTAZIONE

I Medicinali PlasmaDerivati (MPD) sono specialità farmaceutiche prodotte attraverso processi di lavorazione industriale del plasma, che in Italia proviene da donatori volontari e non remunerati, attraverso procedure di aferesi produttiva o dalle donazioni di sangue intero, tramite la separazione dagli altri emocomponenti. I MPD esercitano un ruolo chiave, e talora non sostituibile, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche.

I dati attuali di domanda dei MPD in Italia confermano, in aderenza a quanto osservato a livello internazionale, 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. 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 base di logiche di mercato che innescano inevitabilmente dinamiche competitive tra Paesi.

In caso di disponibilità relativa di questi farmaci è possibile operare in maniera complementare secondo tre linee strategiche: i) l'incremento della raccolta plasma per frazionamento; ii) il lavoro capillare con i prescrittori per un lavoro di triage; iii) l'incremento delle rese produttive attraverso il miglioramento della tecnologia industriale. Se da un lato l'impegno del Sistema trasfusionale (incluse le Associazioni e Federazioni dei donatori volontari del sangue) può garantire oggi in Italia livelli di autosufficienza difficilmente riscontrabili in altri Paesi europei ed extra-europei di comparabile livello socio-economico, dall'altro l'adeguamento tecnologico operato dalle Aziende di frazionamento ha aumentato di fatto la disponibilità di prodotti. Rimane quindi da migliorare la gestione dell'appropriatezza di utilizzo clinico o, in ogni caso, da adeguare la strategia dell'impiego prioritario in caso di indisponibilità relativa o assoluta dei prodotti. Per questa finalità è stato scritto il presente documento di indirizzo, che si propone di essere un'utile raccomandazione per affrontare una possibile carenza di prodotti strategici e salvavita quali sono le immunoglobuline umane nella terapia medica.

Siamo grati a tutti i professionisti che si sono confrontati con rigore metodologico al tema per produrre il documento.

Nicola Magrini

Direttore generale AIFA

Vincenzo De Angelis

Direttore generale CNS

## INTRODUZIONE

Nell'ultimo anno, a seguito della pandemia da COVID-19, si è acuito il fenomeno del disequilibrio tra disponibilità e domanda di utilizzo delle immunoglobuline per uso umano (IG), già progressivamente in crescita nell'ultimo decennio a causa della continua approvazione di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso *off-label* (anche in assenza di solide basi scientifiche) e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento (con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari).

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.

Inoltre, presso il CNS è stato istituito un Gruppo di lavoro multidisciplinare composto dai rappresentanti delle seguenti società scientifiche: Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare – SidEM, Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia – SIMTI, Società Italiana di Ematologia – SIE, Società Italiana di Neurologia – SIN, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - SIFO e il Gruppo Italiano trapianto di midollo osseo e di cellule staminali emopoietiche – GITMO, che hanno contribuito alla stesura di questo documento.

Inoltre, la Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA ha ritenuto opportuno fornire delle linee generali di indirizzo per richiamare all'uso appropriato delle IG nelle diverse indicazioni. Si raccomanda, in particolare, che la prescrizione avvenga esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96, che venga garantito l'utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche e che vengano ottimizzati i dosaggi di uso delle immunoglobuline. È richiamata l'attenzione sul fatto che le singole realtà regionali si dotino di piani di gestione delle carenze che prevedano 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. In base alla disponibilità delle immunoglobuline a livello nazionale e regionale si propone di adottare diverse specifiche strategie di gestione. Sono inoltre proposti, suddivisi per area terapeutica e condizione patologica, i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza.

## PREMESSA

Le preparazioni con IG vengono utilizzate ai fini terapeutici fin dai primi anni Cinquanta, in particolare per le Immunodeficienze Primarie (PID). Con il frazionamento del plasma, circa 30 anni fa, il trattamento con immunoglobuline ad uso endovenoso (IGIV) è divenuto un'importante opzione terapeutica e, dal 2007, sono disponibili in Italia sia i preparati IG solubili per infusione sottocutanea/intramuscolare (IG SC/IM) che quelli per uso endovenoso. Le IG vengono preparate utilizzando pool di plasma umano, che comporta una significativa diversità idiotipica e garantisce quindi al ricevente una maggiore copertura anticorpale. I preparati ottenuti contengono IG strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e fisiologiche proporzioni di sottoclassi (95% di IgG monomerico, piccole quantità di dimeri e una variabile quantità di IgA e IgM). L'emivita della maggior parte dei preparati di IG è di 18-32 giorni, anche se esiste una considerevole variabilità individuale. La dose e lo schema terapeutico dipendono dall'indicazione. In particolare, nella terapia sostitutiva può essere necessario individualizzare il dosaggio per ogni paziente in relazione alla risposta farmacocinetica e clinica.

