

Immunoglobuline sottocute (IGSC) nella polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP)

Istruttoria della Segreteria Scientifica
per la Commissione Regionale del Farmaco

Febbraio 2016

Il presente documento ha l'obiettivo di approfondire un quesito posto dalla regione Lazio sull'uso delle IGSC nella CIDP.

Quesito Regione: "Esistono adeguati motivi clinici che giustificano l'uso preferenziale di Hizentra (IGSC 20%) rispetto a Octanorm (IGSC 16,5%)"?

Il percorso di valutazione è il seguente:

1. analisi contesto normativo;
2. stima numero pazienti trattati;
3. analisi e completamento dell'istruttoria regionale;
4. analisi evidenze in letteratura;
5. analisi LG italiane.

1. Analisi contesto normativo

Entrambi i farmaci in questione (Hizentra e Octanorm) sono IGSC e quindi inseriti nell'elenco dei farmaci off-label rimborsati ai sensi della Legge 648/96.

La determinazione AIFA dell'11 novembre 2014 prevede che l'indicazione al trattamento sia nei pazienti con CIDP nei quali è opportuno proseguire un trattamento già iniziato (con IG per EV) con IGSC. I criteri di inclusione della determinazione AIFA prevedono espressamente "pazienti già trattati in precedenza con IGEV e successivamente per via SC".¹

2. Stima numero pazienti trattati

L'analisi condotta sui dati disponibili dal registro AIFA dei farmaci per la CIDP sottoposti a monitoraggio (cruscotto regionale) ha mostrato che nel 2015 nella regione Lazio sono stati avviati 67 trattamenti (corrispondenti ad altrettanti pazienti) per la CIDP con i seguenti farmaci IG Vena, Privigen e Venital, che sono tutte IG per via EV. L'analisi stratificata per specialità medicinale e per centro prescrittore è riportata nelle tabelle 1 e 2. L'analisi mostra anche che sono solo 4 i centri nella regione che hanno avviato più di 10 trattamenti e sono tutti a Roma.

Non è disponibile il numero di trattamenti con IGSC (manca un flusso specifico per i farmaci Legge 648). Tuttavia, siccome le IGSC possono essere una alternativa per proseguire la terapia con IGEV in alcuni pazienti, è possibile prevedere nel caso più esteso che siano non più di 67 i pazienti con CIDP che potrebbero usare IGSC.

3. Analisi e completamento dell'istruttoria regionale

Dall'analisi dell'istruttoria presentata dalla Regione si rileva che esistono 4 specialità a base di IGSC, tutte con concentrazioni diverse (che variano tra il 10% e il 20%) e velocità massime di infusione diverse (che variano tra 20 e 300ml/h) (tabella 3). Ulteriore variabilità sulla velocità massima di infusione viene poi introdotta se si considerano siti di infusione multipli o uso contemporaneo di più pompe di infusione o pompe di infusione multi-sito. Calcolando i tempi di infusione appare evidente come considerando la velocità di infusione massima i tempi sono molto variabili tra le varie IGSC.



DI EP / Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



**REGIONE
LAZIO**

In generale, il tempo di infusione più breve (4,6h) è ottenuto per la specialità Hyqvia che risulta essere in classe C(nn).

Tra le specialità oggetto del quesito regionale Octanorm prevede un tempo di infusione di oltre 43 ore e Hizentra di 28 ore. Se invece si stima il tempo di infusione considerando la velocità di infusione massima combinando l'uso di più siti di infusione o di più pompe o di pompe multi-sito, si ottiene che Octanorm prevede un tempo di infusione di circa 21 ore e Hizentra di 14 ore.

Appare evidente che la principale differenza tra la formulazione più concentrata (20%) e quella meno concentrata (16.5%) sta nel minor tempo di infusione quando si somministra la formulazione più concentrata.

Inoltre, la formulazione più concentrata permette di somministrare una maggiore quantità di IG per seduta, aumentando l'intervallo di tempo che intercorre tra una seduta e l'altra.

4. Analisi evidenze in letteratura

a) IGEV vs IGSC

Sono state analizzate le evidenze relative a studi clinici dati comparativi di efficacia e sicurezza tra IGEV e IGSC nella CIDP.

