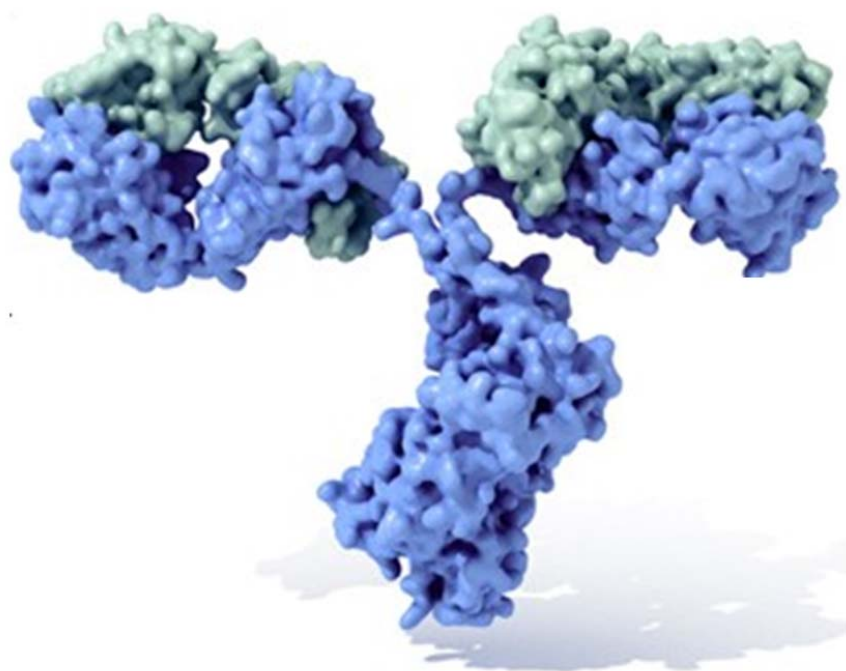


SICUREZZA ED EFFICACIA DELLE TERAPIE CON IMMUNOGLOBULINE



GUIDA PER UTENTI, ESPERTI E FINANZIATORI

ALBERT FARRUGIA





RINGRAZIAMENTI

Si desiderano ringraziare Mary Gustafson, Mary Clare Kimber e Michelle Mason della “Plasma Protein Therapeutics Association” per l’aiuto nella fase di revisione e correzione di quest’opera.

Le opinioni espresse in questa guida appartengono all’autore e non devono perciò essere attribuite ad alcuna organizzazione.

Traduzione: Susanna Gazziero, Bianca Piantanida Pizzera

INDICE

SEZIONE I:	Terapie con immunoglobuline (IG) contro le immunodeficienze (ID)	Pag. 6
SEZIONE II:	Licenze, regolamentazione e controllo delle terapie con IG in Europa e Nord America	Pag. 31
SEZIONE III:	Concessione di licenze, regolamentazione e procedure di controllo in Paesi privi di Sistemi Regolatori Affermati	Pag. 38
SEZIONE IV:	Valutazione dei prodotti a base di IG	Pag. 43
SEZIONE V:	Conclusioni	Pag. 51
 APPENDICI		
	Appendice A: Farmaci a base di IG disponibili sul mercato mondiale	Pag. 52
	Appendice B: Modello di questionario per la valutazione di un prodotto	Pag. 53
	Appendice C: Glossario	Pag. 61
	Appendice D: Bibliografia di reviews specifiche sulle IG e documenti regolatori di particolare interesse	Pag. 65

INTRODUZIONE

In un Servizio Sanitario Nazionale, la selezione delle terapie con immunoglobuline (IG) per disturbi da immunodeficienza (ID) non è un'operazione semplice. Nei paesi con buone risorse, gli enti regolatori prendono decisioni chiave circa la qualità e la sicurezza di queste terapie. Tali enti, tra cui anche la U.S. Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA), si occupano della valutazione dei prodotti per l'assegnazione delle licenze di marketing. Tuttavia, la selezione di terapie con IG per le immunodeficienze può avvenire anche in paesi che dispongono di meno risorse. Per fare ciò, le autorità regolatorie nazionali devono comprendere ed applicare dei principi ben consolidati. Questa guida presenta tali principi alle autorità regolatorie nazionali e a tutti coloro i quali si occupino della selezione di terapie con IG per le immunodeficienze all'interno dei rispettivi Servizi Sanitari Nazionali. Sebbene questa guida sia stata scritta in riferimento alle terapie con IG, molti dei principi in essa descritti si applicano a tutti i plasmaderivati.

Se tutti i processi produttivi sono ben gestiti, le terapie con IG sono sicure quanto la maggior parte degli altri prodotti farmaceutici, ma la loro garanzia di sicurezza è particolarmente importante. La Sezione I di questa guida descrive sia i fattori che intervengono nella loro produzione sia quelli che contribuiscono a garantirne sicurezza ed efficacia, con particolare attenzione ai provvedimenti atti ad assicurare l'assenza di agenti patogeni. I sistemi regolatori che si occupano delle licenze e che regolano e controllano i farmaci, sono ben affermati in Europa e Nord America. Questi sistemi, richiamati e commentati nella Sezione II, possono aiutare altri paesi a crearne di propri, anche se, per la loro complessità, potrebbero non risultare sempre adeguati. La Sezione III fornisce alle autorità regolatorie nazionali prive di sistemi regolatori affermati alcune linee guida per garantire la qualità e la sicurezza delle terapie con IG. In particolare, la sezione analizza l'impiego dei distributori per i prodotti importati e il ruolo del prodotto finale testato dalle autorità regolatorie nazionali. Sulla base dei principi contenuti nelle Sezioni dalla I alla III, la Sezione IV offre un modello per la valutazione delle terapie con IG da parte delle autorità regolatorie nazionali nei paesi in cui manca un sistema regolatore affermato.

