



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Scheda informativa su IMMUNOGLOBULINE POLICLONALI ENDOVENA

A cura di: Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF su SARSCoV- 2, Carmen Ferrajolo e Annamaria Mascolo, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

9 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

IMMUNOGLOBULINE POLICLONALI ENDOVENA

Razionale

Le immunoglobuline policlonali endovena sono state sviluppate per il trattamento di diverse malattie, incluse le infezioni [1-3]. Recentemente, è stato ipotizzato anche un loro utilizzo per il trattamento della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19). Tra le strategie proposte vi è l'utilizzo di immunoglobuline purificate [4] o di plasma di pazienti convalescenti [5]. Quest'ultima strategia ha già dimostrato dati preliminari di efficacia per il trattamento della SARS (*severe acute respiratory syndrome*) e MERS (*Middle East respiratory syndrome*) [6,7]. Inoltre, sono stati recentemente descritti tre casi di pazienti affetti da COVID-19 di grado severo, che hanno ricevuto il trattamento a base di alte dosi di immunoglobuline endovena e hanno presentato una risposta soddisfacente a tale terapia, suggerendo la conduzione di studi randomizzati per valutare l'utilizzo di immunoglobuline endovena in pazienti con COVID-19 [8].

Attualmente, **in Italia non sono autorizzate nel trattamento di COVID-19, ma sono in corso studi clinici di fase 2/3 per valutare l'efficacia e sicurezza della terapia con immunoglobuline in pazienti con COVID-19** (NCT04323800; NCT04264858; NCT04261426; NCT04321421).

Nello specifico, lo studio clinico NCT04261426, promosso dal *Peking Union Medical College Hospital*, China, randomizzato, in aperto e controllato valuterà l'efficacia e sicurezza della somministrazione di immunoglobuline endovena in associazione alla terapia standard vs. la sola terapia standard in pazienti affetti da COVID-19.

Lo studio clinico NCT04264858, promosso dal *Wuhan Union Hospital*, China, non-randomizzato, a gruppi paralleli valuterà l'efficacia e sicurezza della somministrazione di immunoglobuline ricavate da pazienti guariti dal COVID-19 vs. γ -globuline in pazienti affetti da COVID-19.

Lo studio clinico NCT04323800, sponsorizzato dal *Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins*, Australia, randomizzato, a gruppi paralleli valuterà l'efficacia della somministrazione di plasma con elevato titolo anticorpale di anti-SARSCOV-2 vs. plasma standard in pazienti esposti a COVID-19. Infine, lo studio

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



NCT04321421, l'unico italiano, promosso dalla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, e che vede coinvolti altri centri ospedalieri della Lombardia, in aperto e a braccio singolo, valuterà l'efficacia della somministrazione di plasma iperimmune in pazienti affetti da COVID-19 e in condizioni cliniche critiche.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Caratteristiche farmacodinamiche

È stato dimostrato che le immunoglobuline endovena possiedono una importante attività immunomodulatoria sui processi biologici implicati nello sviluppo dell'immunità innata e acquisita [1]. Tra i principali effetti biologici associati alle immunoglobuline vi è: la modulazione della produzione di citochine (IL-1, -2, -3, -4, -5, -10, TNF- α , and GM-CSF) e antagonisti delle citochine (recettore antagonista dell'IL-1); inibizione del complemento e della produzione di autoanticorpi; modulazione delle proprietà delle cellule dendritiche; espansione della produzione di linfociti T e B.

Caratteristiche farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovena, le immunoglobuline umane raggiungono un equilibrio tra plasma e fluidi extravascolari in approssimativamente 3-5 giorni [1]. In volontari sani l'emivita delle immunoglobuline IgG è stata stimata di circa 7-21 giorni [9], mentre in pazienti con immunodeficienza di circa 33-36 giorni [10]. Dopo somministrazione endovena di immunoglobuline (0.1–2 g/kg body mass), si ha un aumento rapido della concentrazione sierica, seguito da una rapida riduzione nei primi 1-7 giorni e successivamente da una riduzione più lenta. La riduzione rapida della concentrazione è da attribuirsi al passaggio delle immunoglobuline dalla circolazione vasale ai linfonodi e ai compartimenti extracellulari. Il declino più lento è, invece, da attribuirsi al catabolismo delle immunoglobuline e al loro lento ritorno alla circolazione sistemica [11].

Regime posologico

La dose attualmente valutata in trial clinici per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 è 0,5g/kg/die di immunoglobulina umana endovena per 5 giorni (NCT04261426), 0.2g/kg/die di immunoglobulina estratta da pazienti guariti per 3 giorni (NCT04264858), 200-250 mL di plasma ricavato da pazienti con titolo di anticorpi neutralizzanti di >1:64 (NCT04323800) e 250-300mL di plasma iperimmune, ricavato da pazienti guariti, da somministrare al giorno 1 e sulla base delle risposta clinica anche al giorno 3 e 5 (NCT04321421).

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Criteri di selezione pazienti (Inclusione/esclusione)

Per il trial NCT04261426, i criteri di inclusione sono: età ≥ 18 anni; RT-PCR per la conferma di COVID-19; intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la randomizzazione di massimo 7 giorni; presenza di un qualsiasi criterio che definisce la condizione clinica grave o critica (frequenza respiratoria ≥ 30 /min, Rest SPO₂ $\leq 90\%$, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg, insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica, presenza di shock o necessità di monitoraggio intensivo insieme a insufficienza multi-organo); firma del consenso informato. I criteri di esclusione sono: evidenza di altre cause che possono spiegare la polmonite (come virus dell'influenza A o B, polmonite batterica, polmonite micotica, cause non infettive); allergia alle immunoglobuline o ai suoi componenti; presenza di deficienza selettiva alle IgA; donne in gravidanza o allattamento; altre ragioni rilevate dal ricercatore.

