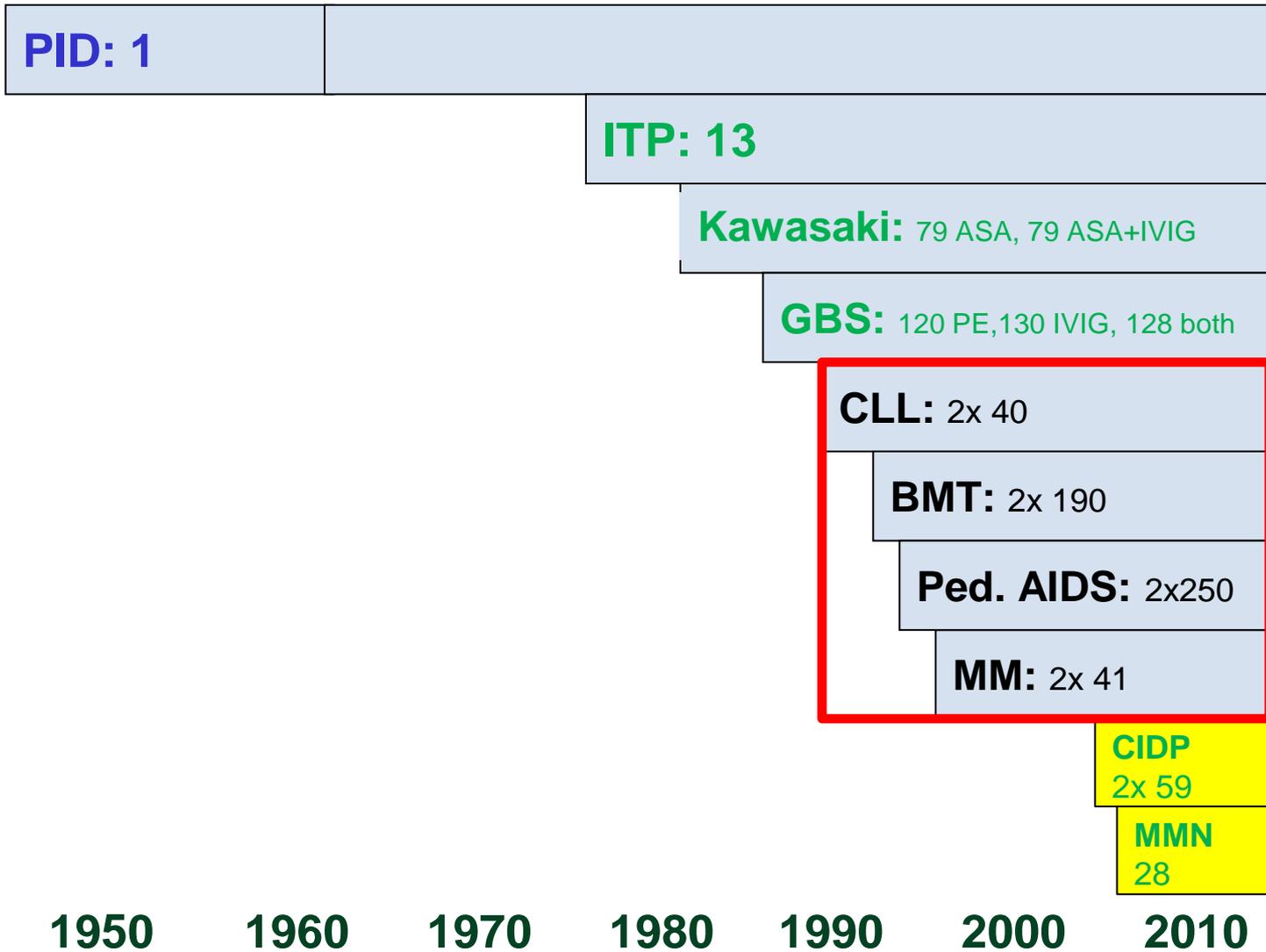


L'uso delle immunoglobuline umane polivalenti

Patient factors to consider when treating with immunoglobulin



Isabella Quinti
Sapienza University of Rome, Italy



Prone to develop SID

Indication	Dose	Frequency of injections
<p>Replacement therapy in primary immunodeficiency</p> <p>Secondary Immunodeficiencies (as defined in 4.1.)</p>	<p>- starting dose: 0.4 - 0.8 g/kg - thereafter: 0.2 - 0.8 g/kg</p> <p>0.2 - 0.4 g/kg</p>	<p>every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5 - 6 g/l</p> <p>every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5 - 6 g/l</p>
<p>Immunomodulation:</p> <p>Primary immune thrombocytopenia</p> <p>Guillain Barré syndrome</p> <p>Kawasaki disease</p> <p>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*</p> <p>Multifocal Motor Neuropathy (MMN)*</p>	<p>0.8 - 1 g/kg or 0.4 g/kg/d</p> <p>0.4 g /kg/d</p> <p>2 g/kg starting dose: 2 g/kg bw</p> <p>maintenance dose: 1 g/kg bw</p> <p>starting dose: 2 g/kg</p> <p>maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg</p>	<p>on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2 - 5 days</p> <p>for 5 days</p> <p>in one dose in association with acetylsalicylic acid in divided doses over 2-5 days</p> <p>every 3 weeks over 1-2 days</p> <p>in divided doses over 2-5 days</p> <p>every 2-4 weeks or every 4-8 weeks over 2-5 days</p>

E' universalmente accettato che la terapia con Ig rappresenta una terapia salva-vita nei pazienti affetti da immunodeficienze primitive

Negli ultimi anni abbiamo osservato:

Un aumento nella domanda di plasma ed un conseguente aumento del numero dei donatori