Nel corso degli anni le IG hanno avuto un esteso utilizzo, oltre che nella terapia sostitutiva delle PID, anche nel trattamento di malattie autoimmuni o processi infiammatori sistemici. In pratica clinica, le IG sono usate molto più estesamente rispetto alle indicazioni autorizzate ed esiste un'ampia gamma di condizioni cliniche per le quali le IGIV sono state impiegate *off-label*, e senza un'adeguata documentazione scientifica di efficacia (*Kivity 2010; Katz 2011; Perez 2017*). Una recente *review* condotta dall'EMTm (*European and Mediterranean Initiative in Transfusion Medicine*) ha analizzato l'evolversi dell'utilizzo di IG dal 2004 ad oggi, riscontrando un progressivo incremento nell'utilizzo di questi prodotti, prevalentemente in relazione a "*doubtful indications*" (fino al 40%) in assenza di solide evidenze scientifiche (*Brand, 2021; Farrugia, 2021*).

Negli ultimi anni, a livello mondiale, a causa della continua approvazione 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), l'utilizzo delle IG ha continuato a crescere comportando progressivamente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda.

Nell'ultimo anno, inoltre, a seguito dell'epidemia COVID-19, il fenomeno della carenza delle IG ad uso umano si è ulteriormente acuito (*Hartmann, 2020*), imponendo la necessità di implementare una serie di attività, condivise con tutti gli *stakeholder,* volte a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle IG.

La Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA ha inoltre ritenuto opportuno fornire delle linee generali di indirizzo per richiamare all'uso appropriato delle IG nelle diverse indicazioni.

È opportuno ribadire come, in un'ottica di approccio globale e condiviso di contrasto alla carenza di IG e più in generale di MPD, le attività sopra descritte non possono essere disgiunte da politiche volte a sostenere la raccolta del plasma e da un impegno costante nel miglioramento delle tecnologie industriali che permetta di aumentare le rese produttive.

## INQUADRAMENTO DELL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE

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

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.

Nell'Appendice 1 sono riportate le specialità (ATC J06BA) che risultano commercializzate nel 2021 con le rispettive indicazioni (come da paragrafo 4.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto-RCP).

Le principali indicazioni autorizzate[1] 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 (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.
    *PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.

- 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.

[1] Singoli prodotti ancora in commercio possono avere indicazioni non completamente armonizzate, per un elenco completo si veda l'Appendice 1.

Le **immunoglobuline a somministrazione sottocutanea / Intramuscolare** 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 IGSC 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)[2].

Le IG sono inserite nella *complementary list* dei farmaci essenziali WHO[3] per il trattamento delle immunodeficienze primarie (IGIV o IGSC) e della malattia di Kawasaky (IGSC).

[2]Gazzetta Ufficiale n.267 del 17 novembre 2014 – Serie generale – *Determina n. 1334/2014: "Inserimento della immunoglobulina sottocutanea nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per i pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea".*