In particolare, la sezione illustra i requisiti base per determinate terapie e porta esempi di programmi per la valutazione delle stesse. Le appendici includono materiali per guidare



le autorità regolatorie nazionali nella valutazione delle terapie. Nell'**Appendice A** si trova un link ad un database completo sulle terapie con IG, costruito raccogliendo i dati di paese in paese. L'**Appendice B** è un esempio di questionario per la valutazione di un prodotto e mostra quali sono le informazioni necessarie alla valutazione della qualità e della sicurezza delle terapie. I produttori dovrebbero completare il questionario prima d'iniziare qualsiasi altro tipo di valutazione sulla terapia. Gli acronimi e il linguaggio utilizzati dalle autorità regolatorie nazionali, spesso non sono facilmente comprensibili. L'**Appendice C** consiste in un glossario che definisce i procedimenti seguiti nelle fasi di produzione e controllo delle terapie con IG. L'**Appendice D** comprende una bibliografia di importanti documenti regolatori e utili pubblicazioni riguardanti le terapie con IG.

SEZIONE I

TERAPIE CON IMMUNOGLOBULINE (IG) CONTRO LE IMMUNODEFICIENZE (ID)

Introduzione generale

Premessa sulle terapie con IG contro le immunodeficienze

Le persone che presentano determinate forme di immunodeficienze primarie o secondarie hanno livelli di immunoglobuline molto bassi o nulli, risultando così altamente a rischio d'infezioni che, se non prevenute o immediatamente curate, possono portare a malattie croniche gravi. Le deficienze che coinvolgono i linfociti B sono caratterizzate da livelli bassi o nulli di anticorpi. L'identificazione della globulina, come la componente del plasma con più anticorpi e lo sviluppo della tecnologia di frazionamento di Edwin Cohn del 1940, hanno permesso di isolare le frazioni di proteine nelle quali è presente una più alta concentrazione di anticorpi.

I primi preparati a base di IG avevano una concentrazione di circa il 15% e potevano essere somministrati per via intramuscolare (IMIG). I preparati venivano utilizzati anche per curare o prevenire infezioni in individui altrimenti sani. Si riconobbe che, rispetto all'IMIG, con la somministrazione per endovena (IVIG) la concentrazione di anticorpi poteva crescere più rapidamente. Ciò richiese nuove tecnologie per rimuovere dai preparati IVIG le sostanze che causavano reazioni avverse.

Il primo paziente affetto da immunodeficienza primaria che venne descritto soffriva di agammaglobulinemia e venne curato con una preparazione somministratagli per via sottocutanea. Nonostante passassero i controlli di sterilità, spesso questi primi preparati provocavano delle reazioni dovute a contaminazioni batteriche. La somministrazione IMIG diventò e rimase per molti anni la tecnica più all'avanguardia. Le reazioni che accompagnavano la somministrazione IVIG erano particolarmente forti e talvolta potevano mettere a rischio la vita dei pazienti affetti da immunodeficienze primarie. Tuttavia, la quantità di anticorpi che poteva essere

fornita per via intramuscolare era limitata e i pazienti continuavano a subire infezioni e danni cronici ai polmoni.