Modifiche nei processi di produzione al fine di aumentare l'Ig recovery e la produttività al fine di rispondere all'aumento della domanda

L'introduzione di terapie con Ig a più alta concentrazione

Modifiche nei tempi di somministrazione con aumento della velocità di infusione

L'ampiamiento delle indicazioni cliniche e l'introduzione di nuove vie di somministrazione (sottocute) inizialmente limitato ai pazienti affetti da immunodeficienze primitive e successivamente esteso a condizioni cliniche che richiedono dosaggi alti e maggiori volumi di infusione

Fattori da prendere in considerazione per stabilire come individualizzare il trattamento

- 1 L'eterogeneità delle condizioni cliniche anche nell'ambito di una stessa entità nosologica
- 2 Ottimizzazione della dose
- 3 La qualità di vita

Adequate Patient Outcomes Achieved with Short Immunoglobulin Replacement Intervals in Severe Antibody Deficiencies

Cinzia Milito, Federica Pulvirenti, Anna Maria Pesce,
Maria Anna Digiulio, Franco Pandolfi,
Marcella Visentini, Isabella Quinti

J Clin Immunol (2014) 34:813–819

Objective:

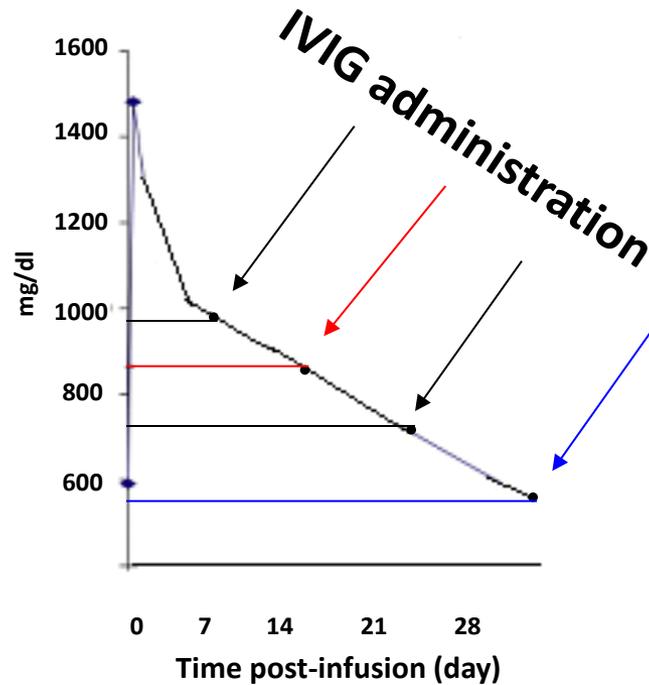
To determine for each patient the best interval between immunoglobulin administration in order to:

Keep IgG trough levels >500 mg/dL

Minimize major infections (pneumonias and infections requiring hospitalization)

Minimize adverse events (AEs)

Quale intervallo?



Il livelli di IgG sieriche possono essere mantenuti più elevati con la riduzione degli intervalli tra le somministrazioni senza dover aumentare il dosaggio cumulativo mensile

- I fenotipi clinici sono variabili anche in una stessa entità nosologica

Questo può spiegare le discrepanze osservate nei diversi studi clinici riportati in letteratura e tra questi ed i risultati degli studi registrativi in termini di dosaggio ed efficacia

- Di conseguenza ottenere un livello protettivo efficace uguale per tutti i pazienti non deve essere considerato un obiettivo generalizzabile.
- Solo grandi studi osservazionali possono identificare categorie di pazienti che necessitano di più alti o più bassi dosaggi cumulativi di immunoglobuline

Research Topic:
**Immunoglobulin therapy in the 21st century : the dark
side of the moon**

[11 Articles](#)

[45 Authors](#)

Dubbi sul concetto di effettuare una mera terapia sostitutiva (pompa di benzina) nei pazienti affetti da immunodeficienze primitive

The idea of a **mere replacement** function in patients with PAD might possibly be borrowed from the model of other clinical conditions requiring a replacement such as haemophilia.

In primary antibody deficiencies, immunoglobulin treatment is obviously replacing a missing feature. **However**, beside the antibody deficiency, complex immune alterations are responsible for the large number of PID-associated diseases.

Moreover, the immunomodulatory effects of immunoglobulin administered at replacement dosages on multiple cells and immune system functions are still largely to be checked in in vitro studies and in vivo.

A wide debate between experts is necessary to afford the new challenge on immunoglobulin usage