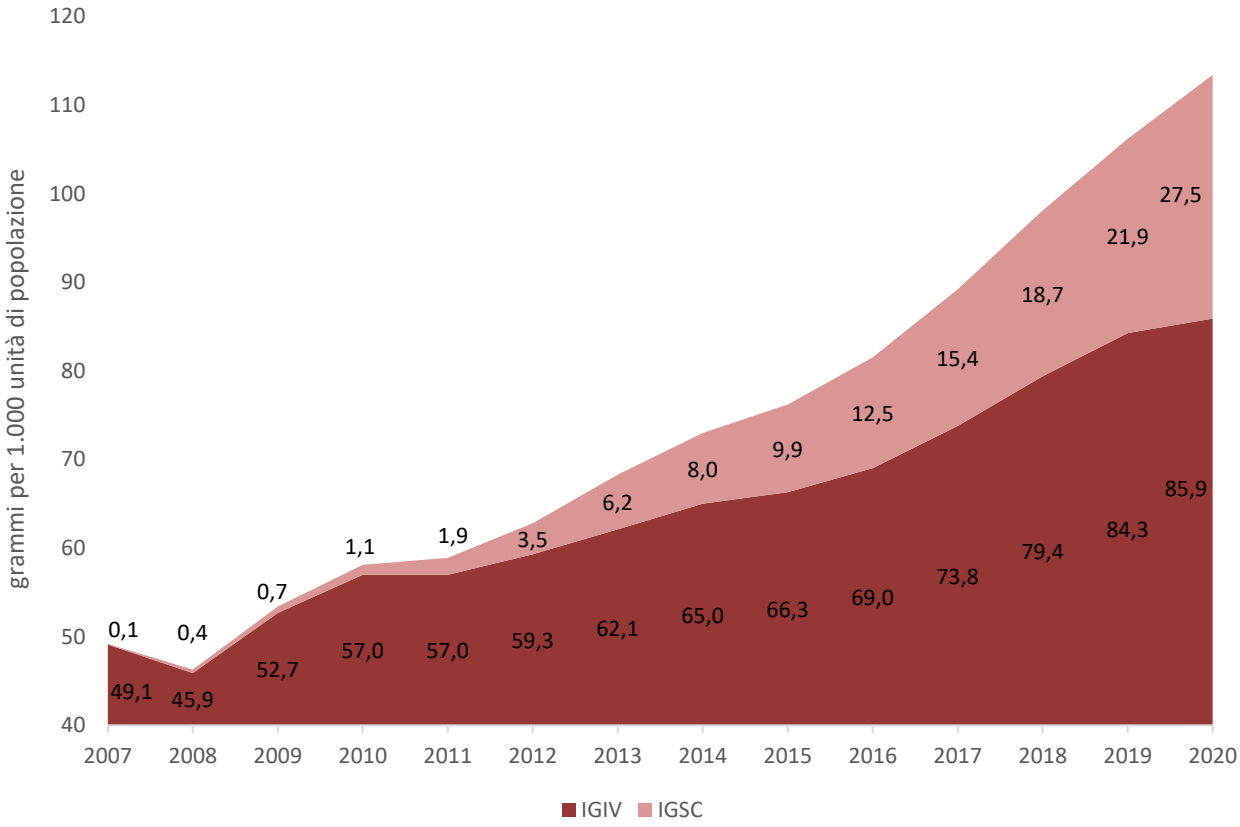
[3]"WHO Model list of essential medicines – 21st list, 2019".
Disponibile all'indirizzo: https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06. Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

**Dati di consumo e spesa delle immunoglobuline in Italia**

La domanda totale di IG ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, pari circa al +7% nell'anno 2020, rispetto all'anno precedente. Nel dettaglio, la domanda di IGIV è cresciuta di circa il 2% nell'ultimo anno e la domanda per le formulazioni sottocutanee ha registrato un incremento del 25% circa.

L'andamento negli ultimi anni della domanda totale delle immunoglobuline (espressa in grammi per 1.000 unità di popolazione), a seconda della formulazione, è mostrata in Figura 1.

*Figura 1. Domanda totale di Immunoglobuline a uso endovenoso e a uso sottocutaneo/intramuscolare in Italia. Anni 2007 - 2020 (elaborazioni Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità su dati Ministero della Salute)*




La spesa totale per le IG è stata soggetta, nel corso degli ultimi anni, a un costante aumento (Tabella 1). La variazione percentuale della spesa tra il 2018 e il 2020 è stata superiore al +20% (21,9%). In particolare, in tale periodo, sono state le immunoglobuline a somministrazione sottocutanea ad aver registrato l'incremento di spesa più evidente, pari circa al 38%.

*Tabella 1. Spesa totale di Immunoglobuline a uso endovenoso e a uso sottocutaneo/intramuscolare in Italia. Anni 2018 - 2020 (elaborazioni Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità su dati Ministero della Salute)*

| Anno | Stima della spesa di IGSC (€) | Stima della spesa di IGIV (€) | Stima della spesa TOTALE IG (€) |
|---|---|---|---|
| **2018** | 55.267.833 | 48.312.904 | **103.580.737** |
| **2019** | 64.278.470 | 43.271.802 | **107.550.272** |
| **2020** | 76.321.719 | 49.960.817 | **126.282.536** |

## STRATEGIE GENERALI DI CONTRASTO ALLA CARENZA DI IMMUNOGLOBULINE

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. Alcuni Paesi, tra cui in particolare Canada[4], Regno Unito[5] e Francia[6], hanno predisposto da diversi anni piani di gestione di eventuali carenze.

Analogamente a quanto già avvenuto in questi 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.

In considerazione anche dell'ampia variabilità regionale nei consumi di IG, è auspicabile che le singole realtà regionali si dotino di piani di gestione delle carenze che prevedano 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.

In base alla disponibilità delle IG a livello nazionale e regionale si propone di adottare diverse specifiche strategie, come di seguito dettagliato.

[4]"The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products (Ig)" – Interim Guidance; 2020-07-07. Disponibile all'indirizzo: https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20(Ig)%20%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Published.pdf Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

[5]"Intravenous Immunoglobulin Use" Whittington Health. Disponibile all'indirizzo: https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6073 Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

[6]"Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de tensions d'approvisionnement : point sur les actions mises en œuvre" Disponibile all'indirizzo: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-tensions-d-approvisionnement-point-sur-les-actions-mises-en-aeuvre-Point-d-Information. Ultima consultazione 15 ottobre 2021.

