



Storia e valore delle immunoglobuline.

L'utilizzo terapeutico nelle immunodeficienze primitive, immunodeficienze secondarie e nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica.

2025





“Storia e valore delle Immunoglobuline” è una pubblicazione di Takeda Italia realizzata in media partnership con l’Osservatorio delle Malattie Rare (“OMAR”).

Coordinamento editoriale a cura di Ilaria Vacca.

Testi a cura di Ivana Barberini, Francesco Fuggetta, Enrico Orzes, Ilaria Vacca.

Il presente documento si configura come uno strumento di consultazione a carattere informativo dedicato al pubblico. I contenuti non hanno pretesa di esaustività e non possono essere considerati fonte normativa. I contenuti scientifici sono stati accuratamente validati ma in nessun caso possono sostituire il parere del medico specialista.

Takeda Italia è presente nell’area terapeutica oggetto della pubblicazione ma le opinioni degli esperti riportate nella pubblicazione sono del tutto indipendenti e frutto dell’attività redazionale realizzata da OMAR - Osservatorio Malattie Rare in piena e completa autonomia. Tutti i diritti sono riservati e possono essere utilizzati esclusivamente a uso non commerciale, previa richiesta scritta da inviare a comunicazionetakedaitalia@takeda.com con citazione della fonte.

Takeda e il logo Takeda sono marchi registrati di Takeda Pharmaceutical Company Limited. Vietata la riproduzione.

Sommario

PREFAZIONE **5**

A cura del Sen. Guido Quintino Liris, Membro della
V Commissione permanente (Bilancio), Senato della Repubblica

PREMESSA **7**

A cura dell'On. Luciano Ciocchetti, Vicepresidente della Commissione Affari Sociali
della Camera dei Deputati

1. I PLASMADERIVATI E LE IMMUNOGLOBULINE **9**

- 1.1 Il sangue e gli emocomponenti 9
- 1.2 Il plasma e i medicinali plasmaderivati 9
- 1.3 La situazione della raccolta in Italia 11
- 1.4 La complessità del sistema produttivo dei farmaci plasmaderivati 12
- 1.5 L'autosufficienza di plasma e di medicinali plasmaderivati 12
- 1.6 Il quadro regolatorio 13
- 1.7 La cooperazione internazionale 14
- 1.8 Cosa sono le immunoglobuline e perché sono importanti per i pazienti 16

2. LE PATOLOGIE – ASPETTI GENERALI **19**

- 2.1 Le immunodeficienze primitive 19
- 2.2. Le immunodeficienze secondarie 20
- 2.3 La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) 20

3. L'ECCELLENZA ITALIANA NELLA TERAPIA CON LE IMMUNOGLOBULINE PER LA CIDP E LE IMMUNODEFICIENZE: IL PUNTO DI VISTA DEI CENTRI DI RIFERIMENTO **21**

- 3.1 Immunodeficienze: la terapia con immunoglobuline per via sottocutanea può migliorare la qualità di vita dei pazienti 21

Intervista al Prof. Angelo Vacca, Ordinario di Medicina Interna e
Direttore dell'U.O.C. di Medicina Interna "Guido Baccelli" al Policlinico di Bari.

- 3.2 CIDP, la più comune tra le neuropatie infiammatorie rare: fondamentale disporre di tutte le opzioni terapeutiche 25

Intervista alla Prof.ssa Chiara Briani, Presidente dell'Associazione Italiana per lo studio del Sistema Nervoso Periferico (ASNP) e Professore Associato in Neurologia presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova



3.3 CIDP, una patologia disabilitante che necessita una presa in carico globale	28
Intervista al Prof. Maurizio Inghilleri , Professore Associato presso il Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università di Roma "Sapienza", Direttore del Centro Malattie Rare Neuromuscolari, Policlinico Universitario Umberto I di Roma	
3.4 CIDP, una patologia complessa che oggi possiamo trattare con successo	30
Intervista al Prof. Eduardo Nobile Orazio , Neurologo dell'IRCCS Humanitas, già Professore Ordinario di Neurologia all'Università degli Studi di Milano	
3.5 Nuove prospettive terapeutiche per la CIDP: il ruolo delle immunoglobuline sottocutanee	34
Intervista al Prof. Francesco Habetswallner , Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia AORN Cardarelli di Napoli	
4. IL PUNTO DI VISTA DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI: BEST PRACTICES E UNMET NEEDS	37
4.1 Il valore delle immunoglobuline per le persone con CIDP	37
Intervista a Massimo Marra , presidente dell'associazione CIDP Italia APS	
4.2 Il valore delle immunoglobuline nella vita quotidiana delle persone con IDP	40
Intervista ad Alessandro Segato , presidente di AIP APS	
5. IL RUOLO DI TAKEDA NEL SETTORE DEI FARMACI PLASMADERIVATI	43
POSTFAZIONE	49
A cura della Sen. Elisa Pirro, Membro della V Commissione (Bilancio), Senato della Repubblica	
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	51



PREFAZIONE

A cura del Sen. Guido Quintino Liris, Membro della V Commissione permanente (Bilancio), Senato della Repubblica

La disponibilità di plasma e immunoglobuline è cruciale per garantire la continuità terapeutica e la salute di molti pazienti affetti da malattie rare e condizioni croniche. Tuttavia, l'approvvigionamento di questi preziosi componenti ematici è spesso insufficiente a coprire il fabbisogno nazionale, rendendo necessario un impegno coordinato e strategico per migliorare la raccolta e la produzione. Nonostante il 2024 si sia chiuso con una raccolta plasma in Italia di oltre 900mila chili (906.938, per la precisione), ovvero con un aumento del 3% rispetto agli 880.000 del 2023, l'autosufficienza sul plasma è ancora lontana. Infatti, il 2025 si è aperto con un segno negativo. A febbraio 2025 si è registrato un -6,1% verso febbraio 2024 e a marzo 2025 un -4,2% verso febbraio 2024.

Il livello di raccolta è ancora inferiore a quello necessario per garantire l'autosufficienza del Paese. Attualmente, ci sono 1,7 milioni di donatori di sangue, di cui 1,4 milioni periodici e circa 284.000 alla prima donazione. Le donazioni totali nel 2024 sono state 3.019.471, di cui 455.000 in aferesi, la procedura che permette di donare soltanto alcune parti del sangue intero come il plasma e le piastrine. (Fonte: www.donailsangue.salute.gov.it) L'Italia è costretta quindi a ricorrere al mercato estero e fare ricorso ai farmaci plasmaderivati in commercio, prodotti con plasma proveniente principalmente dagli Stati Uniti.

La disponibilità di plasma influisce prima di tutto sull'erogazione di terapie salvavita che migliorano la qualità della vita per i pazienti nel nostro Paese. Il plasma non può essere prodotto artificialmente; viene donato da persone sane che scelgono di farlo, rendendolo una risorsa scarsa e fondamentale per salvare vite umane. Si prevede che il fabbisogno di terapie plasmaderivate continuerà ad aumentare a causa di un numero crescente di diagnosi, di un più facile accesso alle cure e di una migliore copertura dei farmaci. Al pari dei vaccini, i plasmaderivati sono prodotti da materiale biologico e non sono farmaci di sintesi chimica. Al pari dei gas medicinali, per alcune terapie sono farmaci salvavita, infungibili e insostituibili. Come i farmaci orfani, sono destinati anche alla cura di malattie genetiche rare.

I plasmaderivati sono specialità medicinali indispensabili per trattare molte patologie, spesso rare, come l'emofilia di tipo A e di tipo B, le malattie emorragiche, le immunodeficienze primarie, l'angioedema ereditario e le patologie respiratorie ereditarie. Per curare una persona con immunodeficienza primitiva per un anno occorrono 130 donazioni di plasma. Per curare una persona con emofilia per un anno occorrono 1.200 donazioni di plasma. I plasmaderivati rispondono a bisogni medici insoddisfatti, strettamente collegati alle caratteristiche innovative di questi farmaci. Poiché in Italia il plasma raccolto dai donatori garantisce una copertura che arriva al 70% del fabbisogno, si ricorre al plasma comprato sul mercato estero per il restante 30%, sul quale poi si applica un ulteriore costo.

L'80% del plasma raccolto in Italia dalle strutture trasfusionali o dall'impegno organizzativo delle associazioni/federazioni di donatori di sangue, viene inviato agli stabilimenti delle aziende farmaceutiche, accreditate dal Ministero della Salute a tale scopo. Il restante 20% del plasma raccolto è destinato

invece all'uso clinico. La ricerca in ambito sanitario e la tutela della vita rimangono al centro del dibattito politico e, per assicurare la disponibilità di plasma rispondente al fabbisogno dei pazienti, è necessario attuare soluzioni concrete su diversi piani:

Aumento della raccolta di plasma. È fondamentale incentivare la donazione di plasma attraverso campagne di sensibilizzazione e accrescere la conoscenza del valore terapeutico del plasma, ad esempio la campagna "Dona vita, dona sangue" promossa dal Ministero della Salute in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue e le principali associazioni di donatori italiane (AVIS, Croce Rossa Italiana, FIDAS, FRATRES e DonatoriNati) e la campagna "Il Viaggio del plasma" promossa dal Consorzio Pla.Net (Plasma Network), che unisce Toscana, Campania, Lazio, Marche, Molise e l'Ispettorato Generale della Sanità Militare, con il supporto di Takeda Italia. Questa iniziativa è stata recentemente promossa dalla Camera dei Deputati.

Ottimizzazione dell'uso clinico-terapeutico. Applicazione rigorosa delle linee guida per l'uso appropriato delle immunoglobuline, assicurando che vengano somministrate solo ai pazienti che ne hanno effettivamente bisogno. Questo può essere ottenuto attraverso la formazione continua degli operatori sanitari e il monitoraggio costante delle prescrizioni.

Miglioramento delle tecnologie produttive. Investire nella ricerca e nello sviluppo di tecnologie avanzate per il frazionamento del plasma, al fine di aumentare l'efficienza e la resa produttiva. Questo permetterà di ottenere una maggiore quantità di immunoglobuline a partire dalla stessa quantità di plasma donato.

Collaborazione internazionale. Stabilire accordi di cooperazione con altri Paesi per garantire un flusso costante di plasma e prodotti plasmaderivati. Questo comprende anche la condivisione di risorse, tecnologie e conoscenze per affrontare le carenze globali.

Supporto alle associazioni di pazienti. Coinvolgere attivamente le associazioni di pazienti nelle decisioni politiche e strategiche, assicurando che le loro esigenze e preoccupazioni siano ascoltate e affrontate. Il loro contributo è essenziale per sviluppare soluzioni che siano realmente efficaci e sostenibili.

Creare le condizioni migliori per la disponibilità di plasma estero in Italia e favorire investimenti in ambito produttivo.

Questi sono alcuni dei temi che richiedono un impegno collettivo e continuo volto a garantire la disponibilità di plasma e immunoglobuline, elementi vitali per molti pazienti. Questa pubblicazione dedicata alla storia e al valore delle immunoglobuline rappresenta un interessante contributo alla diffusione di conoscenza su questi temi.



PREMESSA

A cura dell'On. Luciano Ciocchetti, Vicepresidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati

Donare il sangue è un atto di altruismo che può fare la differenza nella vita di molte persone. Ogni giorno, in tutto il mondo, migliaia di pazienti necessitano di trasfusioni a seguito di interventi chirurgici, incidenti, malattie croniche o trattamenti oncologici. Accanto alla donazione di sangue intero, un ruolo cruciale è svolto dalla donazione di plasma, fondamentale per la produzione di farmaci salvavita.

Il plasma, componente liquida del sangue, contiene proteine essenziali per il corretto funzionamento dell'organismo. Tra queste, i fattori della coagulazione, indispensabili per chi soffre di emofilia e altre malattie emorragiche; l'antitrombina, l'albumina e le immunoglobuline, fondamentali per la vita delle persone con deficit del sistema immunitario o malattie autoimmuni. I farmaci plasmaderivati, insostituibili nella cura di malattie rare e croniche, non possono essere prodotti sinteticamente: la loro disponibilità dipende esclusivamente dalla generosità dei donatori.

A differenza della donazione di sangue intero, la donazione di plasma è un processo che consente ai donatori di contribuire con maggiore frequenza, poiché il corpo rigenera rapidamente questa componente. Il prelievo avviene tramite plasmaferesi, una procedura sicura e ben tollerata, durante la quale il plasma viene separato dagli altri elementi del sangue, che vengono poi restituiti al donatore. Sebbene richieda qualche minuto in più rispetto alla donazione di sangue intero, il suo impatto sulla vita dei pazienti è incalcolabile.

Eppure, molte persone non sono consapevoli di quanto sia importante donare il plasma. Serve un maggiore impegno delle istituzioni per informare la popolazione e incentivare un numero crescente di cittadini a diventare donatori abituali. È necessario investire in campagne di sensibilizzazione, migliorare la logistica della raccolta e rendere ancora più accessibili i centri di donazione su tutto il territorio nazionale.

La pubblicazione *"Storia e valore delle immunoglobuline. L'utilizzo terapeutico nelle immunodeficienze primitive, immunodeficienze secondarie e nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica"* è un chiaro esempio di sensibilizzazione e diffusione della cultura del valore dei plasmaderivati: comprendere il valore del dono passa anche attraverso la comprensione della difficoltà di vivere con una patologia rara e cronica come un'immunodeficienza o una malattia ancora più rara, come la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica. Auspicio dunque che questa pubblicazione possa essere divulgata ampiamente, come ulteriore strumento per promuovere la cultura del dono.

In Italia, il sistema di donazione del sangue si basa sui principi di volontariato, gratuità e sicurezza, rappresentando un'eccellenza a livello internazionale. La raccolta e la gestione delle donazioni sono affidate al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in collaborazione con associazioni come AVIS (Associazione Volontari Italiani del Sangue), FIDAS, CRI (Croce Rossa Italiana) e FRATRES. Ogni donazione è anonima e non remunerata, garantendo equità nell'accesso al sangue per tutti i pazienti. Inoltre, tutte

Le unità di sangue raccolte sono sottoposte a rigorosi controlli per assicurare la massima sicurezza sia per il donatore che per il ricevente.

Nonostante l'impegno costante dei donatori e delle istituzioni, l'Italia non è ancora autosufficiente nella raccolta di plasma. Per soddisfare il fabbisogno nazionale, abbiamo bisogno di importare farmaci plasmaderivati dall'estero, con il rischio di affrontare difficoltà di reperibilità in caso di crisi o instabilità dei mercati internazionali. Raggiungere l'autosufficienza garantirebbe cure più tempestive per i pazienti, oltre a rendere il sistema sanitario più resiliente e sostenibile nel lungo periodo.

Nel mio ruolo istituzionale, ho sempre sostenuto la necessità di radicare una cultura della donazione più solida nel nostro Paese. Credo fermamente che solo attraverso un impegno sinergico tra istituzioni, associazioni e cittadini si possa rafforzare la produzione nazionale di farmaci plasmaderivati, assicurando cure efficaci a chi ne ha bisogno.

Diffondere la cultura della donazione, e in particolare della donazione di plasma, è una sfida per il presente e per il futuro. Solo attraverso un impegno collettivo possiamo garantire che nessun paziente resti senza l'aiuto di cui ha bisogno.



1. I PLASMADERIVATI E LE IMMUNOGLOBULINE

1.1 Il sangue e gli emocomponenti

Il sangue costituisce circa il 5-7% del volume corporeo: in un organismo adulto ne circolano, in media, 4-5 litri. Al suo movimento e alla sua efficienza è legata la nostra vita. Il sangue è composto da una parte corpuscolata o cellulare (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) che rappresenta circa il 45% del totale, e da una parte liquida chiamata plasma.

I GLOBULI ROSSI (eritrociti o emazie) hanno principalmente la funzione di trasportare, grazie a una proteina specializzata chiamata emoglobina, l'ossigeno ai tessuti eliminando l'anidride carbonica. Sono costituiti per il 65% di acqua e per il 35% di sostanze solide (95% di emoglobina e 5% di lipidi ed enzimi). Non posseggono il nucleo, sono plastici (per riuscire ad attraversare i capillari) e sulla loro superficie sono presenti gli antigeni dei gruppi sanguigni. I valori normali vanno da 4,2 a 6 milioni per millimetro cubo.