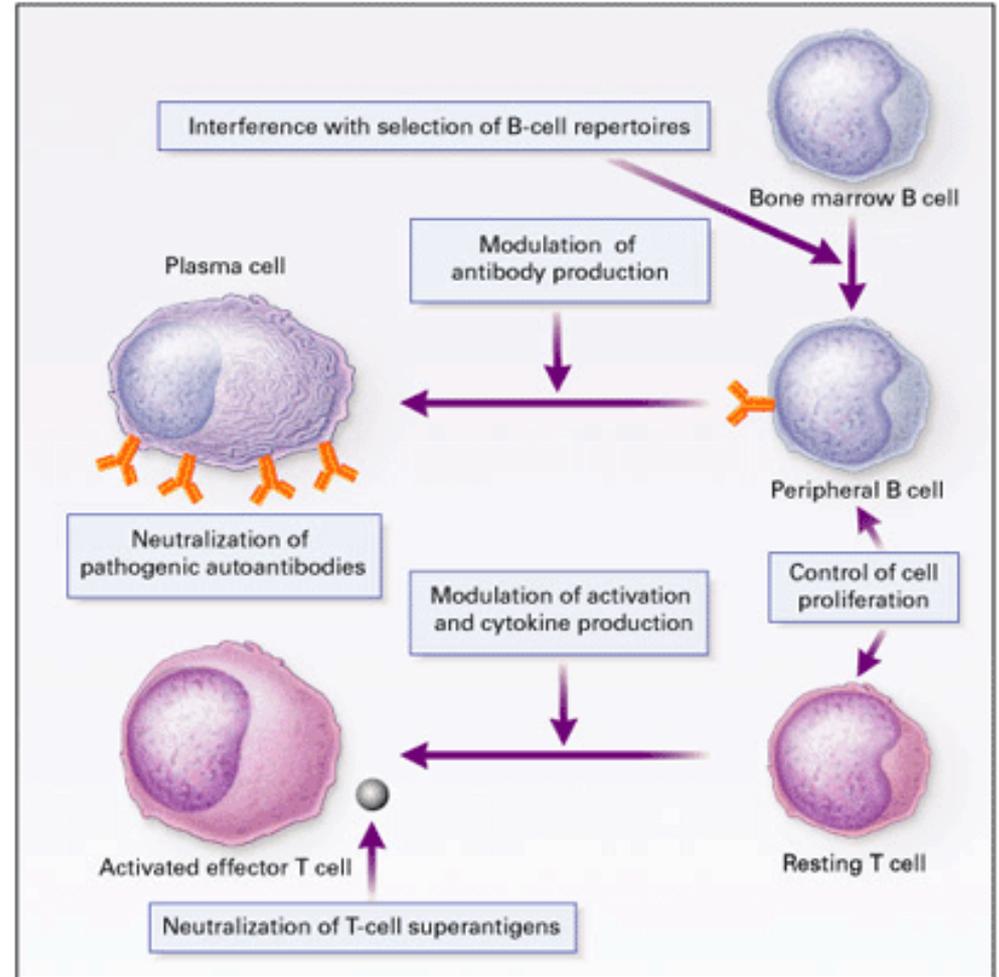
Attività mediate dal Fab:

- Neutralizzazione di:
 - auto-anticorpi
 - citochine
 - Complemento attivato
- Ripristino del network idiotipico con eliminazione di cloni auto-reattivi
- Blocco del binding di molecole di adesione
- Modulazione delle cellule dendritiche
- Legame con proteins o recettori cellulari

Attività mediate dall'Fc:

- Blocco del FcRn
- Blocco del FcγR attivatorio
- Up regolazione del FcγRIIB su macrofagi
- Immunomodulazione da parte di IgG glicosilate

Funzioni delle immunoglobuline IgG

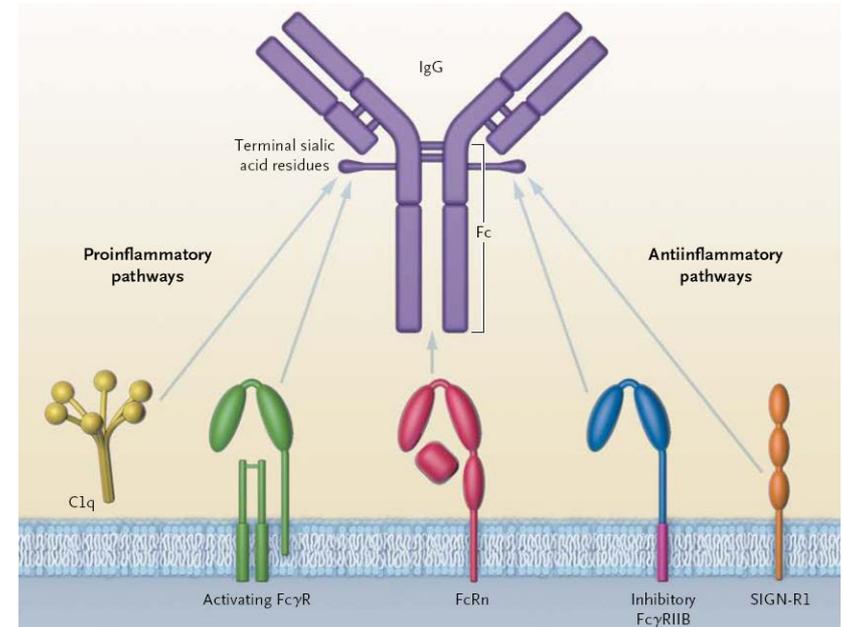
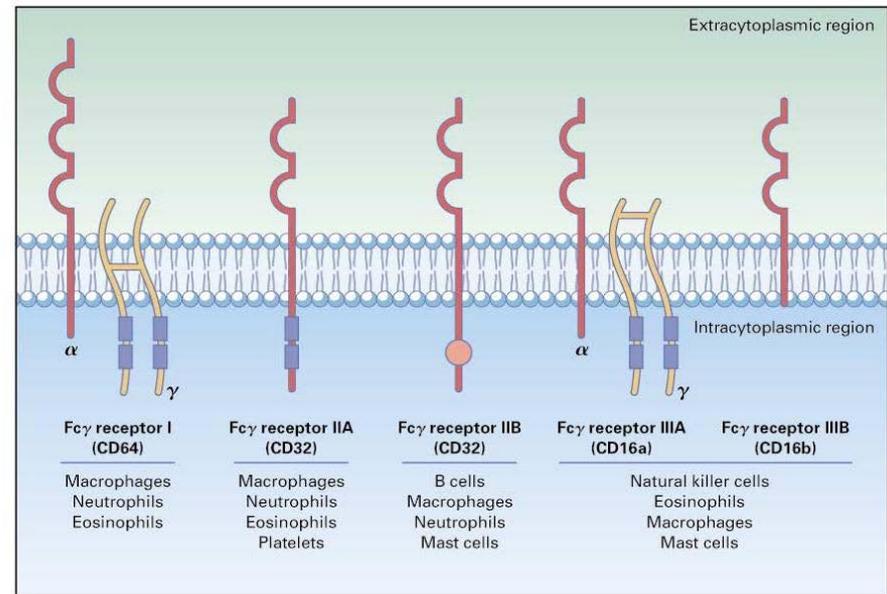