## CRITERI DI ALLOCAZIONE E STRATEGIE DA IMPLEMENTARE IN RELAZIONE ALLA DIFFERENTE DISPONIBILITÀ DI IMMUNOGLOBULINE UMANE

Nella Tabella seguente sono riportati i criteri di gestione delle IG in base al livello di disponibilità.

*Tabella 2. Criteri di allocazione e strategie da implementare in relazione alla differente disponibilità di Immunoglobuline umane (tradotta e adattata da: Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27).*

| Livello di disponibilità | Descrizione e attività |
|---|---|
| **Verde** | Approvvigionamento/scorte di IG soddisfano la domanda.<br>• Seguire le raccomandazioni di *best practice* per l'utilizzo delle IG (indicazioni, guide sull'uso ottimale, modalità di somministrazione e dosaggi).<br>• Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito.<br>• Per la terapia in corso, assicurarsi di conseguire esiti clinici misurabili; la terapia con IG non deve proseguire nei pazienti senza benefici dimostrabili.<br>• Prima di iniziare il trattamento a base di IG, prendere in considerazione tutte le altre alternative terapeutiche sicure, efficaci e accessibili.<br>• Qualora ne sia indicato l'uso, confermare che esso rispetta gli obiettivi di cura del paziente.<br>• Calcolare la dose in base al peso corporeo ideale e tenere traccia dei livelli di IG per correggere la dose, se del caso. |
| **Verde – Allerta** | I livelli di approvvigionamento /scorte di IG sono ridotti o è possibile che la domanda a breve termine superi le capacità. **Ridurre l'uso del 10-20%.**<br>• Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde.<br>• Arrotondare per difetto il dosaggio e la frequenza del trattamento con IG. Rivalutare tutti i pazienti che sono già in trattamento per individuare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto.<br>• Riesaminare le pratiche di approvvigionamento e mantenere il livello di scorte minimo richiesto.<br>• Ridurre il volume di ricarica per i pazienti in trattamento con prodotti per infusione domiciliare.<br>• Prendere in considerazione il ricorso a terapie alternative.<br>• Prendere in considerazione la possibilità di aumentare la disponibilità di terapie alternative.<br>• Intraprendere azioni per prepararsi al potenziale passaggio alla fase *Gialla* o *Rossa*:<br>  ○ individuando i pazienti che possono passare alle IGSC (in caso di carenza di IGIV) o alle IGIV (in caso di carenza di IGSC) o a terapie alternative;<br>  ○ avviare procedure a livello locale per favorire un processo di assegnazione in caso di passaggio alla fase Rossa. |
| **Giallo** | I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. **Ridurre l'uso del 20-50%.**<br>• Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta.<br>• Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando:<br>  ○ non esistono alternative fattibili<br>  **e/o**<br>  ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.<br>• Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito.<br>• Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale. |
| **Rosso** | La carenza di IG è critica e prolungata. **Ridurre l'uso di oltre il 50%**.<br>• Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali:<br>  ○ non esistono alternative fattibili<br>  **e/o**<br>  ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.<br>• Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali.<br>• Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale. |

È essenziale che, in condizioni di carenza importante e critica, vengano prioritizzate le condizioni patologiche gravi per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche. In Italia le ultime raccomandazioni della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati risalgono al 2008: includevano un elenco di condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle IGIV non è raccomandato e un elenco di indicazioni inappropriate all'uso delle IGIV.

## CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA NELL'AMBITO DELLE INDICAZIONI

Di seguito sono proposti, suddivisi per area terapeutica e condizione patologica, i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza (tradotti e adattati da: *Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-7-27*). .

Eventuali casi non ricompresi nelle indicazioni a seguire dovranno essere seguiti secondo un approccio *case-by-case* sulla base del rapporto beneficio/rischio individuale pur contestualizzato nel quadro di carenza degli specifici prodotti.

Le indicazioni fornite sono linee di indirizzo sviluppate esclusivamente per ottimizzare l'uso delle immunoglobuline durante una situazione di carenza di IG e non devono essere interpretate come una linea guida per la pratica clinica. Le indicazioni saranno riesaminate e aggiornate ove necessario.