I GLOBULI BIANCHI (o leucociti) hanno una funzione di difesa dell'organismo, sia direttamente, distruggendo le sostanze estranee penetrate nell'organismo, sia con la produzione di anticorpi. Sono divisi in granulociti (a loro volta suddivisi in neutrofili, basofili ed eosinofili), linfociti e monociti. I valori normali vanno da 4.000 a 10.000 per millimetro cubo.

LE PIASTRINE sono i più piccoli elementi del sangue e la loro funzione è importante nella coagulazione del sangue e nei processi riparativi e di cicatrizzazione. I valori normali vanno da 150.000 a 400.000 per millimetro cubo.

IL PLASMA rappresenta la componente liquida del sangue, grazie alla quale le cellule sanguigne possono circolare. Il plasma è costituito prevalentemente da acqua (oltre il 90%), nella quale sono disciolte e veicolate molte sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, ormoni, vitamine, anticorpi e fattori della coagulazione.

1.2 Il plasma e i medicinali plasmaderivati

Dal plasma raccolto nel processo di donazione si possono ottenere, sia tramite separazione del sangue intero sia tramite procedure di aferesi produttiva, alcune sostanze importantissime ai fini trasfusionali: i medicinali plasmaderivati, una risorsa di valore inestimabile per la salute pubblica. I plasmaderivati sono un pilastro del sistema sanitario, perché vengono impiegati in trattamenti che spaziano dalle emergenze mediche comuni alle [malattie rare](#). Alcuni di questi, infatti, contribuiscono al trattamento di patologie, acute e croniche, che non avrebbero altrimenti una cura e rappresentano quindi dei veri e propri farmaci "salvavita".

I principali medicinali plasmaderivati sono:

ALBUMINA: trasporta diverse componenti del sangue e sostanze nutritive. È una proteina utilizzata nel trattamento di alcune [malattie del fegato](#) e dei reni (ad esempio la cirrosi e la nefrosi) e per la cura di stati patologici gravi come lo shock da ustioni o da trauma.

IMMUNOGLOBULINE: sostanze protettive o anticorpi che si sviluppano normalmente a contatto con diversi agenti estranei all'organismo, o in seguito a vaccinazioni. Vengono utilizzate in vari tipi di difetti immunologici o per [patologie autoimmunitarie](#).

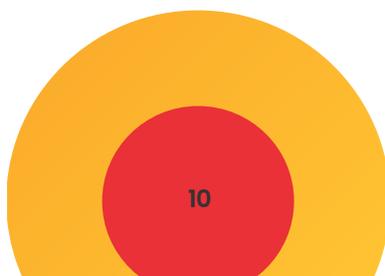
FATTORI DELLA COAGULAZIONE (VIII e IX): fondamentali per i pazienti affetti da [emofilia A e B](#) che hanno una carenza nel sangue di fattore VIII o IX. Negli ultimi anni l'uso di questi preparati altamente purificati e assai efficaci ha permesso una vita pressoché normale a chi soffre di emofilia.

Utilizzato a scopo terapeutico da oltre cent'anni, il plasma può essere trasformato in terapie salvavita o di mantenimento per le persone affette da malattie croniche rare e complesse, spesso pazienti con patologie che durano tutta la vita e che non dispongono di altre opzioni terapeutiche. Ottenuto solo attraverso le donazioni di persone sane, il plasma è per definizione una risorsa scarsa e limitata, che non può essere riprodotta artificialmente, sebbene venga facilmente e rapidamente ricostituita dall'organismo. Il plasma può essere infatti donato con maggiore frequenza rispetto al sangue: il primo anche ogni 14 giorni, il secondo dopo almeno 90 giorni dalla precedente donazione.

I farmaci derivanti da donazione di plasma umano hanno un'enorme rilevanza sotto il profilo etico e sociale: pazienti di tutto il mondo ricevono cure che sarebbero irrealizzabili se non esistesse un'eccellente fornitura di plasma che deriva dalle donazioni. Secondo i dati dell'AVIS, sono necessarie oltre 130 donazioni di plasma per produrre farmaci per il trattamento annuale di un paziente affetto da immunodeficienze primitive, 900 donazioni per un paziente affetto da [deficit di alfa-1-antitripsina](#) e circa 1.200 donazioni per un unico paziente affetto da emofilia.

La donazione di plasma è un prelievo effettuato tramite un'apparecchiatura (separatore cellulare) che immediatamente separa la parte corpuscolata, ovvero globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, dalla componente liquida, che viene raccolta in una sacca di circa 600-700 ml. La parte corpuscolata viene reinfusa nel donatore: il volume di liquido che si sottrae con la donazione viene ricostituito grazie a meccanismi naturali di recupero, l'infusione di soluzione fisiologica e l'assunzione di liquidi.

Il plasma raccolto in Italia proviene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e non remunerate. La titolarità della materia prima plasma, così come dei suoi derivati, è pubblica. Le Regioni, singolarmente o in forme associate, conferiscono il plasma raccolto dai Servizi Trasfusionali del proprio territorio alle aziende autorizzate alla trasformazione industriale del plasma per la produzione di medicinali plasmaderivati.



1.3 La situazione della raccolta in Italia

Attualmente l'Italia è ai primi posti in Europa per la quantità di plasma raccolto e inviato alle aziende farmaceutiche autorizzate alla lavorazione industriale. [Nel 2023](#), secondo i dati condivisi dagli esperti del Centro Nazionale Sangue, per quanto riguarda le immunoglobuline (prodotto driver nel mercato dei medicinali plasmaderivati), l'Italia aveva raggiunto un livello di autosufficienza pari al 62%, inferiore di due punti percentuali all'anno precedente, quando la quota di autosufficienza era pari al 64%. L'aspetto paradossale era rappresentato dai dati della raccolta che, con i suoi 880mila chili di plasma, frutto delle generose donazioni di circa 1,5 milioni di persone, aveva raggiunto i livelli più alti di sempre per l'Italia.

Allora, ad allontanarci dal traguardo strategico dell'autonomia in materia di plasmaderivati era stato un aumento deciso della domanda di immunoglobuline, passata da circa 104 grammi ogni mille abitanti nel 2022 a 108 grammi nel 2023. Il dato era in parte mitigato dall'aumento del livello di autosufficienza in materia di albumina (altro driver del mercato), che era passato dal 72% nel 2022 al 78% nel 2023, grazie anche a un calo della domanda.

[Nel 2024](#) la raccolta di plasma ha permesso di superare la soglia, mai raggiunta prima nella storia del nostro Paese, delle 900 tonnellate di plasma avviato al frazionamento industriale. Secondo i dati comunicati nel gennaio 2025, sono stati inviati all'industria per la produzione di medicinali plasmaderivati 906.938 chili di plasma, cifra che rappresenta un aumento del 3% rispetto agli 880.000 conferiti nel 2023, a cui si aggiungono 15.141 chili destinati alla produzione di plasma ad uso clinico di grado farmaceutico.

Si tratta di 15,4 chili di plasma ogni 1.000 abitanti (nel 2023 l'indice si attestava a 14,9 chili): si avvicina quindi l'obiettivo dei 18 chili per 1.000 abitanti indicato come valore di riferimento per il raggiungimento di un'indipendenza strategica dal mercato estero per le immunoglobuline.

L'Italia è autosufficiente per quel che riguarda la raccolta di globuli rossi, ma i farmaci prodotti con il plasma dei donatori italiani non sono ancora sufficienti a coprire il fabbisogno dei nostri pazienti; ogni anno, quindi, il Servizio Sanitario Nazionale deve ricorrere al mercato internazionale per sopperire alla domanda di plasmaderivati. Questa dipendenza espone il nostro Paese al rischio di carenze, come ha confermato anche il periodo del COVID, quando le difficoltà registrate a livello globale si sono tradotte nella difficoltà di reperire i farmaci, oltre che in un aumento generalizzato dei prezzi.

Pur essendo ancora lontana l'autosufficienza, la strada intrapresa dal sistema sangue italiano sembra quella giusta. Basti pensare che la quantità di plasma per frazionamento conferito all'industria è ben superiore ai livelli pre-COVID (+5,6% rispetto al 2019), con un indice di conferimento ogni 1.000 abitanti che all'epoca era di 14,2 chili.

Per quanto riguarda il plasma inviato all'industria per la produzione di medicinali, l'obiettivo raggiunto è stato superiore di circa 35mila chili (+4%) a quello previsto nel Programma Nazionale di Autosufficienza. Molti i territori che hanno contribuito a questo aumento rispetto al 2023, mostrando uno sforzo significativo, come le Province Autonome di Trento e Bolzano (rispettivamente hanno registrato un +9% e +8%), le Regioni Basilicata e Piemonte (+8%) e l'Emilia-Romagna (+7%), mentre resta invariato l'impegno di Regioni come le Marche e il Friuli Venezia Giulia, che si confermano essere quelle che conferiscono più plasma in relazione al numero di abitanti, con un indice di conferimento pari

a 23,9 chili ogni 1.000 abitanti per le Marche e di 24,8 chili per 1.000 abitanti per il Friuli.

Nonostante i progressi significativi registrati negli ultimi anni nella raccolta di plasma, l'Italia continua a dipendere dal mercato internazionale per soddisfare pienamente la domanda crescente di farmaci plasmaderivati, in particolare immunoglobuline. Questi medicinali sono indispensabili per migliaia di pazienti che non avrebbero alternative terapeutiche. Pertanto, è fondamentale intensificare gli sforzi e rafforzare le iniziative volte a raggiungere l'autosufficienza strategica. Incrementare la raccolta di plasma e garantirne una disponibilità adeguata rappresentano passi imprescindibili per far sì che ogni paziente abbia accesso alle cure di cui ha bisogno.

1.4 La complessità del sistema produttivo dei farmaci plasmaderivati

Il processo produttivo dei plasmaderivati è molto complesso. Nella prima fase, il plasma viene raccolto attraverso donazioni in centri specializzati per separazione dal sangue o per plasmaferesi, una tecnica con cui si separa il plasma dalle rimanenti componenti del sangue che vengono subito reinfuse al donatore. La fase successiva è quella di controllo: ad ogni sacca di plasma viene attribuito un codice e associato un donatore. Un campione della sacca viene inviato a un centro di analisi per accertare, attraverso specifici test di laboratorio, che la donazione sia idonea. Poi, verificata l'idoneità, il plasma viene congelato per un periodo massimo di tre mesi nei Servizi Trasfusionali, in celle frigorifere a una temperatura di -20°C/-30°C. Infine, una quota del 20% è destinata all'uso clinico, mentre il restante 80% viene inviato all'industria farmaceutica per la produzione di farmaci.

Dalla donazione occorrono circa 8-12 mesi per produrre un farmaco plasmaderivato. Giunto il campione in azienda, viene nuovamente analizzato e solo se risulta negativo a tutti i test di laboratorio, il plasma viene inserito nel processo produttivo. La prima lavorazione è il frazionamento, processo fisico-chimico grazie al quale dal plasma si separano le proteine plasmatiche (albumina, immunoglobuline, fattori della coagulazione e altre proteine con attività rilevante in alcune malattie rare). Seguono fasi produttive per rimuovere e inattivare eventuali microrganismi pericolosi, come la purificazione, l'inattivazione/rimozione virale e il riempimento asettico. Solo alla fine di questi processi e a valle di rigorosissimi controlli, anche da parte di autorità sanitarie, il farmaco è pronto e sicuro per essere distribuito e arrivare ai pazienti. La sicurezza dei plasmaderivati è inoltre costantemente monitorata attraverso attività di farmacovigilanza.

1.5 L'autosufficienza di plasma e di medicinali plasmaderivati

In Italia, le funzioni di coordinamento e di controllo tecnico-scientifico in materia di attività trasfusionali sono svolte dal [Centro Nazionale Sangue \(CNS\)](#), istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il [decreto ministeriale del 26 aprile 2007](#). La normativa vigente, in particolare, assegna al CNS il compito di fornire indicazioni in merito agli obiettivi strategici perseguiti dal sistema trasfusionale, tra i quali vi è il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati.

L'autosufficienza di plasma e medicinali plasmaderivati, oltre a quella di sangue ed emocomponenti, rappresenta uno degli obiettivi della [legge n. 219/2005](#), finalizzata a garantire a tutti i cittadini uguali

condizioni di qualità e sicurezza delle terapie trasfusionali. L'autosufficienza costituisce un interesse nazionale, sovraziendale e sovraziendale non frazionabile, per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle Regioni e delle Aziende sanitarie.

La Legge individua nel Programma annuale di autosufficienza nazionale lo strumento atto a determinare gli elementi che la compongono, quali i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del Sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari.

1.6 Il quadro regolatorio

Il sistema nazionale plasma e medicinali plasmaderivati è regolato da [un'ampia normativa nazionale](#) e comunitaria che comprende sia le leggi in materia di attività trasfusionali, sia la regolamentazione riconducibile alla [direttiva 2001/83/CE](#) (Codice comunitario dei medicinali), alle linee guida dell'[Agenzia Europea per i Medicinali \(EMA\)](#) e alle indicazioni delle Autorità nazionali.

La legge attribuisce un ruolo fondamentale alle Associazioni e Federazioni di donatori volontari di sangue, che concorrono ai fini istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale attraverso la promozione e lo sviluppo della donazione organizzata di sangue e la tutela dei donatori.

Come previsto dal [decreto legislativo del 20 dicembre 2007, n. 261](#), che ha recepito la [direttiva europea 2002/98/CE](#), il Ministro della Salute, d'intesa con le Regioni e le Province Autonome, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Sangue e sentito il Comitato tecnico-sanitario - Sezione trasfusionale, predispose con proprio decreto un "Programma nazionale plasma e plasmaderivati", finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta e alla promozione del razionale e appropriato utilizzo dei medicinali plasmaderivati.

Con il [decreto ministeriale del 2 dicembre 2016](#) è stato pubblicato in Italia il primo Programma, che conteneva i principi di riferimento e gli obiettivi strategici da perseguire per il raggiungimento dell'autosufficienza di plasma e medicinali plasmaderivati nel quinquennio 2016-2020.

Secondo il cosiddetto "sistema di plasma derivazione", le Regioni, singolarmente o consorziandosi tra di loro, conferiscono il plasma raccolto presso i Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta associative alle aziende autorizzate e convenzionate individuate con il [decreto ministeriale del 5 dicembre 2014](#), ottenendo in restituzione i prodotti finiti. Il contratto con le aziende, che operano come fornitori di servizi, è considerato una modalità di "lavorazione per conto terzi" e si configura come convenzione per la produzione di questi medicinali.

In accordo allo schema tipo di convenzione emanato con il [decreto ministeriale del 12 aprile 2012](#), successivamente aggiornato nel [decreto ministeriale del 19 dicembre 2022](#), la produzione di medicinali plasmaderivati da parte delle aziende è definito in un piano di produzione quali-quantitativo tra le Regioni e i fornitori del servizio, per produrre i medicinali plasmaderivati in accordo alla qualità e alle quantità richieste. Le Regioni restano proprietarie a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale e di tutte le specialità farmaceutiche da esso derivate.

I contratti tra le Regioni e le aziende aggiudicatrici della gara prevedono almeno la produzione di albumina, immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso (IVIG) e fattore VIII. Includono, inoltre, anche servizi di pre-lavorazione, quali ad esempio ritiro e stoccaggio del plasma, e di post-produzione, come l'acquisizione del certificato di controllo di stato (*batch release*), lo stoccaggio e la consegna dei prodotti finiti. Il plasma destinato alla lavorazione industriale, i medicinali plasmaderivati e alcuni intermedi di produzione possono essere oggetto di scambi interregionali sulla base delle tariffe nazionali individuate per la prima volta dall'Accordo Stato-Regioni del 20 ottobre 2015 e successivamente aggiornate con l'[Accordo Stato-Regioni del 17 giugno 2021](#).

Il plasma, ottenuto da separazione del sangue intero oppure da aferesi produttiva, può essere destinato all'uso clinico o alla lavorazione industriale, quale materia prima per la produzione di medicinali plasmaderivati. I requisiti di qualità e sicurezza del plasma sono individuati nel [decreto del Ministro della Salute del 2 novembre 2015](#), che tiene conto delle prescrizioni della [direttiva 2002/98/CE](#) e delle direttive tecniche attuative.