L'integrità della molecola di IgG e del frammento Fc sono essenziali per l'attività biologica

L'effetto potenziale delle attività Fc-mediate riflette i diversi pathways recettoriali ed i loro **ligandi che interagiscono con la porzione Fc delle IgG**: il Complemento, il recettore neonatale per l'Fc ed recettori attivatori ed inibitori per l'Fc delle IgG.

Il legame delle IgG a componenti potenzialmente dannosi del Complemento (**C3a, C3b, C4b, and C5a**) blocca la deposizione di questi frammenti sui tessuti bersaglio, prevenendo il danno tissutale dovuto alla distruzione cellulare che aggrava l'infiammazione.

Un aumentato legame del Complemento è stato osservato in malattie quali la dermatomiosite, la malattia di Kawasaki, l'anemia emolitica autoimmune, la sindrome di Guillain-Barré e la miastenia grave. **Dopo trattamento con IVIG l'uptake del Complemento si riduce.**



Funzioni delle immunoglobuline IgG: alte dosi *vs* basse dosi

Il **picco sierico** di IgG raggiunto nei pazienti in terapia sostitutiva è di circa 12–14 mg/ml, mentre quello raggiunto nei pazienti in terapia immunomodulante è di 25–35 mg/ml.

L'**attività anti-infiammatoria** viene indotta da **immunoglobuline somministrate ad alte dosi**.

Anche se:

Soppressione della differenziazione e maturazione delle DC (IVIg **ad alte dosi**);
stimolazione della maturazione delle DC (IVIg **a basse dosi**)

IVIg 'replacement therapy' nelle immunodeficienze primitive non è una mera terapia sostitutiva con trasferimento passivo di anticorpi; ha anche un ruolo attivo nel regolare le risposte auto-immuni and anti-infiammatorie, modulando la funzione di linfociti B

La somministrazione di immunoglobuline induce molteplici effetti su diverse funzioni del sistema immunitario

La ricerca sugli effetti biologici deve essere ampliata ulteriormente. I risultati dovranno guidare le scelte terapeutiche future

La terapia deve essere individualizzata

Le immunoglobuline non possono essere considerate un farmaco generico



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

March 2016

EMA/CHMP/BPWP/94038/2007

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)

Secondary Immune Deficiencies (SIDs) & Intravenous/Subcutaneous IgG (IVIg/SCIG)

Members of the 'SID Wording' Drafting Team

- Helen Chapel, Oxford, UK
- Martha Eibl, Vienna, Austria
- Isabella Quinti, Rome, Italy
- Siraj Misbah, Oxford, UK
- Hans-Hartmut Peter, Freiburg i.Br., Germany
- Carrock Sewell, Lincoln, UK
- Peter Späth, Berne, Switzerland

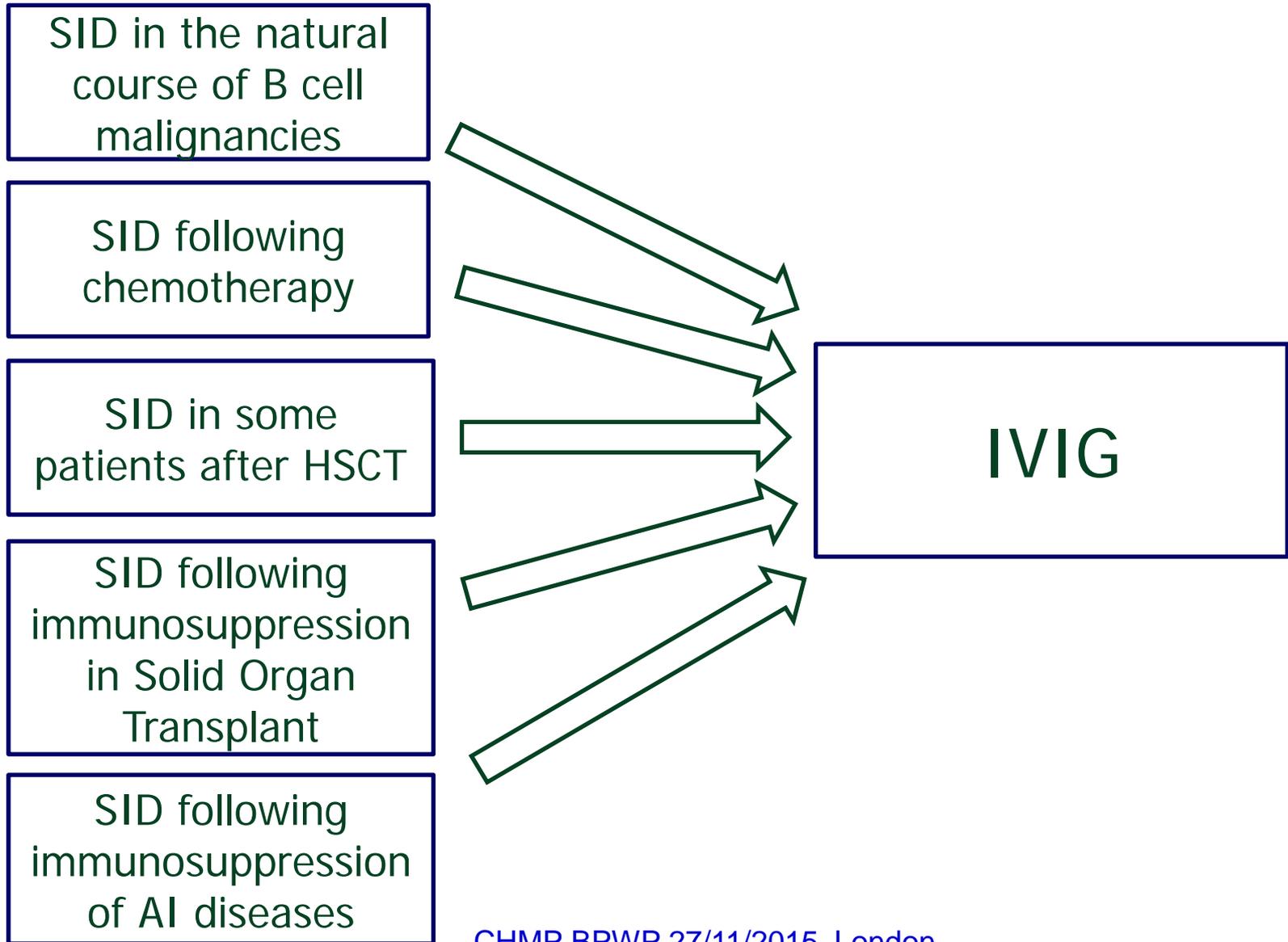
- Advice/Guidance of Authority Bodies' standpoints: Jacqueline Kerr, Langen, Germany