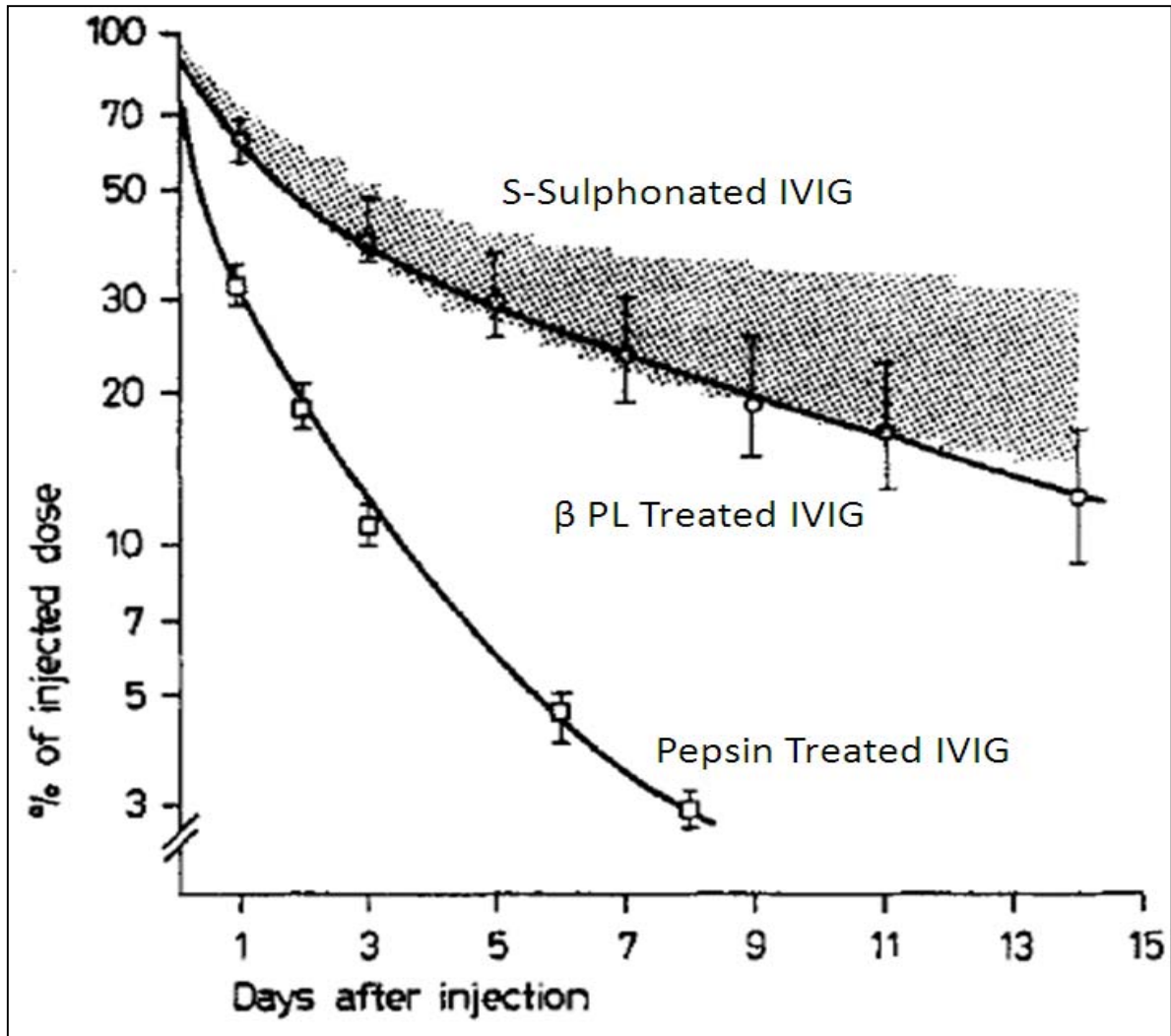


Figura 1. Emivita delle IVIG trattate per rimuovere gli aggregati. Questi primi preparati furono modificati in modo tale da ridurre la loro emivita all'interno dell'organismo dopo l'infusione.

Studiando queste reazioni, si scoprì che i concentrati di IG preparati tramite il frazionamento alcolico del plasma, includevano aggregati di

immunoglobuline G (IgG) nel prodotto finale. I primi studi sulla rimozione degli aggregati, mostravano che le infezioni acute e croniche in pazienti trattati per via endovenosa erano decisamente inferiori. Ciò spronò le aziende di frazionamento ad introdurre modifiche nei loro schemi di produzione in modo da ridurre al minimo la formazione di aggregati di IgG in questa fase. Questo risultato venne raggiunto inizialmente tramite i processi chimici che riducevano l'efficienza e/o la sopravvivenza delle IgG nel corpo (**Figura 1**).

Col tempo è stata sviluppata l'attuale generazione di prodotti IVIG fino a raggiungere efficienza e proprietà biologiche eccellenti. La capacità di fornire grandi quantità di IgG per via endovenosa ha fatto sì che i prodotti a base di IG venissero utilizzati per modulare il sistema immunitario in varie condizioni neurologiche, ematologiche ed infiammatorie. Ciò ha contribuito a rendere le IVIG, a tutt'oggi, la terapia con proteine del plasma più importante dal punto di vista economico. È interessante notare come l'evoluzione della terapia per la reintegrazione di immunoglobuline, alla fine sia tornata alle tecniche iniziali, vale a dire alla somministrazione sottocutanea (SCIG) di nuovi preparati di immunoglobuline aventi la capacità di garantire livelli costanti di IgG, con effetti collaterali minimi e la possibilità di somministrazione domiciliare

Obiettivi di questa sezione

La disponibilità di soluzioni concentrate di IgG in una certa quantità di formulazioni ha permesso ai pazienti affetti da immunodeficienze di avere una vita migliore e più prolungata (**Figura 2**). La garanzia di sicurezza, qualità ed efficacia di questi prodotti è quindi importante per i pazienti, i medici, le autorità regolatorie dei vari stati e i finanziatori di queste terapie. Anche se questa garanzia viene data per scontata per i prodotti distribuiti sotto il controllo delle autorità regolatorie nazionali in Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda, talvolta i criteri utilizzati da queste autorità non sono chiari ai fruitori finali di questi prodotti.

Inoltre, sia i pazienti di paesi nei quali ci sono provvedimenti regolatori incompleti, sia le autorità regolatorie nazionali incaricate di fornire le terapie a questi paesi, potrebbero trarre beneficio dalla conoscenza dei principi che garantiscono sicurezza, qualità ed efficacia delle terapie con IgG.

Questa guida andrà, perciò, a delineare gli aspetti più importanti della produzione di terapie con IgG per quanto riguarda la garanzia di sicurezza, qualità ed efficacia, nella

speranza di migliorare così le conoscenze di tutti i fruitori finali di questi prodotti. Con questa guida, si vuole inoltre fornire un supporto agli organismi con potere decisionale in merito a questa tematica, così da assicurare che i prodotti acquistati per i pazienti affetti da immunodeficienze rispecchino i migliori standard.