Il [Decreto Legislativo del 19 marzo 2018, n.19](#), "Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali" assicura infine che i Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta gestite dalle Associazioni e Federazioni di donatori, al fine di attuare le norme e le specifiche applicabili al sistema qualità, adottino le linee direttrici di buona prassi (*Good Practice Guidelines - GPGs*).

1.7 La cooperazione internazionale

Al fine di garantire un utilizzo etico e razionale del plasma, l'Italia esporta i medicinali plasmaderivati eccedenti il fabbisogno nazionale, all'interno di specifici accordi, programmi o progetti di [cooperazione internazionale](#). Dal 2012, nell'ambito dei progetti a valenza scientifica e umanitaria promossi dal Centro Nazionale Sangue e dalle Regioni, sono stati esportati più di 28.000 flaconi di medicinali plasmaderivati.

In Italia, come in altri Paesi ad economia avanzata quali Francia, Paesi Bassi, Australia e Canada, dove sono adottati Programmi di autosufficienza nazionale degli emocomponenti e dei medicinali plasmaderivati, si verificano situazioni di surplus di alcuni medicinali plasmaderivati o loro intermedi, la cui produzione è necessaria al fine di garantire l'estrazione di albumina e immunoglobuline.

A partire dal 2008 il Centro Nazionale Sangue ha istituito un gruppo di lavoro dedicato al tema della gestione delle eccedenze, cui hanno partecipato le autorità competenti in materia (AIFA, Ministero della Salute, Regioni (tramite le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali), Associazioni e Federazioni dei donatori, Società Scientifiche e Associazioni di pazienti) con il mandato di [monitorare la situazione](#), valutare le relative aree di intervento e proporre azioni finalizzate a iniziative di [compensazione interregionale](#).

Tenuto conto che alcuni dei prodotti, finiti o intermedi, come i fattori della coagulazione, risultano eccedenti nel nostro Paese ma carenti in altri Paesi del mondo, e che per la loro importanza sono inseriti nella [lista dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità \(OMS\)](#), il Centro Nazionale Sangue si è fatto promotore dello sviluppo di nuovi strumenti legislativi per consentire al

Sistema trasfusionale una gestione etica e razionale della risorsa plasma e dei suoi prodotti.

Con il decreto ministeriale del 12 aprile 2012, sostituito dal [decreto ministeriale del 2 dicembre 2016](#), sono state definite le modalità per l'esportazione dei prodotti eccedenti il fabbisogno regionale e nazionale e con [l'accordo Stato-Regioni del 7 febbraio 2013](#) è stato sancito l'impegno del Ministero della Salute, anche per il tramite del Centro Nazionale Sangue, delle Regioni e delle Province autonome, del Ministero della Difesa e del Ministero degli Affari Esteri, ciascuno per la propria competenza, a promuovere l'avvio di specifici accordi, programmi o progetti, nell'ambito dei quali si possono prevedere l'esportazione o la cessione dei medicinali emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione del plasma, il supporto all'organizzazione dei sistemi trasfusionali dei Paesi destinatari degli interventi, la formazione e addestramento delle risorse umane, nonché il supporto alla progettazione e implementazione di reti assistenziali per i pazienti affetti da emofilia e da malattie emorragiche congenite.

I Paesi fino ad oggi interessati dai programmi di cooperazione promossi e coordinati dal CNS sono: Albania, Afghanistan, Armenia, Bolivia, Egitto, El Salvador, Kosovo, India, Palestina e Serbia. Gli interventi hanno previsto prevalentemente la donazione di concentrati di Fattore VIII e Fattore IX della coagulazione (indicati nel trattamento e nella profilassi dell'emofilia A e B). Sono in fase di definizione e implementazione anche progetti di formazione e di promozione dello sviluppo in senso ampio (*capacity building*).

La crescente domanda di plasmaderivati nel mondo, inoltre, aumenta la competizione tra i Paesi per il loro approvvigionamento, e ciò rende necessario un approccio europeo in quest'ambito. Considerando l'aumento della popolazione e il trend in aumento della domanda di alcuni farmaci plasmaderivati, l'utilizzo di plasmaderivati prodotti da plasma raccolto all'estero può essere una soluzione efficace per garantire la disponibilità di questi farmaci a tutti i pazienti che ne hanno bisogno. È necessario, dunque, lavorare insieme a tutti gli stakeholder di settore per definire quali misure possano da un lato migliorare la consapevolezza del valore della donazione di plasma nella popolazione italiana, dall'altro rendere l'Italia attrattiva rispetto alla competizione in corso tra i Paesi che stanno assorbendo la maggior parte dei plasmaderivati disponibili.

I plasmaderivati prodotti con plasma raccolto all'estero rappresentano infatti una risorsa importante per i pazienti, in quanto il loro uso garantisce una maggiore disponibilità di farmaci. Sono essenziali per assicurare l'accesso a determinate terapie, come le immunoglobuline specifiche anti-tetano, anti-epatite B, anti-Citomegalovirus o anti-D specifiche contro il fattore Rh, che necessitano di plasma con determinate peculiarità e richiedono quindi una raccolta mirata che oggi non viene attuata nel nostro Paese.

1.8 Cosa sono le immunoglobuline e perché sono importanti per i pazienti

Le immunoglobuline, note anche come anticorpi, sono proteine prodotte dal sistema immunitario che svolgono un ruolo cruciale nella difesa dell'organismo contro infezioni e malattie. La loro importanza per i pazienti, in particolare quelli con disturbi immunitari, è fondamentale. Le immunoglobuline sono proteine a forma di Y prodotte dai linfociti B, un tipo di globuli bianchi. Esistono cinque principali classi di immunoglobuline, ognuna con una funzione specifica nel sistema immunitario:

- **IgG (Immunoglobulina G):** la classe più abbondante, rappresenta circa il 75% degli anticorpi nel sangue. È cruciale per combattere infezioni batteriche e virali.
- **IgA (Immunoglobulina A):** presente nelle mucose delle vie respiratorie, gastrointestinali e urogenitali, nonché nelle secrezioni come saliva, lacrime e latte materno. Protegge le superfici delle mucose dalle infezioni.
- **IgM (Immunoglobulina M):** la prima linea di difesa durante una nuova infezione. È la più grande delle immunoglobuline e si trova principalmente nel sangue e nei linfonodi.
- **IgE (Immunoglobulina E):** è coinvolta nelle reazioni allergiche e nella difesa contro i parassiti.
- **IgD (Immunoglobulina D):** presente in piccole quantità nel sangue e sulla superficie dei linfociti B, il suo ruolo esatto è meno compreso rispetto alle altre immunoglobuline.

Le immunoglobuline funzionano identificando e neutralizzando agenti patogeni come batteri, virus e tossine. Ecco come operano:

- **Riconoscimento:** le immunoglobuline si legano specificamente agli antigeni (molecole estranee) presenti sulla superficie degli agenti patogeni.
- **Neutralizzazione:** legandosi agli antigeni, gli anticorpi neutralizzano i patogeni, impedendo loro di infettare le cellule umane.
- **Opsonizzazione:** le immunoglobuline marcano i patogeni per la distruzione da parte delle cellule del sistema immunitario, come i fagociti.
- **Attivazione del sistema del complemento:** gli anticorpi possono attivare il sistema del complemento, una serie di proteine che contribuiscono alla distruzione dei patogeni.

Le immunoglobuline sono fondamentali per i pazienti per diversi motivi:

- **Difesa contro le infezioni:** pazienti con deficit immunitari, come quelli con immunodeficienze primitive, hanno una ridotta capacità di produrre anticorpi. Le immunoglobuline somministrate terapeuticamente possono compensare questa carenza, proteggendoli dalle infezioni.

- **Trattamento di malattie autoimmuni:** in alcune malattie autoimmuni, il sistema immunitario attacca erroneamente i tessuti del corpo. Le immunoglobuline possono modulare la risposta immunitaria, riducendo l'infiammazione e il danno tissutale.
- **Terapia post-esposizione:** in situazioni di esposizione a malattie infettive, come il tetano o la rabbia, le immunoglobuline possono fornire un'immunità passiva immediata, aiutando a prevenire l'infezione.
- **Gestione delle allergie:** le immunoglobuline E (IgE) svolgono un ruolo nelle reazioni allergiche. Terapie specifiche possono modulare l'attività di IgE per ridurre i sintomi allergici.

Le immunoglobuline possono essere somministrate in diverse forme:

- **Intravenosa (IVIG):** somministrata direttamente nel flusso sanguigno attraverso una vena. È utilizzata per trattare un'ampia gamma di condizioni immunitarie e autoimmuni.
- **Sottocutanea (SCIG):** iniettata sotto la pelle, offre una somministrazione più lenta e costante di immunoglobuline. È spesso utilizzata per i pazienti con immunodeficienza primitiva.
- **Intramuscolare (IMIG):** iniettata nei muscoli, è meno comune rispetto alle altre due forme.

2. LE PATOLOGIE – ASPETTI GENERALI

2.1 Le immunodeficienze primitive

Normalmente, il sistema immunitario protegge il corpo umano dai microrganismi patogeni (come batteri, virus e funghi) che possono causare malattie infettive. Quando una parte delle difese immunitarie non funziona o è assente, il paziente contrae più frequentemente infezioni e impiega più tempo per guarire da queste.

Le immunodeficienze si possono distinguere in primitive e secondarie. Se il difetto del sistema immunitario è di origine genetica, si parla di [immunodeficienze primitive](#), un gruppo di più di 250 patologie nelle quali il sistema immunitario perde, totalmente o in parte, la sua funzionalità. Il codice di esenzione di queste condizioni è RCG160 (“Immunodeficienze primarie”).

L'esatta incidenza globale di queste patologie non è nota perché molte di loro sono tuttora non riconosciute, un aspetto che rende difficile la raccolta sistematica delle informazioni. Spesso, per via di una sintomatologia aspecifica che complica il riconoscimento della malattia da parte dei medici, dall'insorgenza dei primi sintomi alla vera e propria diagnosi passano, mediamente, 5,5 anni per gli adulti e 2,5 anni per i bambini. Nel caso di immunodeficienza combinata, il riconoscimento precoce della malattia è fondamentale, soprattutto durante i primi tre mesi di vita: in queste gravi forme di immunodeficienza, il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali è l'unico trattamento caratterizzato da un alto tasso di sopravvivenza dei pazienti.

La carenza anticorpale nelle immunodeficienze rappresenta una condizione in cui il trattamento di riferimento è la terapia sostitutiva con immunoglobuline. L'avvio tempestivo di questa terapia è essenziale per prevenire l'insorgenza di danni irreversibili agli organi e agli apparati, causati da infezioni ricorrenti. Oltre alle immunodeficienze primitive, le immunoglobuline policlonali (Ig) svolgono un ruolo chiave anche nella gestione dei deficit anticorpali secondari, spesso associati a neoplasie ematologiche o ai trattamenti correlati. A dosi elevate, le immunoglobuline sono inoltre diventate un trattamento essenziale per numerose condizioni autoimmuni.

Nei pazienti con immunodeficienza primaria, la terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta una componente centrale nella gestione complessiva della patologia. Questa terapia può essere eseguita secondo due modalità principali:

- Terapia endovenosa (IVIG): consente la somministrazione di volumi elevati di immunoglobuline.
- Terapia sottocutanea (SCIG): permette invece l'infusione di volumi più contenuti.

2.2. Le immunodeficienze secondarie

Le **immunodeficienze secondarie** sono causate da vari fattori come, ad esempio, i tumori maligni, in particolare quelli a carico del sistema ematopoietico e linforeticolare, e le relative terapie immunosoppressive. Altre cause possono essere malattie metaboliche, ustioni o malnutrizione. Anche gravi infezioni batteriche o virali (come nel caso della più nota immunodeficienza, l'AIDS, il cui responsabile è il [virus HIV](#)) possono provocare un difetto nella funzionalità del sistema immunitario, indebolendo la risposta anticorpale.

2.3 La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

La [polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica \(CIDP\)](#) è una malattia dei nervi periferici, rara e invalidante, caratterizzata da una graduale e progressiva perdita di forza muscolare e da alterazioni della sensibilità a livello degli arti superiori e inferiori. La patologia si può verificare a qualsiasi età e in entrambi i sessi ed è causata dal danneggiamento della guaina dei nervi, detta mielina. La debolezza muscolare e i disturbi sensitivi si sviluppano nel corso di due o più mesi; l'eziologia rimane sconosciuta e le infezioni o le vaccinazioni precedenti sono solo deboli fattori di rischio. La sua epidemiologia mondiale è eterogenea e, negli adulti, la prevalenza varia da 0,6 a 9 casi ogni 100.000 abitanti¹.

I primi sintomi sono la crescente difficoltà nella deambulazione per deficit di forza a livello degli arti superiori e/o inferiori, che peggiora progressivamente nel corso di qualche mese. Inoltre, ci possono essere formicolii o altre sensazioni anormali. La diagnosi si basa principalmente sulla visita neurologica con l'esame obiettivo neurologico e sullo studio elettromiografico della velocità di conduzione dei nervi, che serve a dimostrare il rallentamento della velocità di conduzione degli impulsi elettrici, o anche il blocco della conduzione. Inoltre, è indicata l'esecuzione della puntura lombare, eseguita per analizzare il fluido cerebrospinale, che mostra valori tipicamente elevati di proteine con cellule normali. Esistono poi varianti cliniche della CIDP, come ad esempio la [neuropatia motoria multifocale](#), caratterizzata dall'interessamento solo dei nervi motori².

Sono disponibili varie opzioni di trattamento. Quale trattamento iniziale è possibile utilizzare il prednisone, che è simile ai corticosteroidi e antinfiammatori normalmente prodotti dal corpo: nella maggior parte dei casi, infatti, si ha un'ottima risposta clinica, la somministrazione per via orale risulta pratica, e inoltre è economico. Gli effetti collaterali sistemici, tuttavia, possono limitarne l'uso, soprattutto nel tempo.

Altri approcci terapeutici si sono spesso dimostrati utili, come la somministrazione endovenosa di dosi elevate di immunoglobuline umane (IVIG), cioè proteine del sangue ottenute da volontari sani, o come lo scambio del plasma, o plasmaferesi, che comporta la rimozione di una parte del sangue del paziente e la reintroduzione delle cellule del suo sangue senza il plasma. Questo trattamento può essere efficace perché rimuove gli anticorpi nocivi presenti nel plasma. Infine, possono essere adottate terapie immunosoppressive volte a spegnere il sistema immunitario perché smetta di produrre anticorpi nocivi che danneggiano la mielina.

¹ [National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy \(CIDP\).](#)

² Dalakas MC; Medscape. *Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP.* Nat Rev Neurol. 2011;7(9):507-517.

3. L'ECCELLENZA ITALIANA NELLA TERAPIA CON LE IMMUNOGLOBULINE PER LA CIDP E LE IMMUNODEFICIENZE: IL PUNTO DI VISTA DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

In questo capitolo abbiamo raccolto i contributi di alcuni dei principali Key Opinion Leader del settore: direttrici e direttori di centri di riferimento dislocati sul territorio nazionale.

3.1 Immunodeficienze: la terapia con immunoglobuline per via sottocutanea può migliorare la qualità di vita dei pazienti



Intervista al **Prof. Angelo Vacca**
Ordinario di Medicina Interna e Direttore dell'U.O.C. di Medicina Interna "Guido Baccelli" al Policlinico di Bari

“Le immunodeficienze sono un raggruppamento di patologie eterogenee ma riassumibile sostanzialmente in due entità: le forme primarie e quelle secondarie, cioè quelle che sono conseguenza di altre malattie o di specifici trattamenti terapeutici. Tra le forme primarie una delle più comuni - arriva a rappresentare fino al 70% dei casi - è il deficit immunologico comune variabile che interessa il settore B-linfocitario. All'elettroforesi proteica, questo deficit comporta in genere una riduzione al di sotto del 5% della frazione gamma-globulinica [l'intervallo di normalità va da 11,1 a 18,8%, N.d.R.]. Molto utilizzata nella routine diagnostica, l'elettroforesi delle proteine consiste nella separazione delle frazioni proteiche (principalmente albumina, alfa-1 e alfa-2 globuline, beta e gamma-globuline): viene spesso richiesta in presenza del sospetto di immunodeficienza o di malattie immunoproliferative, quali il mieloma multiplo, la leucemia linfatica cronica, i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, l'amiloidosi, o di nefropatie. Una riduzione delle gamma-globuline intorno al 5% corrisponde a un valore delle immunoglobuline di classe G (IgG) di circa 400 mg/dL” [i valori normali sono compresi tra 650 e 1700 mg/dL, N.d.R.].