- Pazienti affetti da malattie linfoproliferative dei linfociti B e delle plasmacellule soffrono di infezioni gravi e recidivanti potenzialmente fatali (fino al 50% dei decessi nella LLC). Studi clinici randomizzati effettuati negli anni 80'-90' hanno consentito di includere LLC e MM nel core SPC.
- Negli anni i trattamenti ed il trapianto hanno modificato il decorso clinico e la prognosi
- L'immunodeficienza secondaria ad HIV in pazienti pediatrici è stata evidenziata prevalentemente in epoca pre-HAART.
- Immunodeficienza secondaria si osserva anche in neoplasie non-B, nelle malattie autoimmuni sistemiche, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi sottoposti ad intensivi cicli chemioterapici ed immunosoppressivi (anti-metaboliti, alchilanti,, Jak-Stat-Kinase-Inhibitors e monoclonali che hanno come bersaglio i linfociti B.

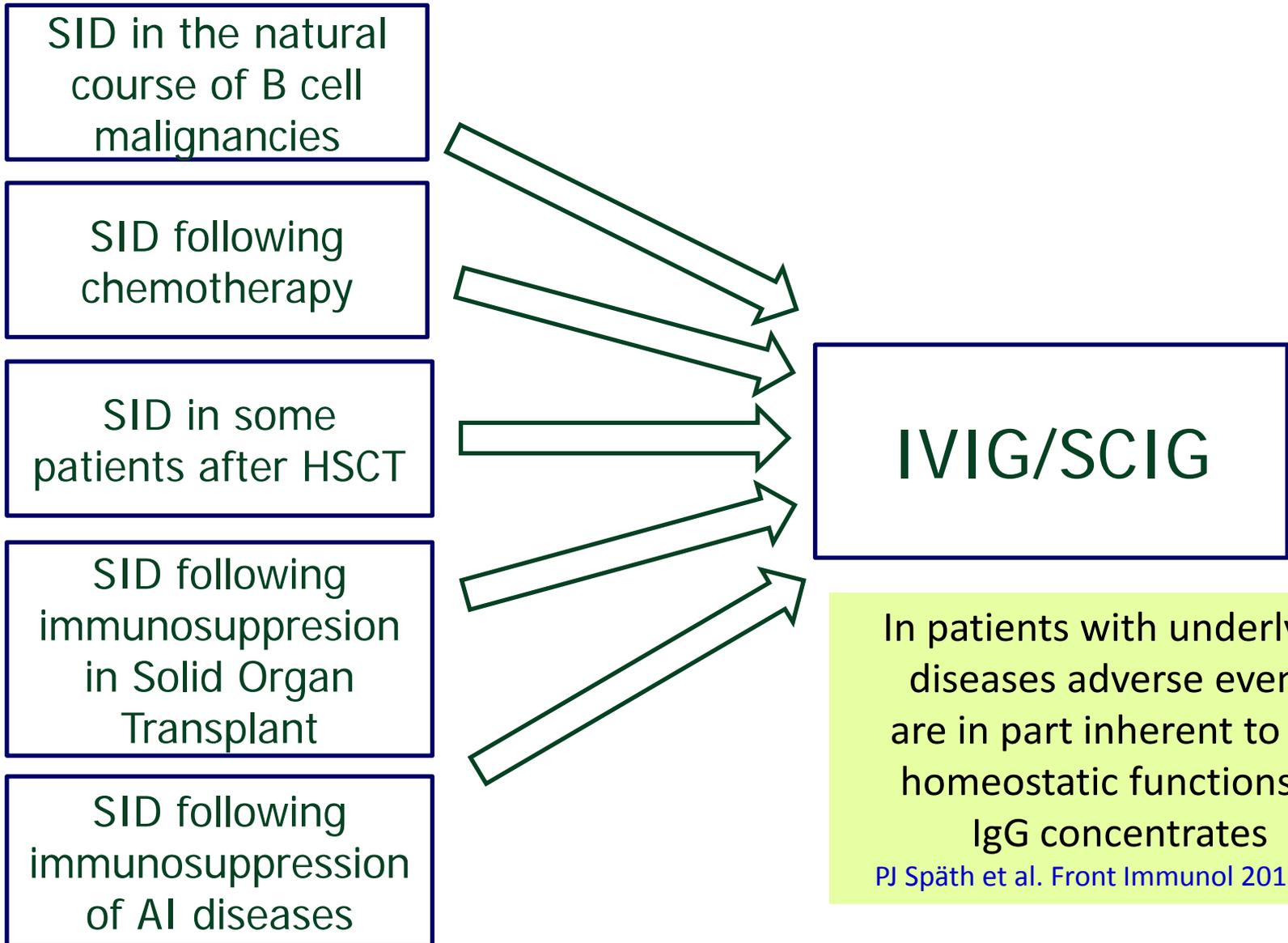
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259107/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843719/>