## LEGENDA

| | |
|---|---|
| | I livelli di approvvigionamento /scorte di IG risultano bassi per un periodo di tempo breve o prolungato. **Ridurre l'uso del 20-50%.**<br>• Continuare a seguire tutte le azioni delineate nella fase Verde o Verde-Allerta.<br>• Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche quando:<br>  ○ non esistono alternative fattibili<br>  **e/o**<br>  ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.<br>• Utilizzare il dosaggio di IG più basso per il periodo strettamente necessario a raggiungere l'obiettivo stabilito.<br>• Avviare lo screening di tutti gli ordini di IG all'interno del servizio trasfusionale. |
| | La carenza di IG è critica e prolungata. **Ridurre l'uso di oltre il 50%**.<br>• Limitare l'uso di IG a circostanze cliniche nelle quali:<br>  ○ non esistono alternative fattibili<br>  **e/o**<br>  ○ la condizione è potenzialmente fatale o esiste il rischio di disabilità irreversibile, come indicato nelle schede seguenti.<br>• Far approvare ciascun caso e dose da un comitato paritetico formalmente istituito secondo gli orientamenti giurisdizionali locali.<br><br>Conservare una copia scritta della decisione nella cartella clinica del paziente e inviare un'altra copia al servizio trasfusionale. |

# A) DERMATOLOGIA

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA | |
|---|---|---|
| **Dermatite bollosa (ad es. pemfigo volgare, pemfigoide bolloso)** | 🟡 Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati.<br>🟡 Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. | 🔴 Non usare |
| **Pioderma gangrenoso** | 🟡 Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati.<br>🟡 Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. | 🔴 Non usare |
| **Scleromixedema** | 🟡 Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati.<br>🟡 Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. | 🔴 Non usare |
| **Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica** | 🟡 Uso non consentito, tranne in casi eccezionali quando la malattia è in rapida progressione e altri trattamenti sono controindicati.<br>🟡 Terapia di prima linea: corticosteroidi. Seconda linea: immunosoppressori. Terza linea: IGIV. | 🔴 Non usare |

# B) EMATOLOGIA

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA | |
|---|---|---|
| **Inibitori acquisiti dei fattori di coagulazione** | Deve essere preso in considerazione solo dopo terapie aggiuntive (come gli steroidi) in situazioni urgenti, come deciso dagli esperti dei centri di trattamento dell'emofilia. | |
| **Allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche** | In caso di ipogammaglobulinemia, trapianto di cellule staminali post-ematopoietiche acquisito. Vedere sezione Immunologia. | |
| **Anemia emolitica autoimmune** | In caso di fallimento del trattamento di prima linea, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche in casi potenzialmente fatali. | |
| **Neutropenia autoimmune** | In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche. | In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche,<br>**e in presenza di una delle seguenti condizioni:**<br>○ infezioni attive gravi;<br>○ storia di infezioni gravi per cui si è avuta una risposta positiva al trattamento. |
| **Sindrome da antifosfolipidi catastrofica** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. | |
| **Trombocitopenia alloimmune fetale e neonatale** | Trattamento per le madri in gravidanza: uso consentito, la dose massima non deve superare 1 g/kg/settimana.<br>Trattamento per i neonati: in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o conta piastrinica inferiore a $30x10^9$/L, laddove non sia possibile una trasfusione di piastrine (selezionate per l'antigene piastrinico umano [HPA] o meno). | |

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA | |
|---|---|---|
| **Malattia emolitica del feto e del neonato** | 🟡 Da somministrare esclusivamente previo consulto con neonatologia e medicina trasfusionale:<br>○ trattamento per le madri in gravidanza: in caso di rischio elevato e la trasfusione intrauterina è controindicata;<br>○ trattamento per i neonati: in caso di iperbilirubinemia dovuta alla alloimmunizzazione materna se la fototerapia fallisce. | 🔴 Da somministrare esclusivamente previo consulto con neonatologia e medicina trasfusionale:<br>○ trattamento per le madri in gravidanza: in caso di rischio elevato e la trasfusione intrauterina è controindicata;<br>○ trattamento per i neonati: in caso di iperbilirubinemia dovuta alla alloimmunizzazione materna se la fototerapia fallisce e la exsanguinotrasfusione non può essere effettuata in tempi ragionevoli. |
| **Sindrome iperemolitica** | 🟡🔴 In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. | |
| **Trombocitopenia immune acuta** | 🟡 Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). Considerare anche l'uso precoce dell'antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab,<br>**e in presenza di una delle seguenti condizioni:**<br>○ conta piastrinica <10x10$^9$/L;<br>○ se <30x10$^9$/L e vi è sanguinamento da moderato a grave;<br>○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica;<br>○ sanguinamento potenzialmente fatale.<br>🟡 Dosaggio: massimo 1g/kg/ x1 dose. | 🔴 Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo). Considerare anche l'uso precoce dell'antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab,<br>**e in presenza di una delle seguenti condizioni:**<br>○ conta piastrinica <30x10$^9$/L e vi è sanguinamento da moderato a grave;<br>○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica;<br>○ sanguinamento potenzialmente fatale.<br>🔴 Dosaggio: massimo 1g/kg/x1 dose. |