“Si tratta di un livello problematico per quelle che sono le immunoglobuline più rappresentative”, prosegue Vacca. “In queste situazioni, infatti, il paziente è esposto a un forte rischio di infezioni”. Le immunoglobuline sono anticorpi di classi differenti (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) che il sistema immunitario produce in risposta agli stimoli interni ed esterni, e che aggrediscono gli agenti patogeni (soprattutto batteri e virus) fungendo così da difesa dell'organismo.

Delle immunodeficienze a prevalente deficit anticorpale, la più grave è la agammaglobulinemia di Bruton. “Anche nota come agammaglobulinemia congenita legata al sesso, la agammaglobulinemia

di Bruton è molto rara e contraddistinta dall'assenza della regione gamma all'elettroforesi proteica", spiega Vacca. "In questa malattia, il numero di linfociti B maturi è ridottissimo se non addirittura assente, sia dal sangue periferico che dal midollo osseo. Pertanto, i pazienti sono soggetti a vari e ripetuti episodi infettivi". La diagnosi trova conferma proprio dall'assenza di IgG, IgA e IgM nel siero. "Esiste anche un deficit selettivo delle sottoclassi delle IgG che corrisponde alla carenza di una o più sottoclassi delle di tali immunoglobuline (IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4)", aggiunge l'esperto.

"È sufficiente che una sola di queste risulti deficitaria perché si instauri un quadro clinico di grave immunodeficienza che assomiglia molto a quella del deficit immunologico comune variabile. Purtroppo, la diagnosi è meno immediata rispetto alle precedenti perché bisogna capire quale sottoclasse sia carente". Infine, tra le immunodeficienze figurano le forme combinate gravi (severe combined immunodeficiency disease, SCID) su cui spiccano l'agammaglobulinemia, il deficit di adenosin-deaminasi (ADA) - per cui è ora disponibile una terapia genica - e il deficit di nucleotide fosforilasi (NP). "In queste malattie rare sono compromesse sia le branche T- e B-linfocitarie che l'immunità innata", precisa Vacca. "Quando il deficit immunologico primario viene diagnosticato in età pediatrica si può eseguire il trapianto di midollo osseo da datore compatibile, che consente di rimpiazzare la componente deficitaria".

Per tutte le forme dell'adulto elencate, il trattamento consiste invece nella somministrazione di immunoglobuline. "Sono disponibili in commercio diversi preparati per la somministrazione endovenosa che, tuttavia, esigono un significativo impegno dei medici e degli operatori sanitari coinvolti, oltre che una più difficile aderenza terapeutica da parte del paziente", continua. "Nel più recente periodo sono state approvate le immunoglobuline a somministrazione sottocutanea, come l'immunoglobulina umana normale e ialuronidasi umana ricombinante per infusione sottocutanea. Tali trattamenti sono destinati a una vasta casistica di pazienti affetti sia da deficit immunologici primitivi che secondari".

Il vantaggio più immediato delle immunoglobuline per via sottocutanea consiste nel fatto che il paziente acquisisce autonomia nell'erogazione del trattamento e può assumerlo a casa propria, senza doversi recare in ospedale. "Di norma il medico stabilisce il piano terapeutico con cui il paziente si rivolge alla farmacia ospedaliera per l'approvvigionamento del farmaco", spiega ancora Vacca. "Le prime somministrazioni vengono eseguite in ambulatorio, in modo tale che il medico possa spiegare le modalità di assunzione del farmaco e, successivamente il paziente prosegue la terapia al domicilio, senza esser costretto a ritornare ogni volta in ospedale". L'assunzione di farmaci come l'immunoglobulina umana normale e ialuronidasi umana ricombinante per infusione sottocutanea - una volta al mese - consente di riportare i livelli di IgG ad un valore di sicurezza e garantisce al paziente la protezione dalle infezioni. Sebbene le immunodeficienze si sviluppino attraverso meccanismi patogenetici differenti, la terapia passa sempre dalla somministrazione di immunoglobuline, soprattutto quelle per via sottocutanea.

"In questo modo il paziente non perde giornate di lavoro e può organizzare al meglio la propria vita, tornando in ospedale per i controlli ogni 4 mesi", afferma Vacca. "Inoltre, il personale ospedaliero che prima seguiva le somministrazioni endovenose può esser destinato alla cura di malati con altre patologie". Iniettati facilmente attraverso la cute nel tessuto adiposo sottocutaneo, questi farmaci sono utilizzati anche per il trattamento delle immunodeficienze secondarie.¹

Immunodeficienze secondarie

“Questi deficit si instaurano in seguito a patologie di tipo onco-ematologico, come i linfomi di Hodgkin o non-Hodgkin, il mieloma multiplo o la leucemia linfatica cronica (LCC)”, puntualizza Vacca. “Fino al 60% dei pazienti con queste malattie può incorrere in una ipogammaglobulinemia patologica che li espone al rischio di infezioni batteriche di qualsiasi grado”. Tra le spiegazioni del fenomeno figurano le terapie a cui i pazienti sono sottoposti, come i farmaci immunosoppressori che sopprimono la componente B-linfocitaria associata alla malattia. “La lista è lunga e comprende agenti immunomodulanti come lenalidomide, pomalidomide e talidomide, inibitori del proteasoma come bortezomib, anticorpi monoclonali come daratumumab, diretti contro l’antigene CD-38 espresso sulla superficie delle plasmacellule maligne”, precisa.

“A questi si vanno ad aggiungere gli anticorpi bispecifici che legano la cellula T contro la cellula B neoplastica attraverso l’antigene BCMA esposto sulla superficie di tutte le cellule B nel caso del mieloma multiplo, e persino le cellule CAR-T usate per la cura dei linfomi e dei mielomi possono suscitare un’immunodeficienza secondaria al trattamento”. Infine, nelle malattie autoimmuni, i farmaci immunosoppressori sono azatioprina, micofenolato mofetile, metotrexato, nonché i cortisonici impiegati per la cura del LES, della sclerodermia e dell’artrite reumatoide e anche certi farmaci biologici usati per il controllo delle malattie reumatologiche. La strategia terapeutica passa sempre dalla terapia sostitutiva con le immunoglobuline.

Nonostante il successo dei farmaci, in certi centri si riscontrano problemi di accessibilità. “Accade che le farmacie ospedaliere di alcune ASL sostituiscano le immunoglobuline con ialuronidasi umana ricombinante con altre formulazioni analoghe ma meno costose”, dichiara Vacca. “Vista la loro innovatività sul piano tecnico, questi farmaci sono stati approvati e resi disponibili a prezzi più elevati rispetto alle immunoglobuline standard; perciò, la farmacia impone il preparato a costo inferiore per andare incontro alle regole e ai limiti della farmaco-economia. In questi casi, il medico prescrivente deve insistere per far avere al proprio assistito il farmaco più efficace e meglio tollerato. È un problema spiacevole che riguarda un certo numero di realtà su tutto il territorio nazionale e che si spera possa essere risolto eliminando questo genere di limitazioni, impensabili per malattie rare, fra cui le immunodeficienze”.

I centri di riferimento per le immunodeficienze

In Italia, i maggiori centri per la presa in carico del paziente con immunodeficienza sono ben dislocati lungo la penisola e includono medici specialisti nelle province di Bari, Barletta-Andria-Trani, Napoli, Roma, Firenze, Bologna, Genova, Brescia, Padova e Treviso. "Alcune Regioni si sono dotate di un proprio percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) che favorisce la stretta connessione tra i centri di riferimento e quelli sul territorio", chiarisce Vacca. "Ma nella maggior parte delle situazioni sono gli specialisti a tessere rapporti di collaborazione su base individuale, oppure tramite l'organizzazione di eventi e congressi in un'ottica di scambio di informazioni aggiornate sulla patologia. Manca una rete nazionale di riferimento per le immunodeficienze ma, per fortuna, gli specialisti incontrano il supporto dell'[Associazione ImmunITA](#) e di realtà come l'[Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica \(AIEOP\)](#) che comprende i pediatri presso i centri dedicati ai bambini affetti da immunodeficienza".

Una delle problematiche aperte riguarda infatti la transizione di questi bambini dall'età pediatrica a quella adulta, senza che il loro percorso di cura si interrompa. **"C'è ancora bisogno di molto lavoro per costruire una Rete per le immunodeficienze"**, conclude Vacca. **"Serve l'impegno di tutti, a partire dalle aziende che rendono disponibili i farmaci di cui c'è enorme richiesta: le immunoglobuline concorrono anche al trattamento di patologie neurologiche, come la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica.** Da qui in avanti saranno necessarie forniture cospicue e occorrerà utilizzare i farmaci con grande parsimonia affinché tutti possano averne accesso senza interruzioni".

3.2 CIDP, la più comune tra le neuropatie infiammatorie rare: fondamentale disporre di tutte le opzioni terapeutiche



Intervista alla **Prof.ssa Chiara Briani**

Presidente dell'Associazione Italiana per lo studio del Sistema Nervoso Periferico (ASNP) e professore associato in Neurologia presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova

“La CIDP è la più comune tra le neuropatie infiammatorie rare. Dal punto di vista del quadro clinico - spiega l'esperta - è caratterizzata da deficit sensitivi e motori simmetrici che possono essere lentamente progressivi (della durata di almeno due mesi) oppure recidivanti-remittenti, una forma nella quale si alternano quindi episodi acuti (le recidive o ricadute) e periodi privi di manifestazioni (le remissioni). Nella forma classica i soggetti presentano un disturbo sia distale sia prossimale, con riflessi ridotti o assenti, e dal punto di vista neurofisiologico si evidenzia un quadro tipico di demielinizzazione. La CIDP colpisce prevalentemente due fasce di età: la forma recidivante-remittente, chiamata anche 'relapsing', è più frequente nei giovani fra i 20 e i 40 anni, mentre la forma cronica progressiva colpisce età più avanzate, dai 60 anni in su”.

“I criteri diagnostici di questa patologia sono stati sviluppati, validati e rivisti tantissime volte, ma la diagnosi è sostanzialmente clinica e neurofisiologica. Le ultime linee guida, che sono state pubblicate nel 2021, hanno introdotto come criteri diagnostici di supporto anche degli strumenti di neuroimaging come l'ecografia di nervo e la risonanza dei plessi, che venivano utilizzati anche in precedenza, ma che ora sono riconosciuti come supporto diagnostico”.

“Nella CIDP almeno tre terapie si sono dimostrate efficaci, alcune anche a lungo termine: gli steroidi (il cortisone), le immunoglobuline (sia endovena che sottocute) e la plasmaferesi, quest'ultima più a breve termine. Inoltre, nel giugno del 2024, la Food and Drug Administration statunitense ha approvato l'utilizzo di un nuovo farmaco chiamato efgartigimod alfa: si tratta di un frammento di anticorpo progettato per legarsi al recettore Fc neonatale (FcRn), che va a inibire l'azione delle immunoglobuline IgG. Questa molecola, che era già stata approvata per altre malattie neuromuscolari, come la miastenia gravis, ha dimostrato di essere potenzialmente efficace anche nella CIDP, ma non è ancora disponibile in Italia.

Ancora più recentemente, nel febbraio 2025, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'estensione di indicazione dell'immunoglobulina umana normale e ialuronidasi umana ricombinante - immunoglobulina umana normale (10%) con ialuronidasi umana ricombinante - come terapia di mantenimento in pazienti affetti da CIDP, dopo la stabilizzazione con la terapia a base di immunoglobuline

endovenose (IVIg). Il farmaco, somministrabile con un'infusione sottocutanea, è stato approvato come terapia di mantenimento, quindi non di attacco, nei pazienti di tutte le età, anche pediatrici. Questo medicinale nasce come terapia per le persone con immunodeficienza primaria o secondaria: quelli con immunodeficienza primaria, non producendo immunoglobuline, lo utilizzano come una terapia sostitutiva, mentre le forme secondarie sono quelle più frequentemente associate a malattie del sangue. Il farmaco garantisce un rilascio facilitato grazie alla ialuronidasi, una sostanza che favorisce il passaggio e la diffusione delle immunoglobuline sottocute nei vasi sanguigni: per le persone che hanno bisogno di alte dosi di immunoglobuline, questo rappresenta indubbiamente un vantaggio”.

Ogni nuova possibilità terapeutica è sempre un vantaggio, perché sappiamo che non tutti i pazienti rispondono alla stessa terapia o rispondono in maniera uguale alla stessa terapia, o nel tempo possono diventare meno responsivi, per cui **è essenziale avere delle opzioni in più nel prontuario terapeutico**.

“I pazienti ne traggono vantaggio perché **alcuni di loro hanno delle comorbidità che dobbiamo considerare nella scelta del farmaco: ad esempio, alcune terapie come il cortisone o le immunoglobuline possono non essere indicate in un determinato paziente. Il fatto di avere più possibilità terapeutiche da offrire, quindi, è importantissimo sia per i pazienti che per i medici**”.

“La qualità di vita del malato dipende dalla gravità della malattia, dalla risposta alla terapia e anche dall'atteggiamento del paziente. Ci sono pazienti che sono molto resilienti, molto attivi e lottano contro le limitazioni che la malattia può dare, e altri che magari si adagiano un po' di più, ma ovviamente la qualità di vita è per definizione alterata in tutti i pazienti con una malattia, a prescindere dalla natura della patologia. Il paziente con neuropatia - ricorda Briani - è una persona che generalmente ha dei problemi nella deambulazione, nei movimenti e nell'autonomia, il che può essere limitante nell'ambito personale, sociale e lavorativo: ci sono persone che per camminare necessitano di un supporto, o che possono avere delle limitazioni nella guida dell'auto. La terapia migliora la qualità di vita nella misura in cui migliora l'efficienza del paziente, riducendo quindi il deficit motorio e sensitivo”.

Il centro di riferimento di Padova

“Nel nostro centro di Padova ci sono circa 60-70 pazienti con CIDP, tutti presi in carico ma non tutti trattati: alcune persone hanno una forma lieve che quindi non richiede trattamento, altre fanno terapia con immunoglobuline (in vena o sottocute) o boli di steroidi. Poi ci sono le altre malattie, e la gran parte (circa un centinaio) è rappresentata dalla neuropatia con anticorpi anti-MAG. Abbiamo in cura anche 10-15 pazienti affetti da [neuropatia motoria multifocale](#), per i quali l'unica terapia efficace sono le immunoglobuline”

Il ruolo della società scientifica ASNP

“[L’Associazione Italiana per lo studio del Sistema Nervoso Periferico \(ASNP\)](#) è un’associazione scientifica i cui obiettivi sono numerosi, tra cui promuovere e sostenere l’attività di ricerca sulle malattie del sistema nervoso periferico nonché produrre protocolli diagnostici-terapeutici e assistenziali rivolti ai pazienti. ASNP è impegnata non solo in trial terapeutici, ma anche nella presa in carico del paziente e nell’identificare le scale più corrette e funzionali per monitorare le malattie e per fissare delle misure di outcome; inoltre, supporta ogni approccio non farmacologico volto a migliorare la condizione del paziente, per esempio la fisioterapia. ASNP ha da sempre un’ottima collaborazione con i gruppi dei pazienti per le neuropatie infiammatorie, soprattutto con l’associazione [CIDP Italia APS](#) presieduta da Massimo Marra, che è stato presente anche alla [quindicesima riunione annuale dell’ASNP](#), che quest’anno si è svolta a Lecce dal 12 al 14 giugno.