All SID Roads Lead to IVIG



How About Adverse Events?



“Proven Specific Antibody Failure (*PSAF*)” - The way to individualized patient care in SID and a modern SPC wording

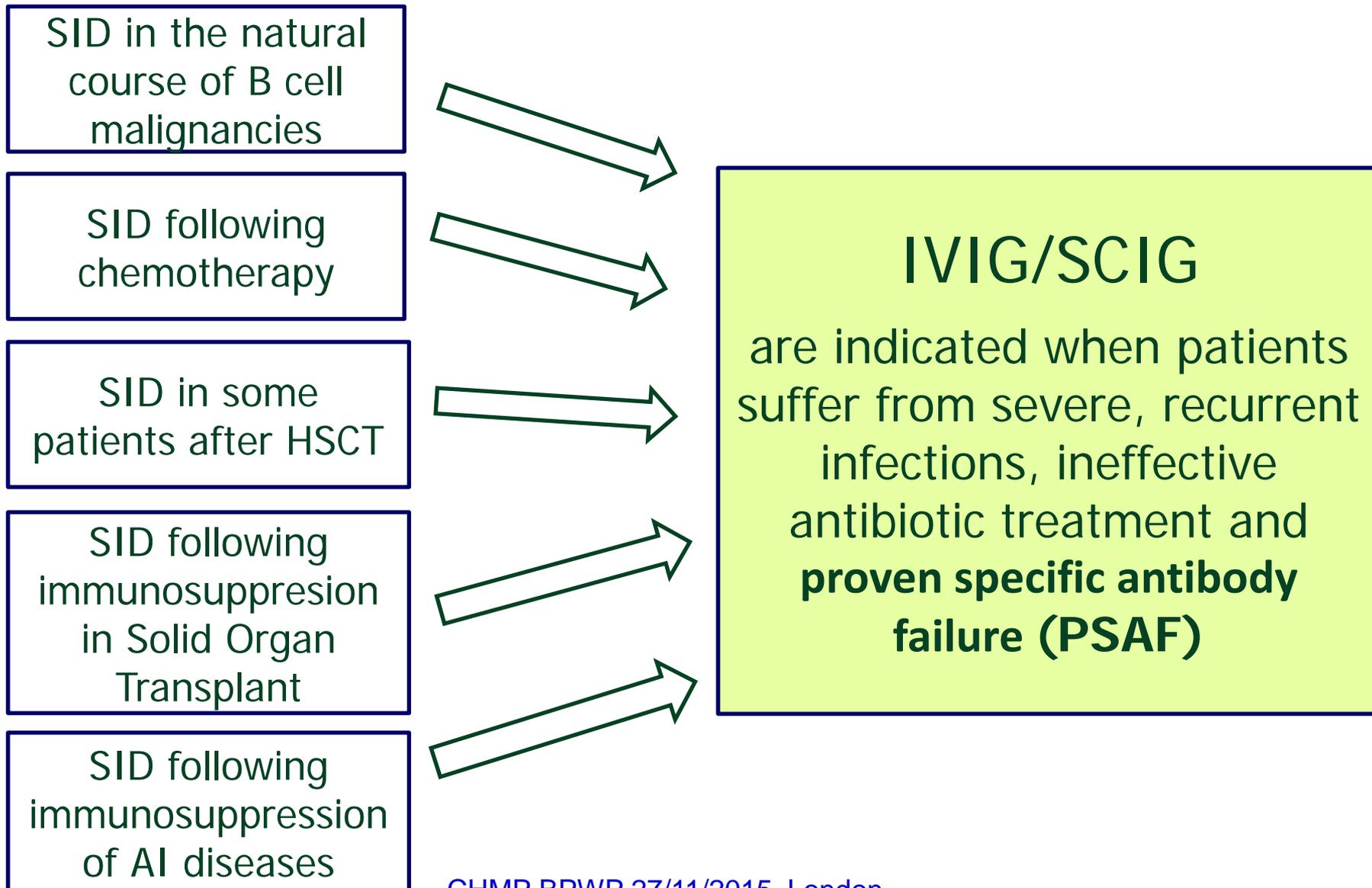
I pazienti con immunodeficienza secondaria non devono ricevere trattamento profilattico con SID con **IVIG/SCIG in modo generalizzato ma solo se:**

Hanno una aumentata frequenza e gravità di infezioni batteriche e virali e hanno una dimostrata incapacità di produrre anticorpi IgG in risposta ad antigeni polisaccaridici di pneumococco e ad antigeni proteici vaccinali.

