  
**Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici**

## La sicurezza delle immunoglobuline

**Maria Wirz**  
Direttore Reparto Prodotti Biologici

BUONA PRATICA CLINICA E RICERCA SCIENTIFICA  
NELL'URGENZA-EMERGENZA  
Roma, 2-4 novembre 2011

## Overview

- Introduzione
  - ✓ Indicazioni
- Produzione e controllo delle TIG
  - ✓ Procedimento produttivo
  - ✓ Procedure di inattivazione virale
  - ✓ Attività regolatoria e di controllo
- Consumo delle TIG

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Indicazioni delle TIG

- Immunoprofilassi post-esposizione
  - ✓ Pazienti non adeguatamente vaccinati
  - ✓ Pazienti il cui stato vaccinale non è noto
  - ✓ Pazienti immunodeficienti
- Trattamento tetano clinicamente manifesto
  - ✓ Dose terapeutica 3.000-6.000 UI, in associazione con altre procedure cliniche appropriate (pulizia ferita, metronidazolo, sedativi o anestetici, neuroplegici, farmaci curaro-simili)

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Immunoprofilassi del tetano

Tipo di ferita	Vaccinazione		
	Incompleta o assente	Completa	
		Tempo dall'ultima dose di richiamo	
		da 5 a 10 anni	> 10 anni
Pulita, minore	Iniziare o completare vaccinazione	Niente	Vaccino
Pulita, maggiore a rischio tetano	TIG 250 UI Vaccino	Vaccino	TIG 250 UI Vaccino
A rischio tetano, pulizia ritardata o incompleta	TIG 500 UI Vaccino	Vaccino Terapia antibiotica	TIG 500 UI Vaccino

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Immunoglobuline

- ✓ Buon record di sicurezza
- ✓ HIV: nessuna segnalazione
- ✓ HBV: episodi sporadici di trasmissione
  - impiego di materiale di partenza (plasma) contaminato
  - metodi di frazionamento sperimentali
- ✓ Nessun caso di trasmissione di HBV dopo l'introduzione dello screening per HBsAg
- ✓ HCV:
  - Sporadici casi di trasmissione di epatite *nonA-nonB* negli anni 1983-1987
  - Circa 200 casi correlati all'uso di Gammagard nel 1993-1994
  - Numerosi casi in Irlanda e Germania con IVIG anti-D prodotte con il metodo di Hoppe

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Approcci adottati per garantire la sicurezza degli emoderivati

- ✓ Selezione e screening dei donatori
- ✓ Controllo del materiale di partenza
- ✓ Procedimenti di inattivazione virale opportunamente convalidati
- ✓ Controlli di qualità
  - *in process*
  - sul prodotto finito

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### Selezione dei donatori

**Criteri definiti da**

- Council of Europe
- European Pharmacopoeia
- WHO
- Legge 219/05
- Decreto 03.03.2005

**Esclusione definitiva**

- Protezione donatore
- Protezione ricevente
  - ✓ Malattie infettive (HIV, epatiti B e C, sifilide...)
  - ✓ TSE (trapianto cornea o dura madre, familiarità CJD, soggiorno UK)
  - ✓ Comportamenti sessuali a rischio

**Esclusione temporanea**

Vaccinazione dei donatori secondo linee-guida WHO

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### Controlli sul plasma di origine

**Donazioni**

- Anticorpi anti-HIV 1/2
- Anticorpi anti-HCV
- HBsAg
- HCV RNA
- HIV RNA
- HBV DNA

**Plasma pool**

- HBsAg
- Anticorpi anti-HIV 1/2
- HCV RNA
- *B19 DNA*
- *HAV RNA*

Metodiche di adeguata sensibilità e specificità, opportunamente convalidate

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### Procedimento produttivo (1)

- **METODI DI PRECIPITAZIONE**
  - ✓ Fisici: crioprecipitazione
  - ✓ Fisico-chimici: frazionamento alcolico
- **METODI CROMATOGRAFICI**
  - ✓ Gel filtrazione
  - ✓ Cromatografia a scambio ionico
  - ✓ Cromatografia di affinità
- **PROCEDURE COMPLEMENTARI**
  - ✓ Digestione enzimatica
  - ✓ Modificazione chimica
  - ✓ Metodi cromatografici

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### Procedimento produttivo (2)

```

    graph TD
      A[Plasma] --> B[crioprecipitato]
      A --> C[criosuperantante]
      B --> D["FVIII  
vWF  
Fibrinogeno"]
      C --> E["Frazionamento  
alcolico  
(varie fasi)"]
      E --> F["Immunoglobuline  
Albumina"]
      E --> G["FIX  
ATIII  
FXI  
Altri concentrati"]
      E --> H["cromatografia"]
      style H stroke-width:0px
  
```

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### FRAZIONAMENTO ALCOLICO DI COHN-ONCLEY

IN  
A  
T  
T  
I  
V  
A  
Z  
I  
O  
N  
E

Cohn EJ et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1946;68:459-475  
Oncley JL et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1949;71:451-550

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

### Frazionamento alcolico

**Vantaggi**

- ✓ Procedura consolidata nel tempo
- ✓ Impiega sostanze economiche, disponibili e sicure
- ✓ Facile eliminazione dell'etanolo dal prodotto finito
- ✓ Volumi di miscela ridotti
- ✓ Impiego di basse temperature

**Variabili**

- ✓ Temperatura
- ✓ Concentrazione proteica
- ✓ Concentrazione alcool
- ✓ Forza ionica
- ✓ pH
- ✓ Tempo incubazione
- ✓ Grandezza e tipologia dell'impianto produttivo

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Inattivazione/rimozione virale