Abbiamo collaborazioni costanti anche con le altre associazioni di pazienti, tra cui [ACMT - Rete per la malattia di Charcot-Marie-Tooth](#), e [Amiche per la vita](#), che si occupano di neuropatie ereditarie, e con [AINP - Onlus](#). I pazienti hanno sempre avuto un ruolo molto attivo: partecipano ai nostri congressi e contribuiscono a premiare le comunicazioni più significative presentate dai giovani ricercatori. In generale l’obiettivo di ASNP è di prendere in carico in toto le malattie del sistema nervoso periferico: studiamo la parte clinica, la parte neurofisiologica e la parte patogenetica di queste patologie. Abbiamo tanti colleghi che fanno ricerca di base e ricerca clinica, e l’obiettivo è sempre quello di arrivare a dare una risposta ai pazienti, con la speranza di avere in futuro nuovi farmaci e quindi una migliore qualità di vita per loro”.

3.3 CIDP, una patologia disabilitante che necessita una presa in carico globale



Intervista al **Prof. Maurizio Inghilleri**

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università di Roma "Sapienza", Centro Malattie Rare Neuromuscolari, Policlinico Universitario Umberto I di Roma

“La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica è una malattia neurologica che comporta una progressiva debolezza e riduzione della sensibilità degli arti superiori e inferiori”, spiega Inghilleri. “Può essere diagnosticata a qualsiasi età ed è causata da un danno al rivestimento protettivo dei nervi, chiamato guaina mielinica. Il trattamento della CIDP comprende diversi approcci volti a trattare l’infiammazione, modulare la risposta immunitaria e alleviare i sintomi. Le opzioni terapeutiche iniziali comprendono i glucocorticoidi e la terapia con immunoglobuline. Per i pazienti che non rispondono o non tollerano queste terapie sono disponibili immunomodulatori e immunosoppressori”.

“La CIDP può presentarsi in forme variabili nella loro presentazione - spiega ancora l’esperto - come nella forma classica (deficit di forza prossimali e distali) e forme varianti. I sintomi includono disturbi della sensibilità, deficit motori che possono interessare anche i muscoli prossimali e ipo-areflessia osteotendinea. La diagnosi si basa principalmente su criteri clinici e neurofisiologici, identificando la neuropatia demielinizzante secondo parametri specifici. Recentemente, strumenti di neuroimaging come l’ecografia dei nervi e la risonanza magnetica dei plessi sono stati introdotti come criteri di supporto”.

“La CIDP può avere un impatto significativo sulla vita quotidiana dei pazienti, influenzando diversi aspetti. La debolezza muscolare progressiva può rendere difficili attività quotidiane come camminare, salire le scale o sollevare oggetti. In alcuni casi, possono essere necessari ausili come bastoni, deambulatori o sedie a rotelle per muoversi in sicurezza. Molti pazienti soffrono di dolore neuropatico, che può disturbare il sonno e influenzare il benessere generale. La fatica cronica è un altro sintomo comune, rendendo più difficile svolgere attività prolungate o impegnative”.

Presso il centro diretto dal Prof. Inghilleri sono attualmente seguiti 320 pazienti con malattie rare ad interessamento neurologico, alcuni dei quali provengono da fuori regione. “Attualmente i pazienti con CIDP che seguiamo sono circa 150. Alcuni di questi pazienti hanno già avuto accesso al trattamento con la nuova immunoglobulina sottocutanea facilitata con ialuronidasi umana ricombinante. Questa terapia, recentemente commercializzata in Italia, ha dimostrato dei benefici significativi per i pazienti. Prima di tutto può essere somministrata a domicilio, da operatori sanitari o dai pazienti stessi dopo

un'adeguata formazione, con un intervallo fino a 4 settimane. Questo per i pazienti rappresenta un vantaggio enorme, soprattutto considerando che non tutti vivono vicini al centro di riferimento. Inoltre, queste immunoglobuline, grazie alla presenza della ialuronidasi permettono di infondere una maggiore quantità sottocute e ridurre la frequenza delle infusioni riducendo lo stress per il paziente”.

“Si tratta comunque di una patologia disabilitante - prosegue Inghilleri - che necessita di terapie costanti, di un follow-up frequente e di supporto anche psicologico. Affrontare una malattia cronica può portare a stress, ansia e depressione. L'incertezza sull'andamento della patologia può influenzare molto negativamente la vita sociale, lavorativa e relazionale delle persone con CIDP. Della nostra équipe ha fatto parte per diversi anni una collega, **neurologa e psicoterapeuta**, pagata con fondi universitari. I fondi però sono esauriti e **al momento non siamo in grado di garantire questo servizio**.

Come purtroppo accade in altri centri, i neurologi dedicati alle malattie rare neuromuscolari sono pochi: nel nostro centro siamo in due strutturati e **vediamo una media di 10 persone al giorno per 5 giorni a settimana**, in alcuni casi siamo costretti anche ad occuparci delle attività amministrative. Rispondiamo direttamente alle richieste di accesso al nostro percorso universitario-ospedaliero da parte dei pazienti (non solo miastenici, seguiamo anche i pazienti con [SLA](#), neuropatie gravi e altre patologie rare neuromuscolari) e spesso accade che sia necessario fornire loro anche le impegnative. Il contesto in cui operiamo è di grande difficoltà e incertezza per il futuro. Per questo è assolutamente necessario investire in formazione: dei neurologi, ma anche dei medici di medicina generale che devono supportare i centri di riferimento nella gestione quotidiana dei pazienti”.

Il centro di riferimento del Policlinico Universitario Umberto I di Roma

La UOSD Malattie Neurodegenerative è centro di riferimento per le malattie rare neuromuscolari e rappresenta l'HUB regionale dedicato alla ricerca, diagnosi e terapia di tali patologie, offrendo un approccio multidisciplinare che si avvale della collaborazione di pneumologi, genetisti, anatomo-patologi, foniatri, radiologi, cardiologi, nutrizionisti, oculisti, tecnici ortopedici e psicologi. Tra le patologie trattate, il centro si occupa di: sclerosi laterale amiotrofica (SLA), atrofia muscolare spinale (SMA) e altre malattie del motoneurone, miastenia gravis e sindromi miasteniformi, neuropatie ereditarie e acquisite su base disimmune (CIDP, MMN, amiloidosi sistemica da transtiretina (variante e wild type), miopatie e distrofie muscolari come glicogenosi (malattia di McArdle, malattia di Pompe), distrofia miotonica di Steinert, distrofia facio-scapolo-omerale e miopatie mitocondriali.

3.4 CIDP, una patologia complessa che oggi possiamo trattare con successo



Intervista al **Prof. Eduardo Nobile-Orazio**
Neurologo dell'IRCCS Humanitas, già professore ordinario di Neurologia all'Università degli Studi di Milano

“La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) è una patologia cronica del sistema nervoso periferico che colpisce tutte le fasce di età, anche se si manifesta prevalentemente in età adulta (l'età media di insorgenza è di 51 anni e la maggior parte dei pazienti ha fra i 30 e i 60 anni); è tendenzialmente più frequente negli uomini. È una malattia che ha un andamento di progressivo peggioramento o un andamento a ricadute, nel senso che, anche se si ha una risposta alla terapia, nel momento in cui la si sospende si possono avere delle recidive. È una malattia rara: ha una prevalenza che va da 1 a 10 casi su 100.000 pazienti, variabile da Paese a Paese; una variabilità dovuta probabilmente a differenti criteri diagnostici. È una patologia che oggi si può trattare in maniera efficace, ma che non siamo ancora in grado di guarire”.

“I problemi che dà questa malattia sono principalmente perdita di forza per la compromissione dei nervi sul versante motorio e disturbi sensitivi quali dolore, formicolio, perdita di sensibilità, perdita di stabilità e di equilibrio (atassia) per la compromissione dei nervi sensitivi. Raramente, anzi quasi mai, colpisce il sistema nervoso autonomo; quindi, questo è un fattore importante nella diagnosi differenziale. Può colpire anche i nervi cranici, e talvolta può dare diplopia. È una malattia importante: secondo gli studi epidemiologici, più del 50% dei pazienti raggiunge un certo grado di disabilità, come la difficoltà a camminare. La CIDP colpisce soprattutto la guaina mielinica, cioè il rivestimento delle fibre nervose, ed è una patologia autoimmune, scatenata dalla risposta immunitaria contro il nervo: il nervo viene danneggiato, ma se si blocca la risposta infiammatoria, il nervo recupera la mielina e si rigenera, anche se con l'andare del tempo il danno della mielina può portare a un danno secondario dell'assone e, perdendosi la fibra nervosa, i tempi di recupero diventano più lunghi.

Sappiamo che ci sono anche delle forme più rare, meno del 20%, che non hanno un interessamento sensitivo e motorio dei quattro arti e talvolta dei nervi cranici, ma possono dare solo un interessamento motorio, oppure solo sensitivo, oppure solo delle parti distali dei nervi, oppure un interessamento asimmetrico che interessa determinati nervi. I meccanismi che spiegano le cause delle diverse presentazioni cliniche non sono ancora noti, anche se immaginiamo che ci possano essere dei meccanismi patogenetici diversi, perché non tutte queste forme rispondono in modo analogo alla terapia: ci sono alcune forme che rispondono molto bene alla terapia con steroidi e altre che invece

rispondono meglio alla terapia con immunoglobuline”.

“La diagnosi è fondamentale clinica e elettrofisiologica: il paziente affetto da CIDP ha una polineuropatia con disturbi motori, sensitivi, di equilibrio, stanchezza, impaccio nell'utilizzo delle mani e occasionalmente diplopia. L'altro aspetto tipico di questa malattia è l'andamento a ricadute. Inoltre, a differenza di molte neuropatie che hanno un andamento progressivo più lento, questa può peggiorare nel giro di settimane o pochi mesi. La diagnosi avviene sulla base clinica e poi viene rinforzata dall'elettromiografia, che evidenzia una ridotta velocità di conduzione dei nervi: c'è quindi un danno che ha delle caratteristiche di demielinizzazione, che interessa la guaina mielinica e non l'assone. Poi ci sono altri esami che possono essere fatti se rimane il dubbio diagnostico, come la puntura lombare per l'esame del liquor.

Se l'elettromiografia non è conclusiva per la diagnosi, gli strumenti principali per fare la diagnosi sono l'ecografia dei nervi, che ce li fa vedere ingrossati, o una risonanza. Un tempo la diagnosi differenziale era con le forme genetiche, ma oggi queste si possono escludere con dei semplici esami del sangue; anche la storia naturale è diversa, perché le forme genetiche sono molto più lente e hanno delle caratteristiche morfologiche abbastanza tipiche, come la presenza di piedi cavi.

Infine, nella diagnosi differenziale possono rientrare altre forme rare di neuropatia, quali quelle legate a gammopatie monoclonali, alle sindromi POEMS o all'amiloidosi, ma in questi casi ci sono altri elementi che aiutano nella diagnosi. Non è infrequente che i pazienti che hanno queste malattie rare vengano inizialmente diagnosticati come CIDP e avviati alla terapia; se questa non funziona, bisogna pensare che la diagnosi possa non essere corretta”.

“Fondamentalmente sono tre le terapie che vengono usate e che si sono dimostrate efficaci nella CIDP: la terapia con immunoglobuline, che viene fatta principalmente come terapia d'attacco in vena e permette di interferire col sistema immunitario; la terapia con cortisone, che può essere data per via endovenosa (meglio tollerata) o per via orale; e la plasmferesi. La percentuale di risposta alle immunoglobuline è fra il 70 e l'80%, quella al cortisone intorno al 50% e quella alla plasmferesi del 50-60%”.

“Il meccanismo preciso della terapia con immunoglobuline non è chiaro - spiega l'esperto - ma si pensa che, se si carica l'organismo di immunoglobuline, il nostro organismo le riconosce come in eccesso, le elimina più rapidamente e, così facendo, elimina anche gli anticorpi che sono responsabili della malattia. Le immunoglobuline, fisiologicamente, vengono internalizzate dalle cellule del sangue e poi a un certo punto la loro distruzione viene bloccata perché vengono rimesse in circolo: queste nuove terapie, invece, impediscono il fatto che le immunoglobuline siano rimesse in circolo, e portano quindi all'eliminazione degli anticorpi. Le immunoglobuline garantiscono dei buoni risultati, ma funzionano solo fintanto che si fa la terapia, perché non bloccano il meccanismo immunopatogenetico alla base della malattia. A tal proposito si stanno prospettando delle nuove terapie mirate che agiscono bloccando il meccanismo di riciclo delle immunoglobuline e che sembrano essere efficaci, anche se non ci sono ancora degli studi controllati”.

“Negli ultimi anni una buona prospettiva terapeutica è stata quella di utilizzare le immunoglobuline sottocute, che vengono auto iniettate dai pazienti al proprio domicilio, 2-3 volte alla settimana, al contrario della terapia con immunoglobuline in vena, che deve essere fatta in ospedale. È sempre una terapia

abbastanza importante come dosaggio, con una media mensile di 70-80 grammi di immunoglobuline sottocute, ma è più comoda per il paziente che non deve venire in ospedale, e anche più vantaggiosa perché i pazienti non occupano posti letto negli ospedali”.

“Recentemente sono state approvate anche le cosiddette immunoglobuline facilitate, perché hanno appunto un facilitatore, la ialuronidasi, che permette alle immunoglobuline di diffondersi meglio nel tessuto sottocutaneo, permettendo di somministrare delle dosi maggiori: il paziente, quindi, può diradare la frequenza delle infusioni. Come tutte le immunoglobuline, sono terapie che funzionano e vengono tollerate bene, però anche in questo caso non guariscono la malattia, per cui sono efficaci fintanto che si fa la terapia”.

“Una terapia che ha una maggiore efficacia dal punto di vista patogenetico, ma non dal punto di vista clinico, è quella con il cortisone, perché è un immunosoppressore e agisce un po’ di più sul sistema immunologico. Il problema è che ci sono degli effetti collaterali - prosegue Nobile-Orazio - e dato che i pazienti tendono ad essere giovani (40-50 anni), possono sviluppare questi effetti collaterali nel corso degli anni, trattandosi di una malattia la cui storia naturale è caratterizzata da ricadute o da un andamento cronico con progressivo peggioramento”.

“Ci sono stati vari tentativi con dei farmaci immunosoppressori, che negli studi in aperto, non controllati, hanno mostrato la loro efficacia, ma nel momento in cui sono stati condotti degli studi controllati, non hanno dimostrato un’efficacia maggiore rispetto al placebo. **La terza opzione terapeutica è invece la plasmaferesi, uno scambio plasmatico simile alla dialisi:** si rimuove il sangue, si filtra, si separano nelle cellule i globuli rossi, si toglie il plasma dove ci sono gli anticorpi e poi il sangue viene reinfuso nel paziente con l’aggiunta di una soluzione fisiologica con albumina. Si tratta di una terapia che ha una buona risposta ma è un po’ invasiva, perché va rifatta spesso ed è un processo lungo, che viene fatto solitamente con vene abbastanza importanti. Un tempo si utilizzava maggiormente; oggi, invece, viene usata solo nei pazienti che hanno un andamento grave e che non rispondono alle terapie standard con immunoglobuline o cortisone. È difficile considerarla come una terapia cronica, perché non sempre è ben tollerata dai pazienti; inoltre, non tutti i centri sono dotati dell’apparecchiatura necessaria”.

“**La qualità di vita dei pazienti dipende dalla gravità della forma di patologia:** ci sono pazienti che rispondono bene e riescono a tenere sotto controllo la disabilità, ma ovviamente devono seguire la terapia per tutta la vita. Ci sono dei pazienti che arrivano in carrozzina e poi, grazie alle terapie, riescono a farne a meno. Negli studi che abbiamo fatto sulla nostra popolazione si vede che fra i pazienti trattati l’84% migliora, il 12% rimane stabile e solo il 4% peggiora. È quindi una patologia che riusciamo a trattare con successo”.

L'esperienza del centro Humanitas di Rozzano (MI)

“In Italia ci sono più di trenta centri che seguono questa patologia, e nel nostro centro clinico IRCCS Humanitas di Rozzano (Milano) **abbiamo più di ottanta pazienti affetti da CIDP**. Il centro si è fatto promotore di un database in funzione dal 2015, in cui raccogliamo i dati di tanti centri italiani. Attualmente in questo database, molto ricco e articolato, ci sono circa 800 pazienti da tutta Italia, con una serie di caratteristiche: i pazienti attivi che sono seguiti, quando è stata fatta la diagnosi, quali sono i sintomi principali, com'è l'evoluzione, i risultati dell'elettromiografia e la risposta alla terapia.