Sono stati considerati due lavori disponibili in letteratura sulla CIDP e sulla MMN (multifocal motor neuropathy).^{2,3} Entrambi gli studi sono studi osservazionali in cui pazienti in trattamento con IGEV fanno lo switch a IGSC. L'efficacia e la sicurezza tra le due vie di somministrazione vengono valutate attraverso un confronto prima-dopo.

Gli studi sono di piccole dimensioni (87 pazienti totali, 66 CIDP, nello studio Italiano; 8 pazienti totali, 4 CIDP, nello studio UK).

Lo studio italiano che adotta un follow-up breve (4 mesi in trattamento con IGSC) conferma che IGSC è efficace quanto IGEV; tuttavia su esiti secondari quali la Life Quality Index, LQI (una scala validata usata in altri trial su IGSC per misurare QoL/preferenze del paziente), e sul profilo di sicurezza, le IGSC sembrano essere migliori di IGEV.

I risultati dello studio UK vanno nella stessa direzione per l'efficacia e viene confermata una maggiore preferenza dei pazienti per IGSC (attraverso la somministrazione di un questionario non validato).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del follow-up a lungo termine (media 24.2 mesi) dello studio italiano su 45 pazienti CIDP.⁴ Gli esiti a lungo termine misurati sono relativi all'aderenza al trattamento e alla LQI. La LQI conferma una maggiore soddisfazione/preferenza per le IGSC.

b) Studi comparativi tra diverse IGSC

Altra analisi della letteratura è stata condotta su studi comparativi tra diverse formulazioni di IGSC.

Sono stati trovati due lavori dove vengono confrontate diverse concentrazioni di IGSC su esiti clinici e soddisfazione del paziente/QoL.^{5,6}

Entrambi sono studi osservazionali con confronto prima-dopo: inizio terapia con IGSC 16% e switch a IGSC 20%.



Lo studio USA è stato condotto su 32 pazienti con deficit anticorpale primario (PAD).⁵ IGSC 16% e 20% sono risultati simili per efficacia (misurata sui livelli ematici di IgG allo steady state e sul numero di infezioni); IGSC 20% risulta meglio tollerato (minor numero AE locali) e preferito (minore tempo di infusione) dai pazienti. Tuttavia, su un esito di "satisfaction score" (che combina effectiveness, side effects e convenience) non ci sono risultati statisticamente significativi tra 20% e 16%. La soddisfazione del trattamento da parte del paziente era stata misurata attraverso un questionario validato (TSQM) e self-reported.

Lo studio italiano è condotto su 10 pazienti con CIDP che passano da IGSC 16% a IGSC al 20% sui quali viene misurato l'effetto dei trattamenti su esiti clinici e QoL (misurata con LQI).⁶ Non ci sono differenze sugli esiti clinici tra le due formulazioni. Mentre la QoL è maggiore con la formulazione al 20% principalmente attribuita alla necessità di un minor numero di infusioni settimanali.

5. Analisi LG italiane disponibili (per LG sono intesi anche documenti regionali ufficiali, inclusi PDTA)

Sono state recuperate tre LG italiane sull'uso delle IG in ambito neurologico prodotte da parte di tre regioni: Emilia Romagna, Toscana e Piemonte. La linea guida dell'Emilia Romagna del dicembre 2011 è stata esclusa poiché non fa riferimento alcuno alle IGSC.⁷ Le altre due linee guida prevedono esplicitamente l'uso delle IGSC nella CIDP.

In particolare la LG del Piemonte che esplicita il PDTA delle polineuropatie disimmuni croniche, inclusa la CIDP, inquadra le IGSC (insieme alle IGEV) come una delle opzioni terapeutiche di prima linea insieme a steroidi e plasmaferesi.⁸ Viene riportato tuttavia che tra i criteri per iniziare la terapia con IGSC vi deve essere una buona risposta alla terapia EV.

La LG della regione Toscana, pubblicata nel 2013 all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida delle Regioni, è quella considerata di migliore qualità ed è basata sulla traduzione delle "Clinical Guidelines for Immunoglobuline Use" del NHS Britannico.⁹ La raccomandazione per l'uso delle IG nella CIDP è la seguente:

"Si raccomanda l'uso delle IVIg nelle CIDP qualora queste comportino una grave compromissione delle attività individuali; la scelta di corticosteroidi, plasmaferesi o IVIg deve essere effettuata su basi individuali (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A)."