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA |
|---|---|
| **Trombocitopenia immune cronica** | Fallimento, controindicazione o intolleranza a steroidi e Ig anti-D (se il paziente è Rh(D) positivo).<br>Prendere in considerazione terapie alternative (immunomodulatori, antagonista del recettore della trombopoietina o rituximab)<br>**e in presenza di una delle seguenti condizioni:**<br>○ conta piastrinica <30x10$^9$/L e vi è sanguinamento da moderato a severo;<br>○ prima di un intervento chirurgico d'urgenza e vi è necessità di incrementare rapidamente la conta piastrinica;<br>○ sanguinamento potenzialmente fatale.<br>Dosaggio: massimo 1g/kg/ x 1 dose. |
| **Trombocitopenia immune durante la gravidanza** | Fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi<br>**e in presenza di una delle seguenti condizioni:**<br>○ conta piastrinica <30x10$^9$/L e/o sanguinamento da moderato a severo;<br>○ in preparazione al parto, per raggiungere una conta piastrinica ≥50x10$^9$/L in caso di fallimento, controindicazione o intolleranza agli steroidi;<br>○ sanguinamento potenzialmente fatale. |
| **Porpora post-trasfusione** | In caso di sanguinamento da moderato a severo se non è possibile la plasmaferesi. |
| **Aplasia della serie rossa provocata dal parvovirus B19** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.

# C) IMMUNOLOGIA

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA |
|---|---|
| **Immunodeficienze primarie o secondarie di cui è nota l'associazione a ipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia per cui sono necessarie le IG[2]** | Uso preferibile.<br>Deve basarsi sul parere del medico, a seconda della gravità e della frequenza delle infezioni nonché della presenza di un'ulteriore disregolazione immunitaria (ad es. autoimmunità, iperinfiammazione).<br>Per la terapia di mantenimento, i livelli di IgG devono essere ridotti all'obiettivo minimo clinicamente efficace (ad esempio, 5-7 g/L al giorno 28 in pazienti adulti con ipogammaglobulinemia in trattamento con IGIV).<br>Aumentare o diminuire i dosaggi di IgG caso per caso (ossia sulla base di fattori quali le condizioni cliniche o l'età). |

2. Usare preferibilmente IGSC per le indicazioni appropriate se disponibili quando vi è carenza di IGSC.

# D) MALATTIE INFETTIVE

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA |
|---|---|
| **Meningoencefalite da Enterovirus** | In casi gravi in pazienti immunocompromessi. |
| **Gastroenterocolite infettiva (ad es. enterocolite da C. difficile o gastroenterite da Rotavirus in pazienti immunocompromessi)** | Non usare |
| **Malattia invasiva da streptococco del gruppo A o malattia da stafilococco** | In caso di malattia invasiva grave da streptococco del gruppo A associata a compromissione emodinamica o a sindrome da shock tossico da stafilococco o streptococco.<br>IGIV è raccomandata in aggiunta a intervento chirurgico, terapia antibiotica e altre misure di supporto. |
| **Infezioni delle vie respiratorie inferiori provocate da CMV o RSV in pazienti immunocompromessi** | Non usare; utilizzare preferibilmente antivirali specifici +/- globulina iperimmune specifica (per CMV). |
| **Sepsi neonatale** | In casi gravi nel caso di fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche.<br>Non deve essere usata come profilassi. |
| **Profilassi post-esposizione del morbillo** | In donne in gravidanza, bambini e soggetti immunocompromessi/con immunodeficienze, se non si può ricorrere all'iniezione intramuscolare per via di un peso corporeo pari o superiore a 30 kg o impossibilità a ricevere un'iniezione intramuscolare. |

# E) NEUROLOGIA

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA | |
|---|---|---|
| **Encefalomielite disseminata acuta** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. | |
| **Encefalite autoimmune** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. | |
| **Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica[2]** | Prendere in considerazione l'uso di steroidi o la plasmaferesi quando possibile.<br>In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza degli steroidi o plasmaferesi. | |
| **Oftalmopatia di Graves** | In caso di malattia grave potenzialmente fatale per la vista con fallimento, controindicazioni o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche. | |
| **Sindrome di Guillain-Barré (GBS) o varianti compresa la sindrome di Miller Fisher** | Uso preferibile per il trattamento iniziale della GBS, se la plasmaferesi non è disponibile o non è possibile.<br>Può essere preso in considerazione un secondo ciclo di IGIV nei pazienti con deterioramento secondario chiaramente dimostrato, solo dopo valutazione da parte di uno specialista. | In caso di fallimento, controindicazione o intolleranza alla plasmaferesi **OPPURE** qualora non sia disponibile. |
| **Sindrome miastenica di Lambert-Eaton** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. | |
| **Neuropatia motoria multifocale[2]** | Per terapia di prima linea[1]. | |
| **Miastenia gravis** | In caso di grave esacerbazione, crisi miastenica o in preparazione a interventi chirurgici urgenti o semi-urgenti. | In caso di grave esacerbazione, crisi miastenica o in preparazione a interventi chirurgici urgenti o semi-urgenti con fallimento, controindicazione, intolleranza o mancanza di disponibilità di plasmaferesi o altre opzioni terapeutiche. |