Qualora l'immunizzazione non sia effettuabile (nel caso di infezioni potenzialmente fatali) possono essere usati come markers surrogati al fine di iniziare il trattamento:

- livelli sierici: IgG <5g/L, IgA <0.9g/L
- assenti e bassi titoli anticorpali post-infezione

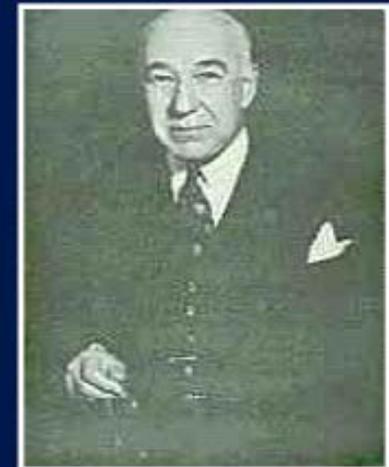
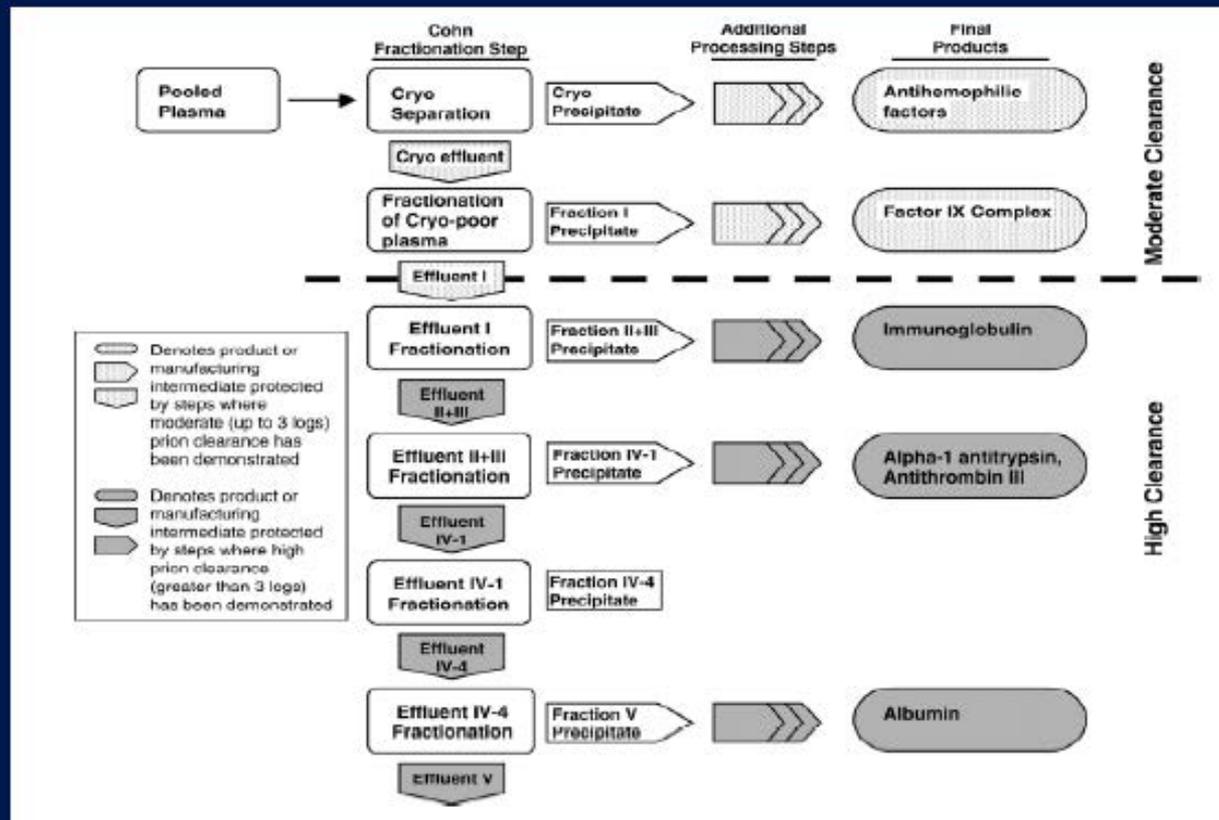
Unifying concept of a new wording for SID in the core SPC



Potentially SID inducing novel anti-B cell biologicals

- Monoclonal antibodies targeting directly or indirectly B-cell subpopulations
 - CD20
 - Bispecific T cell engager (BITEs) CD3-CD19
 - CD20-immunotoxins (Tixetan-90Yttrium)
 - CD22
 - CD22-Immunotoxins (Ozogamicin, Passudotox)
 - BAFF
 - CD52, CD25, CD154 (CD40L)
 - IL-6R α
 - FcRn
 - ...others
- Fusion peptides (BAFF, TACI)
- Chimeric antigen receptor (CD19-CAR) transduced T cells (CTL019)

Cold Ethanol Fractionation





Manufacture of immunoglobulin products for patients with primary antibody deficiencies – the effect of processing conditions on product safety and efficacy