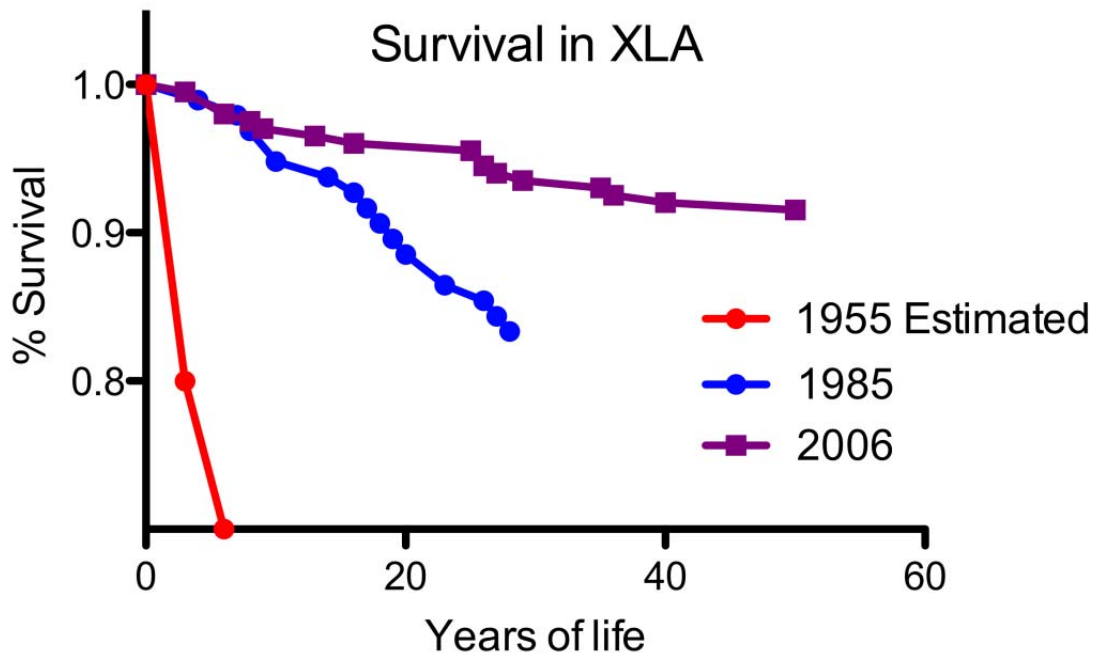


Figura 2. Sopravvivenza di pazienti affetti da agammaglobulinemia X-linked (XLA). La maggiore disponibilità di prodotti a base di IgG permette ai pazienti di vivere più a lungo.

(Fonte: Presentazione del Dottor Jordan Orange, PPTA Plasma Forum, Giugno 2010)

Prodotti a base di IgG – Produzione, sicurezza ed efficacia

I prodotti a base di IgG sono biologici

Le terapie medicinali si dividono in *farmaceutiche* e *biologiche*. In entrambi i casi è presente il principio *attivo* (AI), responsabile dell'azione terapeutica. Sono inoltre presenti *additivi* ed *eccipienti* che non hanno azione terapeutica, ma sono necessari

per favorire, ad esempio, la stabilità e la solubilità del principio attivo. Nelle terapie farmaceutiche, il principio attivo si ottiene per sintesi chimica, utilizzando componenti specifici, in modo da ottenere delle molecole generalmente piccole e ben caratterizzate; queste costituiscono la maggioranza dei farmaci utilizzati nella pratica medica.

Nelle terapie biologiche, il principio attivo ha origine da fonti biologiche (es. sangue, tessuti, colture di cellule, ecc). I principi attivi biologici vengono isolati tramite processi complessi che possono avere importanti effetti sulle proprietà del principio attivo stesso. Ad esempio, l'isolamento del fattore IX della coagulazione, utilizzato per curare l'emofilia B, può portare all'attivazione della molecola, rendendolo trombogenico e portando a gravi effetti collaterali [1].

L'albumina, isolata tramite determinate tecniche di frazionamento, può perdere la propria capacità di legare i farmaci [2]. Questi cambiamenti possono risultare a seguito di variazioni relativamente piccole nel processo di produzione. Per questa ragione, i farmaci biologici vengono difficilmente considerati *farmaci generici*. Ciò significa che il principio attivo creato tramite una tecnica di produzione non può essere considerato equivalente quanto a sicurezza ed efficacia allo stesso principio attivo generato con un'altra tecnica di produzione. Non soltanto il principio attivo, ma anche gli eccipienti e le impurità possono variare tra farmaci biologici dello stesso tipo prodotti però in posti differenti, portando così a diversi profili di sicurezza ed efficacia. Ad esempio, come risultato dei diversi livelli d'impurità [3], diversi prodotti a base di albumina sono associati a incidenze diverse di reazioni ipotensive avverse.

¹ Gray E, Tubbs J, Thomas S, Oates A, Boisclair M, Kembell-Cook G, Barrowcliffe TW. Measurement of activated factor IX in factor IX concentrates: correlation with in vivo thrombogenicity [Misurazioni del fattore attivato IX nei concentrati del fattore IX: correlazione con la trombogenicità in vivo]. *J Thromb Haemost* 1995; **73(4)**: 675-9

²Klammt S, Brinkmann B, Mitzner S, Munzert E, Loock J, Stange J, Emmrich J, Liebe S. Albumin binding capacity (AbiC) is reduced in commercially available human serum albumin preparations with stabilizers [La capacità legante dell'albumina (AbiC) si riduce nei preparati di albumina in commercio a seconda degli stabilizzanti utilizzati] (*A. Z Gastroenterol* 2001; **39 (Suppl 2)**: 24-7

³Che Y, Wilson FJ, Bertolini J, Schiff P, Maher DW. Impact of manufacturing improvements on clinical safety of albumin: Australian pharmacovigilance data for 1988-2005 [Impatto dei miglioramenti della produzione sulla sicurezza clinica dell'albumina: dati australiani di Farmacovigilanza dal 1988 al 2005]. *Crit Care Resusc* 2006; **8**: 334-8