### Rimozione

- Frazionamento alcolico
- Processi cromatografici
  - Cromatografia d'affinità
  - Cromatografia a scambio ionico
- Nanofiltrazione

### Inattivazione

- Trattamento al calore
  - Pastorizzazione
  - Riscaldamento prodotto liofilizzato
- Trattamento con solventi/detergenti
- Trattamento a pH acido

Per gli emoderivati è richiesta la presenza di due step di inattivazione virale, di cui almeno uno efficace contro i virus privi di envelope lipidico



Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Requisiti dei metodi di inattivazione virale

- ✓ Inattivare efficacemente i virus
- ✓ Salvaguardare l'attività biologica del prodotto
- ✓ Lasciarne inalterate le caratteristiche chimico-fisiche
- ✓ Non aumentare l'immunogenicità della molecola



Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Convalida dei processi di inattivazione/rimozione virale (1)

### > Obiettivi

- ✓ Fornire evidenza che il procedimento inattivi o rimuova efficacemente contaminanti virali eventualmente presenti

### > Metodi

- ✓ Aggiunta deliberata (spiking) di virus a concentrazione nota in varie fasi di produzione



Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Convalida dei processi di inattivazione/rimozione virale (2)

- > Scaling down
- > Spiking
- > Interferenza e citotossicità
- > Robustezza
- > Selezione dei virus
  - ✓ Virus noti come contaminanti e virus modello
  - ✓ Ampio range di caratteri biofisici e strutturali
  - ✓ Resistenza ad agenti fisici e/o chimici
  - ✓ Crescita ad alto titolo
  - ✓ Saggi di rilevamento efficaci ed attendibili
- > Valutazione riduzione titolo virale e cinetica
  - > Valutazione statistica dei risultati
- > Calcolo del fattore totale di riduzione



Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

## Controllo di Stato degli emoderivati

- > La Direttiva 2001/83/EC consente agli Stati Membri dell'EU di richiedere che ciascun lotto di prodotto finito sia sottoposto ad analisi da una competente Autorità
- > Il controllo dei prodotti medicinali ha come obiettivo principale la protezione della salute pubblica
- > In Europa questa attività viene definita "Official Control Authority **Batch Release**" (OCABR) ed è espletata dagli OMCLs
- > Libera circolazione dei prodotti nell'Unione Europea

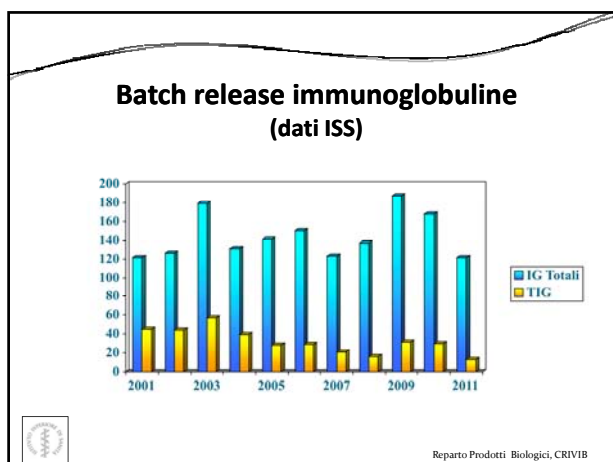


## Batch Release

- ✓ Valutazione critica della documentazione di produzione e controllo fornita dalla ditta
- ✓ Analisi dei campioni come indicato nelle linee-guida specifiche
  - Fase 1 in condizioni normali
  - Fase 2 in condizioni particolari
- ✓ Ricerca dei marcatori virali nei plasma pool
- ✓ Al termine dei controlli l'OMCL emette:
  - ✓ *Batch Release Certificate*
  - ✓ *Notice of Non-Compliance*



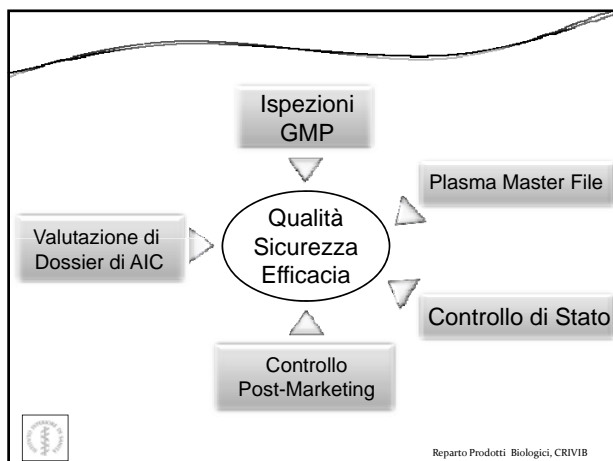
Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB



### Consumo di immunoglobuline specifiche (dati AIFA)

Anno	Ig antitetaniche (UI)	Ig anti-epatite B (UI)
2006	298.480.000	97.457.420
2007	241.967.750	103.119.460
2008	171.098.500	99.252.160
2009	172.724.000	99.013.197

Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB



- ### Conclusioni
- > Le immunoglobuline antitetaniche sono un'efficace strumento di immunoprofilassi in caso di vaccinazione incompleta
  - > La sicurezza delle immunoglobuline è garantita da approcci sinergici applicati dalle ditte produttrici e valutati dalle Autorità sanitarie a livello nazionale ed europeo
  - > L'applicazione della normativa europea e il rigido controllo della filiera, che va dalla singola donazione di sangue al processo di produzione industriale, assicurano un elevato standard di qualità e sicurezza dei medicinali emoderivati
  - > Le procedure di registrazione e di controllo degli emoderivati e le linee guida condivise dagli stati membri dell'Unione Europea una gestione armonizzata e scientificamente valida della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia di questi farmaci
- Reparto Prodotti Biologici, CRIVIB