Albert Farugia^{1,2,3*} and Isabella Quinti⁴

Cohn like

Precipitate
I

Precipitate
II+III

Precipitate
III

Cohn II

≥ 2.5 g / L

Modern

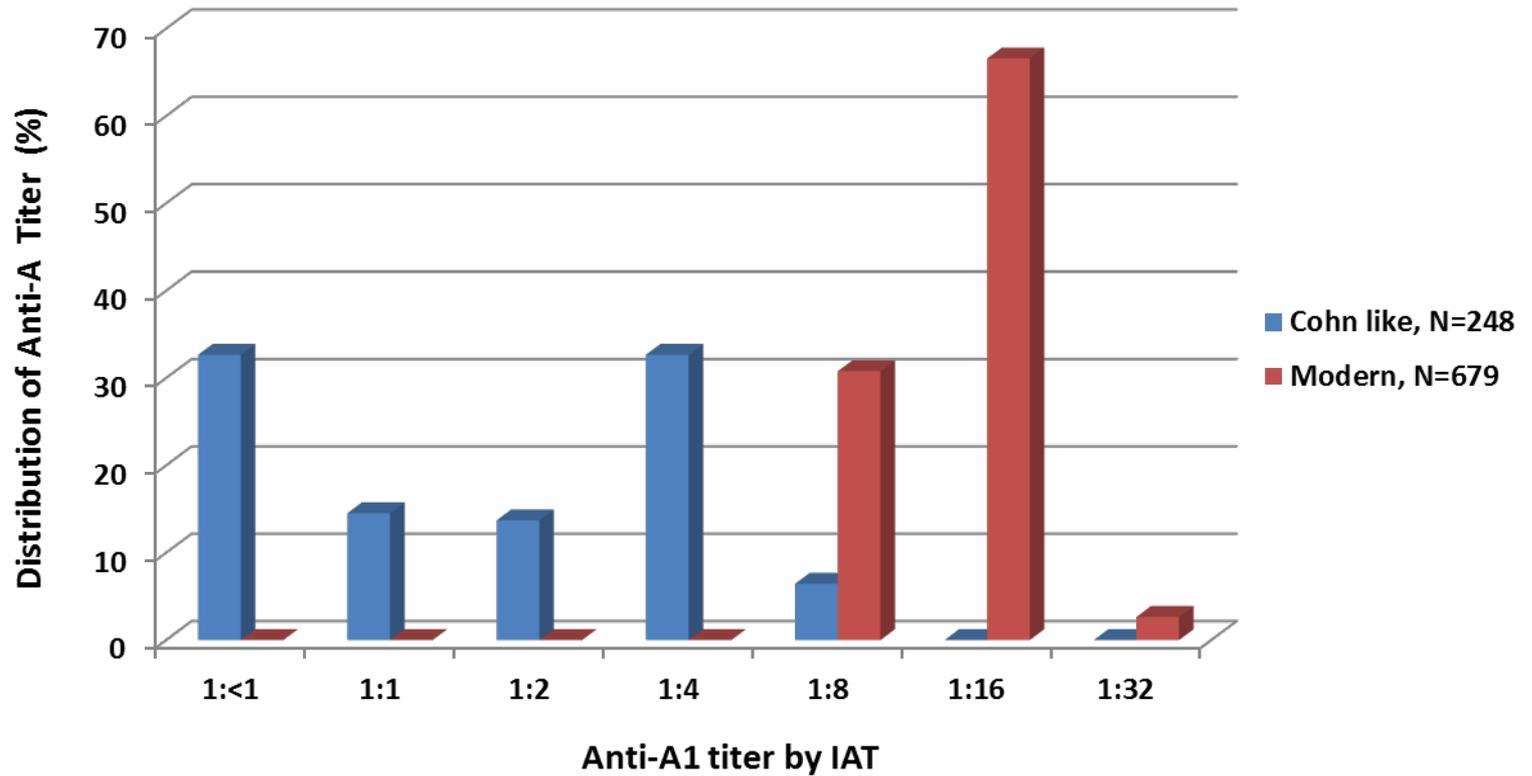
Precipitate
I+II+III

Octanoic Acid
Fractionation

Chromatogra
phy

≥ 3.5 g / L

Anti-A in Cohn like versus Modern Processes



- Cohn like processes have ≥ 2 titer step reduction capacity

ORIGINAL ARTICLE

Hemolysis in patients with antibody deficiencies on immunoglobulin replacement treatment

Isabella Quinti,^{1} Federica Pulvirenti,^{1*} Cinzia Milito,¹ Guido Granata,¹ Gianluca Giovannetti,² Fabiola La Marra,¹ Anna M. Pesce,¹ Albert Farrugia,^{3,4,5} Serelina Coluzzi,² and Gabriella Girelli²*

- Post-Immunoglobulin haemolysis can occur in PAD patients receiving Ig at replacement dosages.
- Polyvalent Ig preparations can contain multiple clinically significant antibodies that could have unexpected haemolytic consequences, as anti-C and anti-c
- Mild haemolytic reactions can be easily missed and the true incidence of such reactions is difficult to document without careful clinical and laboratory follow-up.
- In terms of safety the issue of acute and chronic haemolysis in long term recipients of immunoglobulin treatment administered at replacement dosages should be more widely recognized
- The effects of the recent changes in the immunoglobulin production and schedules of administration should be assessed in studies of drug surveillance

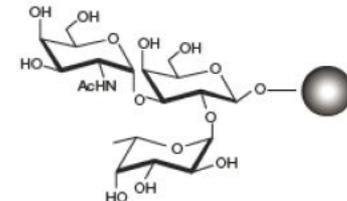
Measures to reduce the Anti-A and Anti-B titers

1. Screening of Plasma Donors (Anti-A)

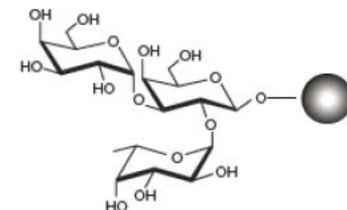
-5% of donors were identified as 'high titer' and their plasma screened out

2. Introduction of an immunoaffinity chromatography (IAC) step

**Blood group A
trisaccharide**



**Blood group B
trisaccharide**



Reference: Siani *et al.* (2014) *Biologics in Therapy*

Grazie per l'attenzione



Thanks to:

European Commission

Agenzia
Italiana del Farmaco

Jeffrey Modell
Foundation

Centre for Primary Immunodeficiencies Sapienza Università di Roma

isabella.quinti@uniroma1.it

Tel +39-06-49972007