Tutti i prodotti a base di IgG sono diversi

Tutto quanto illustrato finora riguardo ai farmaci biologici, emerge dalle terapie con IG prodotte per la cura delle immunodeficienze. Mentre tutti i prodotti a base di IgG approvati dalle maggiori autorità regolatorie nazionali sono sicuri ed efficaci, altri prodotti mostrano diversità riguardo la relativa efficacia su pazienti diversi e riguardo al profilo dei vari effetti collaterali. Ciò è risultato ancora più evidente nei prodotti della scorsa generazione, commercializzati da 5 a 10 anni fa. Molte di queste differenze derivavano dal diverso grado in cui le molecole di IgG venivano alterate a seguito delle misure introdotte per ridurre gli aggregati. L'uso di enzimi come la pepsina nella frammentazione delle IG ha portato alla riduzione della loro emivita. Sebbene questo punto sia stato risolto e questi prodotti non siano più disponibili sui mercati regolamentati, anche altri aspetti si sono dimostrati importanti. L'*insufficienza renale* è un effetto indesiderato raro nelle terapie con IgG, specialmente in pazienti con storia di disturbi renali. La maggioranza dei pazienti che ne soffre ha ricevuto una grande quantità di prodotti contenenti il saccarosio come eccipiente e non era affetta da immunodeficienze. Sono stati riportati casi di complicazioni cardiovascolari come la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, probabilmente associati alla rapida infusione di prodotti molto viscosi e concentrati. La **Figura 3** riassume gli effetti indesiderati delle terapie con IgG. Bisogna sottolineare che (1) questi effetti sono rari e (2) generalmente si verificano in pazienti a rischio in condizioni specifiche, come ad esempio il rischio di malattie renali o trombotiche. A fini terapeutici e per fare in modo che i medici siano in grado di scegliere la terapia più adatta, è importante conoscere le particolari caratteristiche di ogni preparazione, come ad esempio il tipo di eccipiente e la concentrazione proteica, in quanto potrebbero causare questi effetti collaterali in pazienti a rischio. Informazioni di questo tipo si possono trovare su www.ipopi.org.

Evento avverso	Esempi
Reazioni da infusione	<p>Non-anafilattiche: mal di testa, brividi, febbre bassa, rossore, dolori dorsali o addominali, nausea, mialgia, ipotensione. Associate al rilascio di TNF e PAF.</p> <p>Anafilattiche: rossore, gonfiore, dispnea, ipotensione, nausea, vomito, collasso vascolare e in rari casi la morte. Associate a deficit di IgA e degli anticorpi IgG o IgE anti IgA.</p>
Eventi vascolari	<p>Insufficienza cardiaca congestizia</p> <p>Eventi tromboembolici</p>
<p>Insufficienza renale: insufficienza renale oligurica con preparazioni ad alto contenuto di saccarosio. Alla biopsia, le cellule epiteliali tubulari renali sono gonfie e contengono vacuoli.</p> <p>Meningite asettica.</p>	
Eventi ematologici	<p>Anemia emolitica</p> <p>Neutropenia</p>
Edema polmonare e danni acuti ai polmoni legati alle trasfusioni	
Infezioni	<p>Epatite C</p> <p>Parvovirus B19</p>
Rash cutaneo	
<p>PAF = fattore di aggregazione piastrinica</p> <p>TNF = fattore di necrosi tumorale</p>	

Figura 3. Eventi avversi a seguito della terapia con IgG

Aspetti relativi all'efficacia

È stato riportato che prodotti diversi a base di IgG hanno capacità variabili di produrre effetti terapeutici in determinate condizioni. Come si è già detto, alcune delle misure originarie utilizzate per eliminare gli aggregati dannosi hanno dato come risultato anche la riduzione della sopravvivenza delle IgG nell'organismo, portando quindi ad una minore capacità di proteggere dalle infezioni i pazienti affetti da immunodeficienze. Le generazioni più recenti di IgG di uno stesso produttore si sono dimostrate migliori per la

prevenzione di infezioni sino-polmonari nei pazienti affetti da immunodeficienza [4]. In pazienti a cui sono state somministrate IVIG per curare la porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) [5] e la Sindrome di Kawasaki [6], i prodotti ottenuti tramite tecnologie di produzione diverse hanno avuto diversi profili di efficacia.

Quindi, nella scelta dei prodotti a base di IgG più adatti alle particolari necessità del paziente, sia quest'ultimo che il medico devono prestare attenzione alle caratteristiche dei prodotti che possono influenzare la sicurezza e l'efficacia degli aspetti citati. Queste caratteristiche includono gli eccipienti, i livelli di aggregati, la frammentazione delle IgG, i metodi di inattivazione virale ed altre caratteristiche [7].

Sicurezza dai patogeni

Panoramica sulla sicurezza delle IG

La sicurezza dei plasmaderivati relativamente alla trasmissione di agenti infettivi per via ematica verrà discussa in maniera dettagliata successivamente. Ciò che segue ora, è una panoramica dell'aspetto legato alla sicurezza delle IG.