Inoltre viene discusso nella LG l'uso della formulazione SC:

"La somministrazione sottocutanea come terapia sostitutiva per i deficit immunitari primitivi e come terapia immunomodulatoria per alcune forme autoimmuni - incluse le neuropatie periferiche - può essere un'alternativa sicura ed efficace all'infusione endovenosa. In certi casi, può anche essere preferita da parte dei pazienti. Sebbene la somministrazione sottocutanea sia una procedura normalmente effettuata con frequenza settimanale, con pompa da infusione, la somministrazione con la tecnica del push rapido può essere talora anche conveniente e recenti studi hanno dimostrato che è un metodo sicuro ed efficace."

In generale è opportuno tenere presente anche le definizioni del ciclo di trattamento della CIDP con IG individuato dalle LG; il ciclo prevede 2g/Kg suddivisi in diversi giorni con un



intervallo di sei settimane. E' prevista la ripetizione del ciclo in caso di ripresa della malattia e uso ripetuto tenendo conto del tempo alle ricadute.

Conclusioni

- Sulla base dell'approfondimento effettuato, non emergono differenze in termini di efficacia e sicurezza tra le formulazioni a base di IGSC oggetto del quesito della Regione (Octanorm vs Hizentra).
- Viene evidenziato come limite dell'approfondimento l'impossibilità di effettuare stime corrette sulla popolazione CIDP che riceve i trattamenti con IG poiché non sono disponibili flussi dedicati capaci di tracciare i soggetti (opportunosamente anonimizzati) a livello individuale.
- Alcuni studi rilevano una differenza in termini di preferenza da parte del paziente a vantaggio delle IGSC più concentrate, che mostrano tempi di infusione minori o necessità di un minor numero di infusioni. Tuttavia, bisogna considerare che le modalità attraverso le quali è stata misurata la preferenza del paziente (che potrebbe essere considerata come predittore della QoL) sono molto eterogenee (LQI; questionario non validato; TSQM).
- Il tempo di infusione è strettamente legato alla tecnica di infusione adottata (es. tipo di pompa, numero di pompe, pompe multi-sito, variabilità della velocità in una seduta infusionale). Sebbene, come accennato in precedenza, manchino ricadute in termini di efficacia e sicurezza, il tipo di dispositivo utilizzato in ciascun trattamento potrebbe influenzare le preferenze del paziente.
- Se le considerazioni relative alle preferenze del paziente e ai tempi di infusione dovessero diventare dirimenti per la scelta del farmaco da fornire all'interno del SSR, bisognerebbe considerare che al momento sono in commercio nuove formulazioni (es. Hyqvia, oggi in classe C-*nn*) che possono avere tempi di infusione ancora minori (circa 5 ore).
- Infine, dall'analisi delle evidenze anche provenienti dalle LG emerge un ulteriore e più ampio problema, relativo alla quantificazione dell'efficacia assoluta del trattamento con IGSC e al confronto con altre strategie terapeutiche. In particolare, il quesito aperto riguarda il trattamento più appropriato della CIDP in relazione sia alle diverse IGSC (come seconda linea o anche prima linea) che ad altri trattamenti quali cortisonici, plasmaferesi, altri immunosoppressori previsti. A tal proposito sarebbe utile prevedere lo sviluppo di una specifica linea di indirizzo sull'uso appropriato dei trattamenti della CIDP nel Lazio coinvolgendo anche i 4 centri della Regione che trattano il maggior numero di pazienti.