Il database ci ha permesso di raccogliere molti dati, infatti abbiamo pubblicato più di dodici lavori che li presentano: al momento è il database più ampio al mondo. I pazienti non li ricoveriamo quasi mai: li seguiamo in day hospital, e poi ritornano solo per fare la terapia. Molti li trattiamo con immunoglobuline in vena o cortisone, e ultimamente stiamo cercando il più possibile di modificare la terapia optando per le immunoglobuline sottocute, in modo che i pazienti possano fare questa terapia a domicilio”.

3.5 Nuove prospettive terapeutiche per la CIDP: il ruolo delle immunoglobuline sottocutanee



Intervista al **Prof. Francesco Habetswallner**
Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia AORN Cardarelli di Napoli

“Le immunoglobuline (Ig) sono utilizzate come terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza, congenita o acquisita, oppure come terapia immunomodulante in diverse patologie autoimmuni, non solo neurologiche. In neurologia uno dei principali campi di utilizzo delle Ig è rappresentato dalle malattie neuromuscolari immuno-mediate”, spiega il Prof. Habetswallner.

Tra queste rientrano: 1) **patologie del nervo periferico**, come la poliradiculoneuropatia acuta (**sindrome di Guillain-Barré**), la polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP: chronic inflammatory demyelinating poliradiculoneuropathy), la neuropatia motoria multifocale (MMN: multifocal motor neuropathy) e altre neuropatie periferiche immuno-mediate; 2) **patologie della giunzione neuromuscolare**, tra cui la miastenia gravis (MG), una malattia causata da autoanticorpi che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare; 3) **patologie muscolari** infiammatorie immuno-mediate, come le polimiositi”.

Efficacia e tollerabilità

“Le immunoglobuline hanno uno spettro di efficacia ampio, poiché agiscono attraverso molteplici meccanismi, risultando efficaci nella cura di innumerevoli malattie immuno-mediate. L'azione terapeutica si manifesta rapidamente e la tollerabilità è elevata, in quanto, a differenza di altre terapie quali la plasmateresi, gli steroidi o gli immunosoppressori, le immunoglobuline non deprimono la risposta immunitaria ma la modulano, senza ridurre l'efficacia delle difese contro i diversi agenti patogeni e quindi senza aumentare il rischio di infezioni.

Tra i possibili effetti collaterali è piuttosto frequente la cefalea, nella maggior parte dei casi di intensità lieve-moderata e facilmente gestibile con paracetamolo o ibuprofene. L'aumento della viscosità ematica comporta un rischio trombotico per ridurre il quale è di fondamentale importanza un'adeguata idratazione del paziente. In alcuni casi particolarmente a rischio, è indicata anche una profilassi antitrombotica con eparine a basso peso molecolare. Per queste stesse ragioni è necessaria particolare cautela nei pazienti cardiopatici o nefropatici. Le reazioni anafilattiche sono molto rare e si manifestano

soprattutto in pazienti con deficit di IgA che, pertanto, vanno dosate prima della somministrazione di Ig. Nel complesso, tuttavia, è opportuno sottolineare che **la tollerabilità è elevata anche nell'uso cronico e che i vantaggi terapeutici superano ampiamente i rischi**".

Modalità di utilizzo

"Nelle condizioni acute come la sindrome di Guillain-Barré o nelle fasi di riacutizzazione della miastenia gravis, le Ig sono utilizzate all'occorrenza, somministrando un singolo ciclo per via endovenosa. Un ciclo completo di terapia consiste nella somministrazione di 2 grammi per kg di peso corporeo, suddivisi in 5 giorni (0,4 g/kg/die). **Nelle patologie croniche con decorso progressivo la terapia è, invece, continuativa, come avviene, ad esempio, nella maggior parte delle CIDP, con cicli regolari, in media mensili, allo scopo di tenere sotto controllo il processo infiammatorio e prevenire la degenerazione assonale che nel tempo tende a sovrapporsi al processo demielinizzante.** Nei trattamenti cronici, in alternativa ai cicli ripetuti di immunoglobuline endovenose, **può essere vantaggioso l'uso di formulazioni per la somministrazione sottocutanea**".

La somministrazione sottocutanea

"La somministrazione sottocutanea presenta numerosi vantaggi: in primo luogo l'autonomia del paziente, che può effettuare il trattamento a domicilio, riducendo la necessità di spostamenti e di assenze dal lavoro. Inoltre, garantisce una migliore tollerabilità generale rispetto a quella endovenosa, poiché molti effetti collaterali della somministrazione in vena sono legati al picco plasmatico di concentrazione che si verifica dopo ogni infusione; con la somministrazione sottocutanea l'assorbimento è più graduale e la concentrazione plasmatica più costante, senza picchi e quindi con meno effetti indesiderati. Gli aspetti sfavorevoli della somministrazione sottocutanea sono esclusivamente legati alle reazioni nel sito di iniezione, mal tollerate da alcuni pazienti, e dalla conseguente limitazione dei volumi di infusione.

Recentemente è stato commercializzato, anche in Italia, un nuovo farmaco: l'immunoglobulina sottocutanea facilitata con ialuronidasi umana ricombinante. La principale novità del farmaco è l'aggiunta di ialuronidasi, un enzima che scinde l'acido ialuronico nel tessuto sottocutaneo. Questo meccanismo crea una sorta di "spazio" nel sottocute, facilitando l'assorbimento delle immunoglobuline. Grazie alla ialuronidasi, il farmaco consente quindi di infondere volumi più elevati, superando una delle principali limitazioni della somministrazione sottocutanea e offrendo una migliore tollerabilità.

In alcuni casi per raggiungere la dose necessaria si può adottare un regime misto, combinando la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. Ad esempio, alcuni pazienti tollerano solo una parte della dose in sottocute e completano la terapia con una somministrazione endovenosa. In altri casi, alla terapia con immunoglobuline si associa un corticosteroide, utile nelle fasi di peggioramento della malattia. È possibile anche combinare le immunoglobuline con un immunosoppressore per potenziarne l'effetto, ma si tratta di una terapia off label, non supportata da adeguate evidenze sperimentali.

I vantaggi attesi da questa nuova formulazione con ialuronidasi si basano su presupposti teorici e sulle evidenze sperimentali emerse dai trial clinici, ma sarà necessario verificare nella pratica clinica in che misura questi benefici saranno confermati. L'aspetto più interessante riguarda, rispetto alle Ig

endovena, a parità di efficacia, una migliore tollerabilità generale e la possibilità di somministrazione a domicilio, con un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti; rispetto ad altre formulazioni di Ig sottocute si attende una migliore tollerabilità cutanea e la possibilità di raggiungere maggiori volumi di infusione”.

Il centro per le malattie neuromuscolari del Cardarelli

“Nella nostra Unità Operativa è attivo un centro per le malattie neuromuscolari in cui lavorano cinque neurologi esperti in particolare nella gestione della miastenia gravis e delle neuropatie periferiche autoimmuni. Il centro dispone di ambulatori e di Day Hospital dedicati, posti letto nel reparto di Neurologia e di un servizio di Neurofisiologia, che ci consente di eseguire tutti gli esami diagnostici, anche di livello avanzato. Nel laboratorio dell’ospedale sono disponibili tutti i test di primo livello, mentre per esami più complessi quali biopsie di nervo o di muscolo o test immunologici particolarmente complessi abbiamo sviluppato una rete di collaborazione con laboratori esterni, anche fuori regione, tra cui Pavia, Verona, Firenze, Milano.

Il centro partecipa a trial clinici e studi spontanei e i nostri pazienti sono stati inseriti nel Registro Italiano delle CIDP per contribuire alla ricerca su questa patologia rara. Seguiamo circa 800 pazienti affetti da miastenia gravis e circa 100 pazienti con neuropatie periferiche, che sono patologie ancora più rare rispetto alla miastenia gravis. Tra questi, **50 pazienti hanno una CIDP definita, ovvero con diagnosi confermata secondo tutti i criteri diagnostici; di questi, 35 hanno una forma di CIDP tipica e 15 hanno una variante di CIDP.**

Dei 50 pazienti con CIDP seguiti nel nostro centro, 40 sono attualmente in terapia con immunoglobuline, 32 per via endovenosa, mentre 8 utilizzano a domicilio la somministrazione sottocutanea. La nostra casistica comprende anche altre forme di neuropatie immuno-mediate che non rientrano nell’ambito delle CIDP: 6 neuropatie motorie multifocali, in trattamento cronico con Ig endovena, neuropatie demielinizzanti ancora in fase di definizione nosografica (CIDP “possibili”), neuropatie secondarie a patologie ematologiche (linfoma, plasmocitoma, sarcoidosi, sindrome POEMS), neuropatie con anticorpi anti-MAG”.

4. IL PUNTO DI VISTA DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI: BEST PRACTICES E UNMET NEEDS

4.1 Il valore delle immunoglobuline per le persone con CIDP



Intervista a **Massimo Marra**
Presidente dell'associazione CIDP Italia APS

(Massimo Marra e Jean-Philippe Plançon)

L'associazione [CIDP Italia APS](#) prende il nome dalla sigla internazionale della polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, anche se in realtà si occupa di un gruppo di malattie che si manifestano nello stesso modo e per le quali le stesse terapie sono efficaci. Queste comprendono non solo la CIDP, riconosciuta in Italia come malattia rara con il codice di esenzione RF0180, ma anche la neuropatia motoria multifocale (codice RF0181), la sindrome di Lewis-Sumner (codice RF0182) e la sindrome di Guillain-Barré (codice RF0183).

Secondo gli ultimi dati ufficiali del Centro Nazionale Malattie Rare, in Italia sarebbero 4.870 le persone che hanno una di queste diagnosi: una stima sostanzialmente in linea con i dati epidemiologici. La maggior parte sono pazienti affetti da CIDP, mentre i casi di neuropatia motoria multifocale sono molti meno. Bisogna tenere presente inoltre che, fino all'aggiornamento dei LEA avvenuto 7-8 anni fa, esisteva solo il codice di esenzione RF0180.

“Oggi la capacità di diagnosi è abbastanza diffusa”, spiega Marra. **“Nel 2009, quando è nata la nostra associazione, in Italia c'erano solo una decina di centri autorizzati alla diagnosi e alla terapia di queste malattie, mentre ora ne abbiamo ben 140,** e questo rappresenta la possibilità di essere presi in carico nell'ospedale più vicino a casa. È un risultato ottenuto sicuramente grazie al nostro lavoro, ma non sarebbe stato possibile senza l'impegno della nostra società scientifica di riferimento, [l'Associazione Italiana per lo studio del Sistema Nervoso Periferico \(ASNP\)](#) e di tutta la comunità italiana delle malattie rare”.

CIDP Italia si dedica ad attività di informazione, sensibilizzazione e supporto. “Cerchiamo di intervenire in tempi rapidi laddove si segnalano problemi di accessibilità alle terapie, realizziamo iniziative, perlopiù in collaborazione con la società scientifica ASNP o con altre associazioni, e proviamo a stimolare il dibattito su queste malattie. Da tanti anni abbiamo un premio alla miglior tesi di laurea sulle malattie di

cui ci occupiamo e al miglior giovane ricercatore.

Siamo molto attivi anche a livello europeo: alcuni anni fa, insieme a Jean-Philippe Plançon, presidente dell'associazione francese AFNP, abbiamo fondato [EPODIN](#), la federazione europea delle neuropatie disimmuni, della quale Plançon è l'attuale presidente. EPODIN è nata anche grazie delle attività della rete di riferimento europea [ERN EURO-NMD](#), dedicata alle malattie neuromuscolari, nella quale sia io che Jean-Philippe siamo rappresentanti eletti dei pazienti nel board del progetto.

Queste patologie a volte esordiscono in modo abbastanza irruento, altre volte invece in modo più lento, e si manifestano con difficoltà motorie agli arti, sia alle mani che alle gambe, per lo più in modo simmetrico, e con sintomi di tipo sensitivo: formicolii costanti agli arti, simili a punture di spillo, e perdita di sensibilità. **La perdita di capacità motoria può portare a una perdita di autonomia, per cui non si riesce più a salire le scale, a portare la busta della spesa, a prendere in mano le posate per poter mangiare, fino alle forme più importanti in cui si perde anche la capacità di provvedere da soli all'igiene personale. E purtroppo tutto questo decadimento di funzionalità avviene mentre la mente resta assolutamente lucida. Grazie a tutte le attività realizzate negli ultimi anni, però, il tempo medio di diagnosi è diminuito moltissimo: oggi la stragrande maggioranza dei pazienti che ci contatta ha ottenuto la diagnosi in alcuni mesi, mentre prima parlavamo di diversi anni”.**

“L'altra nostra fortuna è che abbiamo tante terapie”, prosegue Marra. “Qualcuna è più efficace, altre meno, qualcuna ha più effetti collaterali, altre meno, però è fondamentale avere diverse armi con cui contrastare la malattia. È chiaro che qualsiasi terapia va personalizzata ed è necessario trovare il giusto compromesso fra dosaggi e intervalli: si tratta infatti di terapie che vanno fatte sostanzialmente a vita, perché ad oggi nessuna di queste è risolutiva. Un'altra cosa che ci rende molto fiduciosi è che c'è una grande attività di ricerca su queste malattie e che si stanno affacciando terapie innovative, ma anche differenti modalità di somministrazione delle terapie già conosciute, che hanno l'obiettivo di ridurre gli effetti collaterali e migliorare la qualità della vita del paziente rendendosi meno invasive o dando la possibilità di curarsi in un modo diverso, ad esempio con una frequenza minore o a casa invece che in ospedale. Siamo rari, sì, ma non siamo sconosciuti.

In base alle linee guida internazionali le terapie di prima linea sono sostanzialmente due: le immunoglobuline e i cortisonici; altre terapie utilizzate sono gli immunodepressivi come l'anticorpo monoclonale rituximab. In questo momento in Italia i pazienti hanno la fortuna di avere accesso alle terapie a base di immunoglobuline, sia endovena che sottocute. Nel nostro Paese abbiamo una grande esperienza con le immunoglobuline per via sottocutanea: siamo stati i primi in Europa, nel 2014, ad averle autorizzate con la legge 648/1996, mentre altri Stati hanno iniziato a utilizzarle con l'indicazione definitiva solo quattro o cinque anni dopo”.

La terapia endovenosa si fa in ospedale, mentre quella sottocutanea si fa a casa, e questo significa poter avere una serie di agevolazioni legate alla logistica e alla tempistica del trattamento: il paziente può farlo nel momento in cui è più libero, o se è in viaggio può farlo nel luogo in cui si trova in quel momento. “Inoltre - aggiunge Marra - lo responsabilizza, lo porta a una migliore autogestione della patologia e consente a chi è limitato nella propria autonomia di non pesare sulla famiglia o sugli amici per recarsi in ospedale.

Alcuni anni fa conducemmo un questionario per indagare le preferenze dei pazienti e le motivazioni che portavano alla scelta fra la terapia endovenosa e quella sottocutanea, ed emersero due poli molto solidi

ed equivalenti: su poco più di 50 pazienti, il 40% voleva assolutamente fare la terapia sottocutanea a casa per le motivazioni che abbiamo evidenziato, mentre un altro gruppo, sempre il 40%, voleva andare in ospedale per il trattamento endovenoso. In questo caso le motivazioni erano relative al fatto che la malattia e le difficoltà di deambulazione avevano portato a una sorta di autoisolamento, per cui l'ambiente ospedaliero, nei giorni in cui ci si recava per l'infusione ritrovando sempre gli stessi compagni di terapia, era diventato nei fatti un luogo di socializzazione.

Entrano in gioco anche fattori psicologici: alcuni si sentivano rassicurati dalla presenza dei medici e degli infermieri, altri ancora non volevano portare i dispositivi di infusione (e quindi la malattia) a casa, ma preferivano 'confinarla' in ospedale. È comunque il medico, in accordo con il paziente, che deve decidere quale sia la migliore modalità di somministrazione in ogni singolo, specifico caso. Noi siamo a favore di qualsiasi forma di innovazione: nuove terapie, o anche nuove modalità di somministrazione, che migliorino la qualità della vita. Lottiamo per avere più opportunità possibili, e lottiamo affinché quelle opportunità siano realmente accessibili”.