| | | |
|---|---|---|
| **Sindrome opsoclono mioclono** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Malattie autoimmuni pediatriche neuropsichiatriche associate a infezioni da streptococco** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Encefalite di Rasmussen** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Epilessia refrattaria** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Sclerosi multipla recidivante-remittente** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Sindrome della persona rigida** | 🟡🔴 | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.
2. Usare preferibilmente IGSC per le indicazioni appropriate se disponibili quando vi è carenza di IGSC.

# F) REUMATOLOGIA

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA |
|---|---|
| **Dermatomiosite** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Granulomatosi eosinofila con poliangioite (sindrome di Churg Strauss)** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Dermatomiosite giovanile** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Malattia di Kawasaki** | Terapia di prima linea.<br>Dopo la dose iniziale può essere somministrata una dose aggiuntiva al massimo se vi è infiammazione in corso. |
| **Sindrome da attivazione macrofagica** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |
| **Polimiosite** | In caso di malattia grave e fallimento, controindicazione o intolleranza ad altre opzioni terapeutiche[1]. |

1. Per le condizioni croniche, quando le immunoglobuline sono somministrate come trattamento di mantenimento, trovare la dose minima efficace e ottimizzare il trattamento per ciascun soggetto durante le fasi Gialla e Rossa.

# G) TRAPIANTO DI ORGANI

| CONDIZIONE | CRITERI PER GARANTIRE UN UTILIZZO APPROPRIATO E PRIORITARIO DELLE IG IN CONTESTI DI CARENZA | |
|---|---|---|
| **Cuore, polmoni, fegato, reni, pancreas**<br>**(rigetto umorale o desensibilizzazione HLA/ABO pre-trapianto)** | 🟡 Può essere utilizzata nell'ambito di una terapia di associazione a immunosoppressori e/o plasmaferesi in determinati casi. | 🔴 Nell'ambito di una terapia di associazione a immunosoppressori e/o plasmaferesi, secondo la valutazione caso per caso condotta da un comitato paritetico.<br>🔴 Esclusivamente per il trattamento post-trapianto e non per avviare un nuovo protocollo di desensibilizzazione pre-trapianto.<br>🔴 Necessario un consulto con il team trapianti riguardo al potenziale ritardo nell'avvio di nuovi trapianti. |

**PRINCIPALI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**


- ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version April 2019 https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-tensions-d-approvisionnement-point-sur-les-actions-mises-en-aeuvre-Point-d-Information
- Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. Transfus Clin Biol. 2021 Feb;28(1):96-122. doi: 10.1016/j.tracli.2020.12.005. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321210.
- Canadian Bloods Serivecs and National adivsory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-07-27. https://www.nacblood.ca/resources/shortages-plan/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%20(Ig)%20%20Interim%20Guidance_July%2027%202020.Published.pdf
- Candura F, Salvatori ML, Massari MS, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti C, Biffoli C, Pupella S, Liumbruno GM, De Angelis V. Italian Blood System 2018: demand for plasma-derived medicinal products. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/23). https://www.centronazionalesangue.it/wp-content/uploads/2021/02/20-23-web.pdf
- Farrugia A. The interphase between immunoglobulin, the plasma industry and the public health, managing a finite resource. Transfus Clin Biol. 2021 Feb;28(1):86-88. doi: 10.1016/j.tracli.2020.12.004. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33358661.
- Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. Transfusion. 2020 Nov;60(11):2748-2752. doi: 10.1111/trf.16078. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32856742; PMCID: PMC7460929.
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Eur J Haematol. 2021;00:1–11. https://doi.org/10.1111/ejh.13580.
- 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. doi: 10.2174/138161211798157540. PMID: 21864262.
- Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y. Evidence for the use of intravenous immunoglobulins--a review of the literature. Clin Rev Allergy Immunol. 2010 Apr;38(2-3):201-69. doi: 10.1007/s12016-009-8155-9. PMID: 19590986; PMCID: PMC7101816.
- NHS Intravenous Immunoglobulin Use. https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6073
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S): S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
- Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. Milano: SIMTI; 2008.