Come risultato dell'inevitabile esposizione ad agenti che potrebbero contaminare il pool di plasma di migliaia di donatori, i riceventi cronici di plasmaderivati corrono il

⁴ Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, Gewurz A, Korenblat P, Sussman G, Lemm G Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial [Confronto dell'efficacia IVIG-C, 10% caprilato/cromatografia e IVIG-SD, 10% come terapia sostitutiva nelle immunodeficienze primarie. Trial in doppio cieco, randomizzato.]. *Int Immunopharmacol* 2003; **3(9)**: 1325-33

⁵ Angiolillo, A.L. (2002), Comparison of Different IGIV Preparations in the Normalization of Platelet Counts in ITP [Confronto dei diversi preparati a base di IVIG nella normalizzazione del livello delle piastrine nell'ITP], Sessione presentata al 44° meeting annuale dell'American Society of Hematology, Philadelphia, PA

⁶ Tsai MH, Huang YC, Yen YH, Li CC, Chiu CH, Lin PY, Lin TY, Chang LY. Clinical Responses of Patients with Kawasaki Disease to Different Brands of Intravenous Immunoglobulin [Risposta clinica di pazienti con sindrome di Kawasaki a diverse immunoglobuline endovena]. *J Pediatrics* 2006; **148**: 38-43

⁷ Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance [Immunoglobuline G endovena: tendenze nei metodi di produzione, controllo di qualità e garanzia di qualità]. *Vox Sang* 2010; **98(1)**: 12-28

rischio d'infezione da patogeni a trasmissione per via ematica. Tale rischio dipenderà dalla misura in cui l'agente infettivo verrà trovato nel pool di plasma (la sua *diffusione* nella popolazione dei donatori), ma si potrà ridurre identificandolo tramite l'esecuzione di test sulle donazioni. In questo modo rimane però difficile la sua totale rimozione, in quanto le analisi hanno una sensibilità limitata e non sono sempre in grado di individuare un'infezione nella sua fase iniziale (*"periodo finestra"*).

L'esposizione al rischio dipenderà anche dalla frequenza del trattamento: maggiore è la frequenza e più alta sarà la probabilità d'infezione. Tutti questi fattori vengono analizzati da Lynch et al [8] e sono riassunti nello schema di **Figura 4**.

No of donors	No of independent infusions					
	1		10		100	
	Prevalence		Prevalence		Prevalence	
	1/500K	1/50K	1/500K	1/50K	1/500K	1/50K
60 K	11%	70%	70%	100%	100%	100%
25 K	5%	39%	39%	99%	99%	100%
10 K	2%	18%	18%	86%	86%	100%
2.5 K	0.5%	5%	5%	39%	39%	99%
0.6 K	0.1%	1%	1%	11%	11%	70%
0.1 K	0.02%	2%	0.2%	2%	2%	18%

Figura 4. Effetti della dimensione del pool, della diffusione della malattia e del dosaggio sul rischio d'infezione da parte di un agente non controllato.

È chiaro che chi riceve abitualmente IG si trova in una posizione ad alto rischio d'infezione, in quanto subisce frequenti infusioni di prodotti che, al fine di avere una

composizione anticorpale che li protegga dalla maggior parte delle infezioni, vengono creati da pool che contengono fino a 60.000 donazioni individuali [9]. A parte alcune rare eccezioni, finora i prodotti con IG sono risultati sicuri dal punto di vista della trasmissione di patogeni. I primi plasmaderivati ottenuti tramite frazionamento comprendevano albumina e fibrinogeno e hanno trasmesso l'epatite. Verso la fine degli anni '40 venne però trovato il modo di rendere sicura l'albumina mediante il riscaldamento e da allora non si sono più verificati casi di epatite. Il fibrinogeno, invece, era stato ritirato dal commercio per motivi di sicurezza, ma grazie al progresso tecnologico che ora permette di sottoporlo all'inattivazione virale, è stato reintrodotta. I prodotti sviluppati per curare l'emofilia sono stati considerati a rischio di trasmissione d'infezioni fino a metà degli anni '80, quando le procedure per l'inattivazione dei virus li resero sicuri. I prodotti a base di IG iniziarono ad essere utilizzati nella cura delle immunodeficienze negli anni '50 e quelli utilizzati nei primi vent'anni, somministrati sia per via intramuscolare che sottocutanea, non trasmisero le infezioni presenti nel plasma in quel periodo e che, invece, infettarono la comunità degli emofilici. Ora è noto che l'allontanamento (fortuito) dei patogeni dalla frazione IG terapeutica verso altre frazioni non interessate, avvenne soprattutto grazie al processo di frazionamento di Cohn. Per cui, nonostante la mancata procedura d'inattivazione virale in fase di produzione, questi prodotti risultarono comunque sicuri.

Con l'introduzione delle IVIG nel 1970, venne dimostrato che molti prodotti trasmettevano l'epatite C (HCV). Come già spiegato, al fine di rendere i prodotti a base di IG adeguati alla somministrazione endovenosa, vennero introdotte delle modifiche all'originale schema di frazionamento di Cohn, alcune delle quali potrebbero aver influito sulla capacità di allontanare i virus dal prodotto. Un consistente aumento dell'epatite C nel 1994 venne ricollegato alla rimozione degli anticorpi verso questo virus dai pool di plasma, come risultato dell'introduzione del test per l'anticorpo HCV nei donatori di sangue e plasma.

⁸ Lynch TJ, Weinstein MJ, Tankersley DL, Fratantoni JC, Finlayson JS. Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives [Considerazioni sulla dimensione del pool di plasma nella produzione di plasmaderivati]. *Transfusion* 1996; **36(9)**: 770-5

⁹ Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C; Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology [Utilizzo delle immunoglobuline endovena nei disturbi umani: considerazioni sui risultati da parte dei membri del

È stato dimostrato che i complessi di anticorpo e virus sono più facili da rimuovere attraverso il frazionamento e che la rimozione dell'anticorpo ha permesso ad alcuni virus di finire nella frazione terapeutica. Negli anni '90 vennero introdotte importanti fasi di inattivazione virale per la produzione di tutti i prodotti a base di IG; questo ha condotto all'attuale generazione di prodotti e al loro importante primato di sicurezza virale. È significativo notare come gli schemi di purificazione delle IG si siano dimostrati capaci di rimuovere i prioni dalla frazione IG terapeutica e come i prodotti IG ricavati da pool di plasma ottenuti da donatori in seguito deceduti per malattie legate ai prioni, non abbiano infettato i pazienti.