L'associazione segnala di aver avuto, durante il periodo del COVID, alcune difficoltà causate dalla carenza di farmaci: “Tanti pazienti lamentavano una riduzione del dosaggio o un aumento dell'intervallo tra una somministrazione e l'altra. Però, **tranne qualche caso particolare che comunque il sistema è stato in grado di prendere in carico e gestire, la maggioranza dei pazienti ha superato il periodo della pandemia senza un reale peggioramento della situazione clinica. Molto più preponderante, invece, è stato l'aspetto psicologico:** chi ha avuto un attacco forte, per cui non camminava, non riusciva a prendere in mano gli oggetti, non era in grado di lavarsi da solo, e poi ha recuperato, ha capito quanto è stato importante per lui il trattamento a base di immunoglobuline, e qualsiasi ritardo o incertezza sulla disponibilità del trattamento genera molta ansia.

Tuttora capita che i pazienti ci segnalino delle eterogeneità sul territorio italiano per quanto riguarda l'accesso alle terapie autorizzate ed esigibili, ma niente di paragonabile a quel periodo. E se si dovesse ripetere la situazione vissuta durante il COVID? A questa domanda, che spesso i pazienti ci fanno, rispondiamo con il forte impegno di tutti i nostri soci, volontari e caregiver, a sostenere attivamente le associazioni di donatori di sangue e plasma più prossime al loro territorio. La donazione - gratuita, volontaria e anonima - è la migliore risposta a queste preoccupazioni.

Ciò che ci fa più piacere è che, ormai, su dieci telefonate che riceviamo, solo due sono dovute a problemi di accesso alla terapia, che tendenzialmente riusciamo a risolvere grazie alla rete di contatti che abbiamo costruito nel corso degli anni in tutte le regioni; le altre otto, invece, sono di pazienti che hanno ricevuto la diagnosi, spesso il giorno stesso. Magari, appena usciti dalla visita nella quale gli è stato comunicato il nome della malattia, ci trovano su internet e ci chiamano. La domanda più ricorrente è: 'in che modo questa malattia cambierà la mia vita?' Oggi possiamo rispondere che nella grande maggioranza dei casi la malattia si riesce a tenere sotto controllo: una risposta che fino a pochi anni fa non avremmo potuto dare”.

4.2 Il valore delle immunoglobuline nella vita quotidiana delle persone con IDP



Intervista ad **Alessandro Segato**
Presidente di AIP APS
(Associazione Immunodeficienze Primitive)

Fondata nel 1991 da persone direttamente coinvolte - pazienti, familiari, medici - [l'Associazione Immunodeficienze Primitive \(AIP APS\)](#) rappresenta oggi un punto di riferimento per chi convive con queste patologie rare e complesse. Le immunodeficienze primitive (IDP) sono malattie genetiche che compromettono il funzionamento del sistema immunitario, rendendo chi ne è affetto particolarmente vulnerabile alle infezioni e ad altri problemi di salute. L'incidenza è variabile, oscilla da 1:500 per le forme più frequenti a 1:500.000 per quelle più rare. Nel loro insieme, può essere calcolata intorno a 1:2.000. Si ritiene, nondimeno, che si tratti di patologie ampiamente sottostimate per l'eterogeneità delle modalità di presentazione clinica.

Ma la vulnerabilità non è solo clinica. È anche sociale, emotiva, relazionale, ed è proprio per rispondere a questi bisogni che AIP si impegna ogni giorno per offrire un supporto concreto alle famiglie, promuovere un'informazione scientifica corretta, collaborare con i medici e i ricercatori e fare rete a livello internazionale, grazie alla partnership con IPOPI (l'organizzazione mondiale dei pazienti con IDP).

AIP, infatti, si impegna a diffondere la conoscenza delle immunodeficienze primitive attraverso eventi, campagne informative e il notiziario *AIP Informa*, sostiene la ricerca scientifica, l'ascolto e il supporto psicologico e legale, anche per costruire una rete tra pazienti, famiglie e centri clinici. Infine, tutela i diritti socio-sanitari e lavorativi delle persone con IDP e sostiene l'applicazione di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi.

Nuove frontiere terapeutiche: cosa cambia per chi vive con un'IDP

“Senza dubbio, le immunoglobuline a rilascio prolungato, come la nuova immunoglobulina sottocutanea facilitata con ialuronidasi umana ricombinante, hanno rappresentato un passo avanti importante per molte persone con immunodeficienze primitive”, spiega Segato. “Il beneficio non riguarda solo l'aspetto clinico, ma anche quello emotivo e pratico della vita quotidiana. La possibilità di effettuare infusioni meno frequenti - ad esempio una volta ogni tre o quattro settimane invece che settimanalmente - consente una maggiore libertà e autonomia. Chi si sottopone a questo tipo di terapia può gestirla più

facilmente, senza dover pianificare ogni aspetto della propria esistenza intorno alle infusioni. Per molte persone ciò significa poter lavorare, viaggiare, avere una vita sociale senza l'impegno costante della terapia.

Un altro elemento è la possibilità di eseguire le infusioni a casa, limitando il carico sugli ospedali e permettendo ai pazienti di vivere la terapia con meno stress. Naturalmente ci sono preferenze personali: alcune persone si sentono più sicure se si recano in ospedale, altre preferiscono l'autonomia del trattamento domiciliare. Ma per chi sceglie la seconda opzione, una terapia mensile rappresenta un enorme vantaggio. In termini di effetti collaterali, la terapia ha dimostrato una buona tollerabilità. I disagi più comuni sono piccoli gonfiori nella zona dell'infusione, che scompaiono nel giro di un giorno o due. Non sono stati segnalati effetti collaterali gravi e il fatto che queste terapie sono approvate per l'uso domiciliare è una garanzia della loro sicurezza. C'è il rischio, anche se raro, di shock anafilattico, perché l'organismo accetta normalmente le IgG, che sono le immunoglobuline della memoria, ma alcune persone possono essere allergiche alle IgA. Per questo motivo, le infusioni iniziali si eseguono in ospedale, dove il personale sanitario è pronto a gestire queste situazioni”.

Principali unmet needs dei pazienti con immunodeficienze primitive

“Le immunodeficienze primitive non sono soltanto una diagnosi medica, ma una condizione che pesa molto sulla vita delle persone e delle loro famiglie. Come associazione, raccogliamo quotidianamente testimonianze che ci parlano di difficoltà ancora molto presenti e di bisogni non ancora soddisfatti. Uno dei problemi più gravi è il ritardo nella diagnosi. Troppi pazienti affrontano anni di infezioni, complicanze e incertezze prima di ricevere una diagnosi corretta. C'è ancora una scarsa conoscenza della malattia, sia tra i medici di medicina generale che a livello sociale. I tempi medi per una diagnosi corretta possono arrivare anche a 10-12 anni.

Un altro tema è l'accesso non uniforme alle terapie sul territorio nazionale. Le immunoglobuline sono terapie salvavita, ma non tutti i pazienti riescono ad accedervi con la stessa facilità. Esistono disuguaglianze territoriali evidenti: alcune Regioni garantiscono la continuità terapeutica, altre faticano a fornire anche il minimo indispensabile. Tutto dipende dai consorzi regionali, dal “piano sangue” e da logiche di appalto e di acquisti che non sempre tengono conto delle esigenze dei pazienti. Non è civile. In Toscana siamo molto fortunati, perché le forniture del trattamento per paziente sono di 3 mesi in 3 mesi, mentre in altre Regioni, ad esempio, soltanto per 2 settimane.

I pazienti, in generale, non vogliono soltanto curarsi: vogliono vivere pienamente la propria vita, con dignità e serenità. È ciò che ci raccontano ogni giorno. Perché questo sia possibile, è fondamentale che nessuna persona si senta sola nel proprio percorso. Servono più informazione, più ascolto, più sostegno da parte delle istituzioni, ma anche da parte della società civile e delle strutture di accoglienza e di assistenza. Purtroppo, la realtà è ancora lontana: in alcune aree, dove ci sono centri di riferimento forti e gruppi locali attivi, i pazienti sono seguiti, ascoltati e accompagnati con attenzione. In altre, invece, si fa più fatica: manca continuità, mancano le risorse e quella rete che fa la differenza. Ed è proprio lì che bisognerebbe intervenire”.

Dalle infusioni alla qualità della vita

“La possibilità di scegliere tra somministrazione endovenosa o sottocutanea è già un importante passo verso una medicina più personalizzata. L'evoluzione delle formulazioni - come nel caso delle immunoglobuline a rilascio prolungato - ha reso possibile ridurre il numero di infusioni, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Significa meno visite mediche, più tempo libero, più autonomia.

Inoltre, poter contare su terapie più gestibili favorisce anche la salute emotiva: ci si sente meno malati, più attivi nella propria vita. È fondamentale che le istituzioni, la ricerca e le aziende farmaceutiche continuino a dialogare per rispondere alle esigenze di cura sempre più specifiche e per costruire un sistema equo in cui nessuno sia svantaggiato dal luogo in cui vive. Come associazione, vediamo ogni giorno quanto le innovazioni terapeutiche possano fare la differenza. Per questo chiediamo più attenzione, più ascolto e più solidarietà: vivere con una IDP non dovrebbe significare rinunciare ai propri sogni, ma poterli realizzare con dignità”.



5. IL RUOLO DI TAKEDA NEL SETTORE DEI FARMACI PLASMADERIVATI

I plasmaderivati rappresentano una risorsa di valore inestimabile per la salute pubblica, essendo impiegati in trattamenti salvavita che spaziano dalle malattie rare alle emergenze mediche comuni. Essi rappresentano un pilastro del sistema sanitario, contribuendo al trattamento di patologie che non avrebbero altrimenti una cura. Per i pazienti con immunodeficienze e CIDP, i plasmaderivati non sono solo una terapia efficace, ma spesso indispensabile per gestire la malattia, prevenire complicazioni e garantire una migliore qualità di vita.

Da più di 80 anni, Takeda sviluppa trattamenti in grado di migliorare la vita delle persone affette da malattie croniche rare e complesse, investendo sull'innovazione e offrendo un portfolio di oltre 20 terapie plasmaderivate tra i più ampi e differenziati al mondo. Per questo motivo l'azienda è considerata uno dei tre principali soggetti leader e innovatori al mondo nel campo delle terapie derivate dal plasma. Tutto questo, grazie ai circa **20.000 dipendenti** di Takeda che lavorano nella divisione "Plasma", a un **team di ricerca** e sviluppo dedicato e a **otto impianti di produzione** di plasma di livello mondiale.

Perché il plasma è così importante

Utilizzato a scopo terapeutico da oltre cent'anni, **il plasma può essere trasformato in terapie salvavita** - o di mantenimento - per le persone affette da malattie croniche rare e complesse, spesso pazienti con patologie che durano tutta la vita e che non dispongono di altre opzioni terapeutiche. Ottenuto solo attraverso le donazioni di persone sane, **il plasma è una risorsa scarsa che non può essere riprodotta artificialmente**, sebbene venga facilmente e rapidamente ricostituita dall'organismo. Il plasma può essere infatti donato con maggiore frequenza rispetto al sangue: il primo anche ogni 14 giorni, il secondo dopo almeno 90 giorni dalla precedente donazione ([Fonte: Centro Nazionale Sangue](#)).

L'importanza della donazione per i pazienti

I farmaci derivanti da donazione di plasma umano hanno enorme rilevanza sotto il profilo etico-sociale: da un lato derivano da una risorsa per definizione limitata, la donazione di plasma; dall'altro lato rivestono un ruolo determinante, spesso salva-vita, nel trattamento di condizioni cliniche acute e croniche e non solo. **Pazienti di tutto il mondo ricevono cure che sarebbero irrealizzabili se non esistesse un'eccellente fornitura di plasma che deriva dalle donazioni.** Sono necessarie **oltre 130 donazioni di plasma** per produrre farmaci per il trattamento annuale di un paziente affetto da immunodeficienze primarie, **900 donazioni** per un paziente affetto da deficit di alfa-1-antitripsina e circa **1200 donazioni** per un unico paziente affetto da emofilia ([Fonte: Plasma Protein Therapeutics Association](#)).

"Le donazioni di plasma rappresentano la base di un percorso straordinario che trasforma un gesto di solidarietà in una concreta speranza di cura per migliaia di pazienti con malattie rare e invalidanti", sottolinea **Anna Maria Bencini, General Manager di Takeda Italia.** "Assicurare la disponibilità di terapie vitali a chi ne ha più bisogno e continuare a sensibilizzare su un tema cruciale per la salute pubblica e il

benessere sociale è un dovere imprescindibile, che richiede un dialogo costante e una collaborazione attiva con le istituzioni che alimenti la cultura della donazione nel tempo. Occorre mettere in campo anche azioni concrete di medio e breve periodo per assicurare al Paese e ai pazienti una continua disponibilità di plasma e plasmaderivati e, non da ultimo, bisogna prevedere un quadro regolatorio ancor più favorevole agli investimenti, alla ricerca e all'innovazione in questo ambito”.

Takeda Manufacturing Italia SpA

In Italia, oltre che dalla sede commerciale di Roma, Takeda è rappresentata da due stabilimenti produttivi: uno a **Rieti** e l'altro a **Pisa**. Entrambi i siti fanno parte della Business Unit dedicata alla produzione di farmaci plasmaderivati di cui Takeda detiene una quota di mercato significativa a livello mondiale.

A partire dal plasma donato in Italia e nel mondo, i circa 1.000 addetti (750 a Rieti e 250 a Pisa) dei due siti, ogni giorno, con impegno e passione, producono terapie essenziali per malattie rare e gravi basate sul valore terapeutico di tre classi di proteine: l'albumina (permette di trattare numerose patologie acute e croniche); i fattori della coagulazione (per trattamento dell'emofilia e di altre malattie emorragiche congenite); le immunoglobuline (per il trattamento delle immunodeficienze e in molti disordini di tipo neurologico e autoimmune). Una volta donato, il plasma viene conservato e sottoposto a screening accuratissimi per assicurarne l'idoneità all'uso nella totale sicurezza per i pazienti. Il plasma è trattato attraverso un processo produttivo **che si compone di quattro fasi di lavorazione industriale**.

1. **Frazionamento** - Serie di processi chimici e meccanici (centrifugazione, precipitazione, filtrazione, ri-sospensione) necessari a separare dal plasma le proteine plasmatiche, principalmente l'albumina, le immunoglobuline e i fattori della coagulazione. **Il sito di Rieti** è un centro di eccellenza nel frazionamento del plasma
2. **Purificazione** - Le tre classi di proteine vengono in questa fase ulteriormente isolate e purificate attraverso processi quali ad esempio cromatografia, ultra diafiltrazione, nanofiltrazione, fino alla formulazione del prodotto finale.
3. **Riempimento asettico e confezionamento** - È la fase dove viene definita la formulazione finale del prodotto, il *filling*, e le successive fasi di confezionamento secondario.

Solo alla fine di questi processi e a valle di rigorosissimi controlli, anche da parte di autorità sanitarie, il farmaco è pronto e sicuro per essere distribuito e arrivare ai pazienti

Investimenti in Italia

Il 3 ottobre 2024 è stato inaugurato il nuovo polo biotech di Takeda a Rieti, frutto di un investimento quinquennale di 350 milioni di euro, annunciato nel 2021. I fondi sono stati destinati ad impianti innovativi e tecnologicamente avanzati per la produzione di plasmaderivati e hanno creato oltre 150 nuovi posti di lavoro in 5 anni. L'investimento è stato dedicato ad aumentare la capacità produttiva, migliorando al contempo l'efficienza, attraverso la digitalizzazione e l'automazione dei processi di lavorazione. La sostenibilità delle operazioni è stata potenziata grazie all'utilizzo di tecnologie all'avanguardia. A Rieti l'innovazione tecnologica si è focalizzata principalmente su tecnologie avanzate per creare un flusso diretto e automatizzato (denominato **Zero Plasma Touch Flow**), tra:

- **Warehouse of the future:** un magazzino freezer completamente automatizzato per il ricevimento e lo stoccaggio del plasma
- **Teardown automatico e continuo:** un processo automatizzato per la rimozione del plasma congelato dalle sacche e bottiglie usate per la raccolta.