## APPENDICE 1. PREPARAZIONI A BASE DI IMMUNOGLOBULINE UMANE (J06BA) E INDICAZIONI AUTORIZZATE

[Fonte: Farmadati e Banca Dati AIFA; agg. 31/12/2021]

*** Prescrizione centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, ematologo, immunologo)**

**§ Prescrizione centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, ematologo, immunologo, neurologo)**

**IG SC/IM**

**IG IV**

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **CUTAQUIG** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | OCTAPHARMA Italy S.p.A |
| Classe | RNRL* |
| | C(nn) |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **CUVITRU** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | TAKEDA Italia S.p.A |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **FLEBOGAMMA** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | INSTITUTO GRIFOLS S.A |
| Classe | OSP<br>H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).<br>• AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki. |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **FLEBOGAMMA DIF** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | INSTITUTO GRIFOLS S.A |
| Classe | OSP<br>H |
| Indicazione (RCP 4.1) | • Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>*Segue* |

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; vedere 4.2).
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **GAMMAGARD** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | BAXALTA INNOVATIONS GMBH |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).<br>• AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki. |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **GAMTEN** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | OCTAPHARMA ITALY S.p.A |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **GAMUNEX** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | GRIFOLS DEUTSCHLAND GMBH |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br><br>*Segue* |

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 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; vedere 4.2).
- Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **GLOBIGA** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | OCTAPHARMA ITALY S.p.A |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>• Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **HIZENTRA** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | CSL BEHRING GMBH |
| Classe | RNRL§ |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti, in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL), per i quali la profilassi con antibiotici è inefficace o controindicata.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti pre- e post- trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).<br>Terapia immunomodulante in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni):<br>• 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). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **HYQVIA** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | BAXALTA INNOVATIONS GMBH |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | HyQvia è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• 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.<br>*PSAF = mancato aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG in risposta ai vaccini con antigeni polisaccaridici e polipeptidici di pneumococco. |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **IGVENA** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | Kedrion S.p.A. |
| Classe | OSP<br>H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>• Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **INTRATECT** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | BIOTEST PHARMA GMBH |
| Classe | OSP<br>H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>*Segue* |

| | |
|---|---|
| | Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **IQYMUNE** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES |
| Classe | OSP<br>C(nn) |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain.Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **KEYCUTE** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | KEDRION S.p.A. |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti in caso di:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa (vedere il paragrafo 4.4).<br>• 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.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **KIOVIG** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | BAXTER AG |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **NAXIGLO** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | KEDRION S.p.A |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti in caso di:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa (vedere il paragrafo 4.4).<br>• 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.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **OCTAGAM** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | OCTAPHARMA ITALY S.p.A |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **OCTANORM** |
| Somministrazione | Sottocutanea |
| Azienda | OCTAPHARMA ITALY S.p.A |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva per adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in caso di:<br>• Sindromi da immunodeficienza primitiva associate a compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC) nei quali la profilassi antibiotica ha avuto esito negativo o è controindicata.<br>• Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).<br>• Ipogammaglobulinemia in pazienti prima o dopo il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **PENTAGLOBIN** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | BIOTEST PHARMA GMBH |
| Classe | OSP |
| | C |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia di supporto di gravi infezioni batteriche in associazione alla terapia antibiotica.<br>Terapia sostitutiva con immunoglobuline in pazienti immunosoppressi e in pazienti con grave sindrome da carenza di anticorpi secondaria. |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **PLITAGAMMA** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | INSTITUTO GRIFOLS S.A |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).<br><br>*Segue* |

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica.
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).
- AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

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.

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **PRIVIGEN** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | CSL BEHRING GMBH |
| Classe | OSP<br>H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA01** |
| Specialità | **SUBCUVIA (Revoca su rinuncia GU 113/2020; vendibile fino al 31/10/2020)** |
| Somministrazione | Sottocutanea/Intramuscolare |
| Azienda | BAXALTA INNOVATIONS GMBH |
| Classe | RNRL* |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in pazienti adulti e bambini con sindromi da immunodeficienza primaria, quali:<br>• Agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenite.<br>• Immunodeficienza comune variabile.<br>• Immunodeficienza grave combinata.<br>• Deficit delle sottoclassi di IgG con infezioni ricorrenti.<br>Terapia sostitutiva in caso di mieloma o di leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia secondaria grave e infezioni ricorrenti. |

| | |
|---|---|
| ATC | **J06BA02** |
| Specialità | **VENITAL** |
| Somministrazione | Endovenosa |
| Azienda | KEDRION S.p.A |
| Classe | OSP |
| | H |
| Indicazione (RCP 4.1) | Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi.<br>• Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.<br>*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.<br>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (2-18 anni) per:<br>• Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.<br>• Sindrome di Guillain-Barré.<br>• Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico; vedere 4.2).<br>• Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP).<br>• Neuropatia motoria multifocale (MMN). |