Sicurezza dai patogeni nei plasmaderivati

Poiché i prodotti per la cura dei pazienti con immunodeficienza hanno origine dal sangue umano, è molto importante garantire che questi prodotti siano sicuri e privi di infezioni da patogeni trasmissibili per via ematica. Grazie allo sviluppo di metodi di produzione sterili, la contaminazione batterica del plasma grezzo non è più un problema. Infatti, fino a poco tempo fa (vedi sotto, Prioni), la trasmissione per via ematica dei virus è stata il fulcro delle misure preventive. Sin dagli anni '80 produttori e agenzie governative hanno risposto alle problematiche relative alla trasmissione dei virus per via ematica attraverso lo sviluppo di una serie di misure complete per ridurre, se non eliminare, il rischio d'infezioni.

Queste misure si basano sui seguenti principi (**Figura 5**):

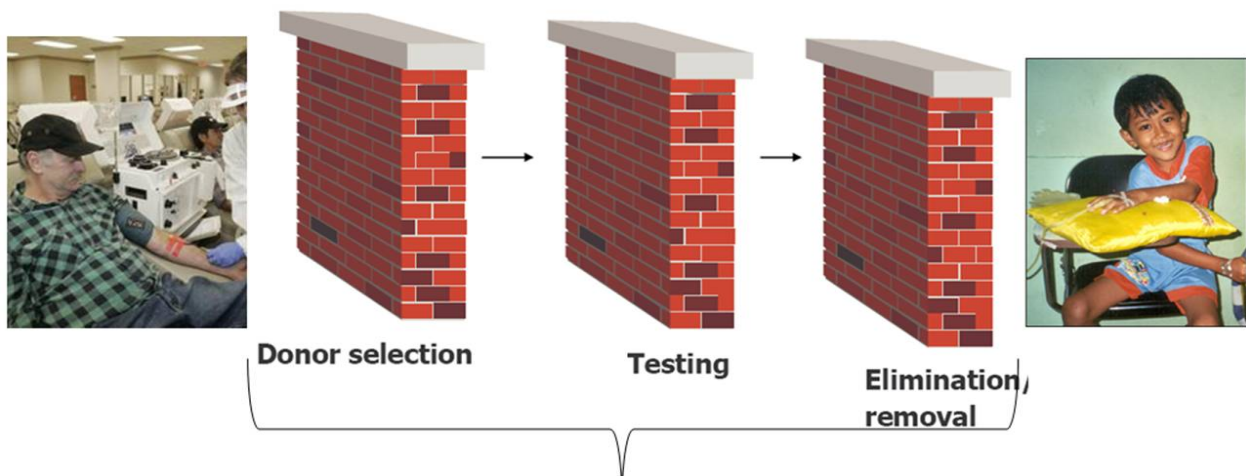


Figura 5. Da donatore a paziente – principi fondamentali per garantire la sicurezza delle terapie plasmatiche

- 1) selezione di donatori di sangue e plasma adeguati;
- 2) analisi del plasma grezzo mediante test di laboratorio;
- 3) eliminazione dei virus contaminanti durante il processo di produzione.

Di questi tre principi, quello dell'eliminazione dei virus durante il processo di produzione è il più importante. Nei prodotti come quelli per la cura dell'emofilia i virus continuavano ad essere trasmessi nonostante la selezione dei donatori e le varie procedure d'analisi. Ciò è spiegato dal fatto che le analisi non erano abbastanza sensibili da escludere tutte le donazioni infette, le quali hanno poi contaminato i grandi pool di plasma destinati alla produzione di questi prodotti. Tuttavia, quando nuovi virus irrupero nelle forniture di sangue prima che la conoscenza scientifica fosse così progredita da sviluppare metodi di selezione e di analisi, le procedure di inattivazione furono sufficienti a garantire che i pazienti non venissero infettati. Questo fu il caso del Virus del Nilo Occidentale (noto anche come West Nile Virus–WNV) che infettò i riceventi delle trasfusioni di sangue, ma non quelli dei plasmaderivati. Come si è detto nell'introduzione di questa sezione, i prodotti a base di IG sono generalmente esenti da trasmissioni virali grazie alla capacità fortuita di allontanare i virus dal prodotto terapeutico durante il processo di produzione. La trasmissione dell'epatite C in alcuni preparati è stata evitata grazie allo sviluppo di valide fasi di produzione dedicate all'inattivazione e rimozione degli agenti infettivi.

Questi principi vengono messi in pratica attraverso le seguenti misure:

- procedure di selezione che garantiscono l'esclusione di donatori con comportamenti/abitudini/stili di vita ad alto rischio;
- test sierologici obbligatori per HIV, epatite B (HBV) ed epatite C (HCV) su tutte le donazioni di plasma;
- inventory hold del plasma ed esclusione basata su informazioni post-donazione;
- Nucleic Acid Testing (NAT) di minipools per HCV-RNA ed in misura crescente per altri virus inclusi HIV, HBV, Parvovirus umano B19, l'epatite A (HAV) e l'esclusione di donazioni positive;
- analisi di campioni di pool di plasma all'inizio della produzione per l'individuazione di marker virali e materiale genomico virale;
- inserimento di una specifica e validata inattivazione virale e/o di fasi di rimozione all'interno del processo di produzione;
- completa tracciabilità del plasma dai donatori ai prodotti finiti.