Importanti anche gli obiettivi raggiunti in ambito sostenibilità, un tema che l'azienda ritiene strategico puntando **a zero emissioni di gas serra nei siti produttivi entro il 2035**. I siti italiani di Rieti e Pisa impiegano 100% di energia elettrica prodotta da fonti rinnovabili **prodotta da parti terze** e già nell'anno in corso sono state ridotte di circa il 25% le emissioni grazie ai benefici ottenuti da importanti progetti di innovazione tecnologica.

“Il polo industriale di Takeda è una delle più importanti realtà produttive biotech del Paese, leader nella lavorazione del plasma, autorizzato all'esportazione in oltre 50 Paesi nel mondo, tra cui USA e Cina oltre a Giappone, Europa e Canada. Siamo orgogliosi di poter accrescere ulteriormente la nostra capacità di essere vicini ai pazienti nel mondo, modernizzando i nostri poli industriali in Italia con tecnologie all'avanguardia”, commenta **Francesca Micheli, Amministratore Delegato di Takeda Manufacturing Italia**. “Siamo consapevoli dell'immenso valore della donazione e per rispondere alla crescente necessità di farmaci plasmaderivati in Italia e nel mondo, la sfida che raccogliamo e facciamo nostra è quella di essere costantemente e sempre più agili ed efficienti, puntando su innovazione tecnologica, sostenibilità e trasformazione digitale”.

Produzione di livello mondiale

La produzione di terapie derivate dal plasma è un processo lungo, complesso e ad alto costo, che può richiedere fino a 12 mesi dal momento della donazione del plasma affinché i farmaci raggiungano i pazienti ([Fonte: PPTA. Uniquely Saving lives. Accessed April 2024](#)).

Takeda dispone di una rete di produzione di plasma all'avanguardia a livello globale, composta da otto impianti di produzione interni di prim'ordine e da un partner esterno presente in diverse parti del mondo. L'azienda sta ulteriormente potenziando le proprie capacità di produzione e fornitura per soddisfare la crescente domanda di terapie derivate dal plasma (PDT), con un nuovo impianto in costruzione in Giappone. Questa struttura all'avanguardia sarà la più grande del suo genere nel Paese e l'entrata in funzione è prevista per il 2030.

Priorità alla sicurezza

La sicurezza delle terapie derivate dal plasma si basa su tre fasi di sicurezza critiche: selezione dei donatori, test approfonditi del plasma e inattivazione e rimozione virale. La raccolta del plasma e la produzione di PDT sono altamente regolamentate dalle autorità sanitarie nazionali e Takeda aderisce a rigorosi standard globali, tra cui le Good Practice Guidelines (GPG) e gli standard volontari stabiliti dal nostro organismo di settore, la Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA), in ogni fase. Takeda ha ottenuto una reputazione insuperabile nella sicurezza dei patogeni, garantendo standard elevati e competenze dedicate, lungo tutta la catena del valore.

Sostenibilità

Il tema della sostenibilità è fondamentale, per questo motivo Takeda si impegna fortemente non solo nell'innovazione, ma anche nelle collaborazioni, per trovare e implementare soluzioni sostenibili e guidare le discussioni di settore sull'impatto ambientale positivo. In qualità di principale sostenitore della condivisione di conoscenze e competenze specialistiche nel nostro settore, l'azienda comprende e accoglie l'importanza della collaborazione con altri leader e terze parti per accelerare l'innovazione sostenibile e migliorare i risultati per i pazienti.

Ricerca e sviluppo: l'innovazione guidata dai pazienti

Il team dedicato alla ricerca e sviluppo dei plasmaderivati, composto da oltre 200 persone, è stato creato proprio per reinventare i trattamenti terapeutici derivati dal plasma, offrendo soluzioni trasformative che possano avere il massimo impatto positivo sulla vita delle persone. Per soddisfare la domanda globale in continua crescita, l'azienda ha adottato gli ultimi progressi scientifici e si concentra su soluzioni basate sui dati, per ottimizzare lo sviluppo dei processi. Tale approccio permette di migliorare l'efficienza in tutto il processo di sviluppo e produzione terapeutica, massimizzando il rendimento del plasma raccolto e garantendo una continuità di cura ottimale per i pazienti.

Takeda sta ampliando le indicazioni terapeutiche dei trattamenti derivati dal plasma presenti nel proprio portafoglio, migliorando le loro formulazioni e rendendoli accessibili a un numero sempre maggiore di pazienti in nuove aree geografiche. Allo stesso tempo, mantiene un impegno costante nei confronti di chi già utilizza le terapie Takeda. Grazie a una conoscenza approfondita delle esigenze di pazienti e caregiver, a decenni di dati basati sulla *real-world evidence* e ai più recenti progressi tecnologici, Takeda si dedica a migliorare l'esperienza del paziente dopo la diagnosi e durante il trattamento.

Pur operando in modo indipendente, il team di ricerca e sviluppo per le terapie derivate dal plasma (PDT) è integrato nell'infrastruttura e nelle competenze della rete globale di ricerca e sviluppo di Takeda. Ne condivide gli stessi principi e si impegna a mantenere un alto livello di innovazione, permettendoci di sviluppare programmi di qualità, con rapidità ed efficacia, per generare un impatto ancora più significativo sulle persone di tutto il mondo.

Immunodeficienze e CIDP, l'impegno verso i pazienti

Per i pazienti con immunodeficienze e polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), i plasmaderivati non sono solo una terapia efficace, ma spesso indispensabile per gestire la malattia, prevenire complicazioni e garantire una migliore qualità di vita.

Nel febbraio 2025 Takeda Italia ha annunciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, anche in Italia, dell'estensione di indicazione della immunoglobulina sottocutanea facilitata con ialuronidasi umana ricombinante come terapia di mantenimento in pazienti di tutte le età affetti da polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), dopo la stabilizzazione con la terapia con immunoglobuline endovenose (IVIG).

La Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) è una neuropatia autoimmune cronica del sistema nervoso periferico, caratterizzata dalla demielinizzazione progressiva delle fibre nervose³. Questa alterazione patologica compromette la conduzione degli impulsi nervosi, determinando debolezza muscolare progressiva e deficit neurologici, che possono diventare permanenti nel caso di danni assonali secondari. Sebbene la patogenesi della CIDP non sia ancora completamente chiarita, l'ipotesi di una base autoimmune è supportata da evidenze crescenti⁴.

La diagnosi della CIDP è complessa e il ritardo diagnostico rappresenta una delle principali criticità. Tuttavia, la diagnosi precoce e l'inizio tempestivo del trattamento risultano fondamentali per preservare la funzionalità nervosa e prevenire danni irreversibili. Il trattamento standard per la CIDP comprende corticosteroidi, immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) e plasma exchange (PE). Tuttavia, data la natura cronica della malattia, è generalmente richiesto un trattamento a lungo termine per mantenere la risposta al trattamento e prevenire le recidive.

In questo contesto, le immunoglobuline sottocutanee convenzionali e facilitate rappresentano una significativa evoluzione terapeutica⁵. Questa modalità di somministrazione permette di garantire una ritmicità terapeutica essenziale per prevenire il peggioramento clinico, riducendo il carico assistenziale associato alle infusioni endovenose e migliorando la qualità di vita dei pazienti grazie alla possibilità di somministrazione domiciliare.⁶

“La terapia con immunoglobuline per questa malattia rara, debilitante e a lenta progressione o recidivante, è considerata uno standard di cura. Questa approvazione rappresenta dunque un ulteriore passo in avanti che consente alle persone affette da CIDP di accedere, anche in Italia, a un trattamento di mantenimento, somministrabile fino a una volta al mese, in ambulatorio oppure a domicilio”, spiega **Alessandra Fionda, Medical & Regulatory Head di Takeda Italia**.

“L'estensione dell'indicazione dell'immunoglobulina umana normale con ialuronidasi umana ricombinante riflette l'impegno di Takeda nel sostenere i pazienti affetti da malattie rare, tra cui i disturbi neuro immunologici, e nel fornire opzioni di trattamento che possono influire positivamente sulla loro qualità di vita, spesso molto compromessa, e migliorare lo standard di cura”, dichiara **Laura Nocerino, Rare Business Unit Head di Takeda Italia**⁷.

³ Dalakas MC; Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nat Rev Neurol. 2011;7(9):507-517.

⁴ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP).

⁵ Fachinformation HyQvia®, Takeda, aktueller Stand.

⁶ RCP HyQvia® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

⁷ Brill, V., et al. (2023).

“Per Takeda è fondamentale partire dall’ascolto diretto dei pazienti: solo chi convive con queste patologie rare e croniche può esplicitare pienamente i reali bisogni, spesso correlati alla gestione della vita quotidiana. Offrire alle persone con queste patologie la possibilità di un miglioramento concreto della propria qualità di vita è fondamentale tanto quanto garantire loro dei trattamenti terapeutici innovativi”, conclude **Luca Gentile, Head of External Affairs di Takeda Italia**. “Per questo motivo dialoghiamo quotidianamente con le associazioni di pazienti impegnate sul territorio, con le quali abbiamo instaurato un rapporto fondato sulla trasparenza e sull’ascolto. Crediamo fermamente che solo lavorando insieme, azienda, clinici e associazioni, possiamo migliorare le vite di quanti sono affetti da patologie invalidanti come le immunodeficienze e la CIDP”.



POSTFAZIONE

A cura della Sen. Elisa Pirro, Membro della V Commissione (Bilancio), Senato della Repubblica

La pubblicazione “Storia e valore delle immunoglobuline” raccoglie informazioni molto utili a comprendere la complessità e il valore del sistema italiano della donazione del sangue e del plasma, l'eccellenza dei nostri centri di riferimento per alcune patologie rare e l'importanza di una sinergia tra tutti gli attori del sistema malattie rare.

Sottolineare gli aspetti solidaristici della donazione in Italia è fondamentale. La donazione è fondata su principi di volontariato, anonimato e non remunerazione. Le associazioni di volontari, come AVIS, Fidas e Croce Rossa, svolgono un ruolo cruciale nella sensibilizzazione e nella raccolta, promuovendo una cultura della donazione come atto di responsabilità sociale. La collaborazione tra donatori, associazioni e istituzioni sanitarie salvaguarda la sicurezza e la qualità del sangue raccolto, tutelando la salute dei pazienti, come nel caso delle immunodeficienze e delle CIDP.

Ritengo però che ci sia di più, perché in questo testo è stata offerta anche la possibilità alle associazioni di pazienti, e quindi alle persone con malattie rare, di far sentire la propria voce e di esprimersi su alcune tematiche essenziali, tra le quali la necessità di risposte terapeutiche ma, più in generale, la necessità di tutela della propria salute.

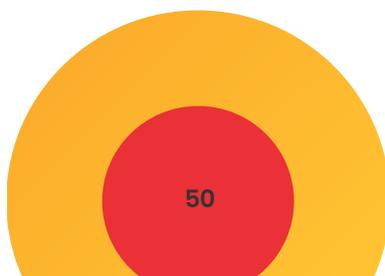
La tutela delle persone con malattia rara non è solo una questione sanitaria, ma un tema di civiltà e giustizia sociale. In Italia, centinaia di migliaia di pazienti e le loro famiglie affrontano ogni giorno difficoltà enormi: diagnosi tardive, percorsi di cura frammentati, costi insostenibili, solitudine istituzionale. Non possiamo permettere che chi ha bisogno di più attenzioni venga lasciato indietro. Affrontare una malattia rara significa intraprendere un percorso lungo e doloroso, fatto di incertezze, attese interminabili e talvolta difficoltà nell'accesso a trattamenti adeguati. È necessario garantire un accesso equo e uniforme alle cure, rafforzando la rete dei centri specializzati, investendo nella ricerca e riducendo le disparità territoriali che oggi penalizzano troppe persone.

Tutelare le persone con malattia rara significa anche sostenere le loro famiglie. Chi si prende cura di un familiare malato è spesso costretto a rinunciare al proprio lavoro o a ridurre drasticamente il proprio tempo libero per garantire un'assistenza continua. Riconoscere il ruolo dei caregiver e offrire loro un supporto adeguato non è solo un atto di solidarietà, ma un dovere di una società che voglia definirsi inclusiva.

La tutela della salute non riguarda solo le malattie rare. Tutti devono poter accedere a cure dignitose, indipendentemente dalla propria condizione economica o sociale. È essenziale intervenire affinché nessuno venga escluso dall'assistenza sanitaria, tutelando i più fragili e garantendo pari opportunità di cura per tutti.

L'Italia ha le competenze, la ricerca e la passione di tanti medici, associazioni e volontari ed anche aziende che si impegnano ogni giorno per migliorare la vita delle persone con malattie rare. Ora serve un impegno concreto per trasformare queste energie in diritti reali.

Chi combatte una malattia rara non deve lottare anche contro l'indifferenza dello Stato. Abbiamo il dovere di ascoltare queste voci, di renderci presenti e di garantire che nessuno venga lasciato solo. Perché prendersi cura di chi è più fragile significa costruire un futuro migliore per tutti.



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Blažek, B., Misbah, S., Soler-Palacin, P., McCoy, B., Leibl, H., Engl, W., Empson, V., Gelmont, D., & Nikolov, N. (2015). Human immunoglobulin (KIOVIG®/GAMMAGARD LIQUID®) for immunodeficiency and autoimmune diseases: An observational cohort study. *Immunotherapy*, 7(7), 753-763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25865232/>
- Bril, V., et al. (2023). Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28(1), 1-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37314318/>
- Bruckner-Tuderman, L. (2021). Epidemiology of rare diseases is important. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(4). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17165>
- Marwaha, S., et al. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Medicine*, 14, 23. <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01026-w>
- Dalakas MC; Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(9):507-517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844897/>
- Kreil, T. R. (2018). The safety of plasma-derived and recombinant blood clotting factors. *Annals of Blood*, 3, 14. <https://aob.amegroupp.org/article/view/4316/5051>
- Perez, E., et al. (2017). Update on IgG replacement therapy for primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(3), S1-S46.
- Van den Bergh, P. Y., et al. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force - second revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 26(3), 242-268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220317/>
- Wang, C. M., Whiting, A. H., Rath, A., et al. (2024). Operational description of rare diseases: a reference to improve the recognition and visibility of rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19, 334. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03322-7>
- Wasserman, R., et al. (2017). Efficacy and safety of immunoglobulin therapy in immunodeficient patients. *Immunotherapy*, 9(12), 1035-1050.

Report e fonti online istituzionali

- EURORDIS. (2024). *What is a rare disease? The impact*. Retrieved November 2024, from <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>
- Global Commission. (2024). *The Global Commission to End the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease*. Retrieved November 2024, from https://globalrare-disease-commission.com/wp-content/uploads/2024/05/Global-Commission_2024-Report.pdf
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-cidp>. Last accessed February 2024
- The Lancet Global Health. (2024). The landscape for rare diseases in 2024. Retrieved November 2024, from [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(24\)00056-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(24)00056-1/fulltext)

Siti web e risorse online

- Osservatorio Malattie Rare (OMaR): <https://www.osservatoriomalattierare.it/>
- Orphanet: <https://www.orpha.net/it>
- Centro Nazionale Sangue (CNS): <https://www.centronazionalesangue.it/>
- Plasma Italia: <https://www.italiaplasma.it/>
- Farmindustria <https://www.farmindustria.it/>
- Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS): <https://www.avis.it/>
- CIDP Italia APS - Associazione dei pazienti con neuropatie disimmuni: <https://www.cidp.it/>
- Ospedale San Raffaele - Malattie rare: <https://malattierare.hsr.it/>
- Takeda Italia: <https://www.takeda.com/it-it/>
- Takeda.com. Plasma-Derived Therapies. www.takeda.com/what-we-do/areas-of-focus/plasma-derived-therapies/
- PPTA. Uniquely Saving lives. Accessed April 2024. https://assets-globalwebsite-files.com/6397a0a8e779b653e7149a60/6421c0010e3313095fc79c12_10_PDF_EU_SavingLives-inserts_a4_Jan.2023.pdf



Una pubblicazione di



Realizzata con la media partnership di