Per il trial NCT04264858, i criteri di inclusione sono: firma del consenso informato; età ≥ 18 anni; diagnosi di COVID-19 confermata da RT-PCR, danno polmonare confermato da CT scan e presenza di almeno una condizione di stress respiratorio (RR ≥ 30 /min, Rest SPO₂ $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg, insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica, presenza di shock o monitoraggio intensivo e trattamento in associazione ad insufficienza multi-organo). I criteri di esclusione sono: presenza di polmonite associata ad altri virus; paziente non adatto alla terapia con immunoglobuline; partecipazione in altri studi; altre circostanze per cui il ricercatore non ritiene adatta l'inclusione del paziente allo studio.

Per il trial NCT04323800, i criteri di inclusione sono: età ≥ 18 anni; contatto stretto con persona affetta da COVID-19 nelle 96 ore precedenti l'arruolamento e le 120 ore precedenti la somministrazione di plasma; contatto stretto definito in accordo al Centers for Disease Control and Prevention (CDC); uso di un efficace metodo contraccettivo. I criteri di esclusione sono: somministrazione di qualsiasi prodotto a base di sangue nei 120 giorni precedenti; presenza di malattia psichiatrica o cognitiva o uso di sostanze d'abuso/alcol che potrebbero a giudizio del ricercatore compromettere la sicurezza o compliance del paziente; presenza di sintomi di COVID-19 (febbre, tosse, dispnea) allo screening; evidenza di test all'acido nucleico per COVID-19 allo screening; storia di reazioni alle trasfusioni; incapacità di completare la terapia con farmaco in studio nelle 24 ore successive l'arruolamento.

Per il trial NCT04321421, i criteri di inclusione sono: età ≥ 18 anni; positività al SARS-COV-2 confermata da RT-PCR; presenza di sindrome da distress respiratorio acuto da moderata a grave, che in accordo alla definizione di Berlino sia durata meno di 10 giorni; PCR aumentata di 3,5 rispetto al basale o >

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



18 mg/dL; necessità di ventilazione meccanica o di ventilazione meccanica a pressione positiva continua; firma del consenso informato a meno che questo sia impossibile a causa delle condizioni cliniche critiche. I criteri di esclusione sono: presenza di sindrome da distress respiratorio acuto da moderata a grave per un periodo superiore ai 10 giorni; nota ipersensibilità o reazione allergica agli emoderivati o immunoglobuline; rifiuto del consenso alla partecipazione della ricerca.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Monitoraggio della tossicità del farmaco

Tra le reazioni avverse riscontrate maggiormente nei pazienti trattati con immunoglobuline vi sono: le reazioni correlate all'infusione (fatica, vertigine, nausea, vomito, febbre etc.), eventi cardiovascolari (tachicardia, ipotensione, flushing, infarto del miocardio, ictus, trombosi venosa profonda etc.), insufficienza renale acuta, eventi neurologici (ansia, irritabilità, tremore, perdita di coscienza, coma etc.), eventi ematologici (emolisi e pancitopenia), eventi respiratori (tosse, dispnea, broncospasmo, edema polmonare, embolia polmonare), reazioni cutanee, mialgia, artralgia e reazioni anafilattiche [1].

Nel trial NCT04261426 è stato specificato che la sicurezza sarà valutata attraverso il monitoraggio degli eventi avversi. In particolare, tra gli outcome secondari è prevista la valutazione della frequenza degli eventi avversi e degli eventi avversi gravi rilevata dal giorno 0 al giorno 28.

Potenziali interazioni farmacologiche

Considerata la potenziale nefrotossicità delle immunoglobuline, queste possono aumentare il rischio di danno renale associato ad altri trattamenti, quali i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS), antitumorali, antibiotici e antivirali. Inoltre, considerati i loro effetti sul sistema immunitario possono alterare la risposta ai vaccini, come quello della varicella, parotite, rosolia, tifo, influenza, vaiolo e rotavirus.

Bibliografia

1. Barahona Afonso AF, João CM. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*. 2016 Mar 9; 6(1): 15. doi:10.3390/biom6010015.
2. B Laupland K. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the prophylaxis and treatment of infection in critically ill adults. *Can J Infect Dis*. 2002 Mar; 13(2): 100-6.
3. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane*

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Database Syst Rev. 2013 Sep 16; (9): CD001090. doi: 10.1002/14651858.CD001090.pub2.

4. Beigel JH, Voell J, Kumar P, Raviprakash K, Wu H, Jiao JA, Sullivan E, Luke T, Davey RT Jr. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr; 18(4): 410-418. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30002-1

5. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May; 92(5): 479-490. doi: 10.1002/jmv.25707.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015 Jan 1; 211(1): 80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396.

7. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, Kim YJ, Park JK, Chung CR, Kang ES, Cho D, Müller MA, Drosten C, Kang CI, Chung DR, Song JH, Peck KR. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther.* 2018; 23(7): 617-622. doi:10.3851/IMP3243.

8. Wei Cao, Xiaosheng Liu, Tao Bai, Hongwei Fan, Ke Hong, Hui Song, Yang Han, Ling Lin, Lianguo Ruan, Taisheng Li. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019, *Open Forum Infectious Diseases*, ofaa102. doi.org/10.1093/ofid/ofaa102.

9. Morell A., Terry W.D., Waldmann T.A. Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J. Clin. Investig.* 1970;49:673–680. doi: 10.1172/JCI106279.

10. Wasserman R.L., Church J.A., Peter H.H., Sleasman J.W., Melamed I., Stein M.R., Bichler J. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009; 37:272–278. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.014.

11. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008; 28: 803–819. doi: 10.1016/j.iac.2008.06.006.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it