Bibliografia:

- 1) http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-17&atto.codiceRedazionale=14A08911&elenco30giorni=false
- 2) Cocito D, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol*. 2014 Nov;261(11):2159-64.
- 3) Hadden RD, et al. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 Jan;8(1):14-9.
- 4) Cocito D, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jun 24. pii: jnnp-2014-310280. [Epub ahead of print]
- 5) Niebur HB, et al. Efficacy and tolerability of 16% subcutaneous immunoglobulin compared with 20% subcutaneous immunoglobulin in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2015 Sep;181(3):441-50.
- 6) Cocito D, et al. Improvement of quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy shifting from 16 to 20% subcutaneous immunoglobulins. *Neurol Sci*. 2013 Nov;34(11):2061-2.
- 7) https://www.areavastaromagna.it/Portale/Frontend/Home/DocumentViewer.aspx?document_id=694)
- 8) <http://www.cidp.it/wp-content/uploads/PDTA-neuropatie-disimmuni-croniche-Piemonte1.pdf>
- 9) http://www.snlg-iss.it/lgr_Toscana_immunoglobuline_albumina



Tabella 1. Cruscotto regionale: Registro AIFA IGEV per CIDP. Trattamenti avviati nel 2015 per Centro

Struttura	N° assistiti avviati al trattamento nell'anno 2015	N° dispensazioni nel 2015	N° confezioni nel 2015
CAMPUS BIOMEDICO	4	4	57
COMPL.OSP. S.CAMILLO FORLANINI	10	19	486
ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPEDALIERI	1	1	38
POLICLINICO S. ANDREA	3	19	344
POLICLINICO TOR VERGATA	18	94	1.580
POLICLINICO UMBERTO PRIMO	13	53	596
RM/C - OSP. S. EUGENIO	16	25	626
S. FILIPPO NERI	2	2	72
TOTALE	67	224	3.973

Tabella 2. Cruscotto regionale: Registro AIFA IGEV per CIDP. Trattamenti avviati nel 2015 per specialità medicinale

FARMACO	N° assistiti avviati al trattamento nell'anno 2015	AIC	N° dispensazioni nel 2015	N° confezioni nel 2015
IGVENA	25	025266141	6	67
		025266154	1	5
		025266166	58	949
		025266178	77	864
PRIVIGEN	29	039712017	41	274
		039712029	70	796
VENITAL	13	037254036	33	957
		037254048	4	61
TOTALE	67		224	3.973

Tabella 3. Analisi descrittiva tra le varie specialità disponibili in regione Lazio a base di IG

Nome commerciale	IGSC				IGEVI		
	Octanorm	Hizentra	Subcuvia	Hyqvia	IG Vena	Privigen	Venital
Concentrazione	165 mg/ml (16.5%)	200 mg/ml (20%)	160 mg/ml (16%)	100 mg/ml (con ialuronidasi) 10%	50 mg/ml (5%)	100 mg/ml (10%)	50 mg/ml (5%)
Volumi da infondere per terapia di attacco: 2 g/Kg/mese; paz. 70 Kg	848 ml	700 ml	875 ml	1400 ml	2800 ml	1400 ml	2800 ml
Velocità infusione max (fonte RCP)	20 ml/h/pompa	25 ml/h/sito	20 ml/h/pompa	300 ml/ora/sede			
Velocità infusione max COMBINATA (fonte RCP)	40 ml/h (con due pompe)	50 ml/h (con 1 pompa multi-sito)	E' possibile utilizzare più di una pompa simultaneamente	ND			
Tempo infusione (velocità max)	42,4h	28h	43,7h	4,6h			
Tempo infusione (velocità max combinata)	21,2h	14h	21,8h	4,6h			
Confezionamenti	da 1 a 8 g	da 1 a10 g	0,8 e 1,6 g	da 2,5 a 30 g	da 1 a10 g	da 2,5 a 40 g	da 1 a10 g
Prezzo/g (IVA incl)	€ 43,0	€ 48,4	€ 55,4	Classe C(nn) € 107,23 (fonte Farmadati)	€ 51,0	€ 51,0	conto lavorazione
Costo per ciclo di terapia (2g/Kg/mese; paz. 70 Kg)	€ 6.020	€ 6.776	€ 7.756	ND	€ 7.140	€ 7.140	conto lavorazione
Consumi (FarmEd) 1° semestre 2015	6.458 g	12.893 g	227 g	-	7.785 g	7.318 g	2.290 g
Note				pazienti ≥ 18 anni		solo esperienze limitate nei bambini	
Azienda	Octafarma	CSL Behring	Baxter AG	Baxter Innovations	Kedrion	CSL Behring	Kedrion