Per individuare i marker virali ed il materiale genomico, alcune agenzie e alcuni produttori testano perfino i prodotti finiti. L'importanza di questo ulteriore controllo in funzione della sicurezza dei prodotti a base di IG verrà discussa dettagliatamente in seguito.

La combinazione di procedure adeguate per la selezione del donatore, lo screening con l'attuale generazione di test sierologici standard e, in particolare, l'inserimento di misure per inattivare o rimuovere i virus, ha fatto sì che i plasmaderivati ottenuti dal frazionamento fossero privi dei più gravi virus a trasmissione ematica come HIV, HBV e HCV. I plasmaderivati ottenuti dal frazionamento in base ai processi attuali e ai principi della buona pratica di produzione, sono tra i prodotti terapeutici oggi meno a rischio.

Donatori: selezione

Le procedure per la selezione dei donatori sono state definite per identificare ed escludere quelli potenzialmente affetti da virus trasmissibili con trasfusioni di sangue. Nei paesi sviluppati, le procedure per la selezione dei donatori sono molto complesse e sofisticate, tanto che le autorità competenti hanno deciso di includerle tra gli elementi di valutazione della sicurezza complessiva dei materiali utilizzati per produrre plasmaderivati.

I criteri di esclusione dei donatori seguiti dai diversi sistemi regolatori comprendono:

- storia d'infezioni a trasmissione ematica;
- uso di medicinali per via endovenosa (IV);
- rapporti sessuali ad alto rischio (rapporti tra uomini, prostituzione);
- aver ricevuto sangue, tessuti, ecc;
- comportamenti a rischio (tatuaggi, piercing, ecc.);
- procedure mediche, malattie comprovate, operazioni, ecc.

Come per tutte le misure descritte in questa guida, la capacità dei diversi paesi di applicarle può variare. Ogni ente regolatore deve valutare le necessità locali prima di autorizzare misure specifiche.

Donatori: screening

Le donazioni di sangue singole sono sottoposte ad un esame diagnostico per avere la sicurezza che i virus trasmissibili per via ematica non penetrino nel pool di plasma. Attualmente, lo screening è disponibile per HBV, HCV e HIV e tutte le donazioni di plasma devono essere testate contro questi tre virus.

I test per l'individuazione delle infezioni virali attraverso la risposta immunitaria del donatore sono limitati, in quanto c'è un "periodo finestra" prima che la risposta immunitaria del corpo generi il marker immunologico in quantità sufficiente. In questo periodo il donatore è infetto, ma l'infezione non è individuabile. Nelle infezioni da HBV, il marker sierologico individuato negli esami del sangue tradizionali è un antigene (HbsAg) associato al virus, non un indicatore di risposta immunitaria, ma il periodo finestra comunque esiste. Grazie allo screening NAT, il periodo di individuazione del genoma virale si è ridotto ed il genoma viene individuato nel sangue prima della positività dei marker immunologici. La recente introduzione del NAT ha ridotto il carico virale dei pool di plasma aumentando così il margine di sicurezza, laddove le procedure di riduzione virale venissero meno. Tuttavia è un processo molto costoso per cui, data comunque l'efficacia delle procedure di riduzione virale, non è richiesto obbligatoriamente.

Tabella 1: Screening dei donatori per i virus trasmissibili per via ematica

TEST	CONSIGLIATI	OBBLIGATORI
Anti-HIV	Sì	Sì
Anti-HCV	Sì	Sì
HbsAg (HBV)	Sì	Sì
HIV RNA ^[10] (NAT)	Sì	No
HCV RNA (NAT)	Sì	No
HBV DNA ^[10]	Sì	No
B19 DNA	Sì	No
HAV RNA	Sì	No

Plasma: qualità

I fattori che hanno un impatto sulla sicurezza e la qualità del plasma comprendono:

- 1) fattori riguardanti la gestione del plasma come la separazione, la conservazione e il trasporto, fattori che dipendono anche dai metodi utilizzati per la raccolta del plasma (se ottenuto dalle donazioni di sangue intero o tramite *plasmaferesi*);
- 2) l'epidemiologia del donatore (infezioni virali, malattie da prioni);
- 3) selezione del donatore e procedure di analisi (NAT incluso) per ridurre il periodo finestra per le infezioni con virus differenti.

Tutti questi fattori incidono sulla sicurezza dei prodotti derivati dal frazionamento del plasma in riferimento agli agenti infettivi trasmissibili. Hanno effetti anche sulla resa e l'attività specifica dei prodotti.

¹⁰ DNA = Acido Desossiribonucleico; RNA = Acido Ribonucleico. Elementi essenziali del codice genetico.

Plasma: tipi

Il plasma ottenuto dalle donazioni di sangue intero è appunto un derivato del sangue donato nelle banche del sangue per le trasfusioni. Per la plasmaferesi esistono invece dei centri specifici di raccolta del plasma, molti dei quali, negli Stati Uniti e in Europa, sono di proprietà delle aziende di frazionamento. Una volta raccolto e lavorato seguendo i principi che portano ad escludere, inattivare o eliminare i virus capsulati (HIV, HCV e HBV), entrambi i tipi di plasma avranno lo stesso livello di sicurezza virale nei loro prodotti derivati.

In passato, prima dell'introduzione della regolamentazione nel settore del sangue, il plasma ottenuto da donatori remunerati e destinato al frazionamento era considerato uno dei maggiori rischi d'infezione virale rispetto a quello ottenuto da donatori volontari della popolazione generale. Oggi, negli avanzati sistemi per la raccolta e gestione del sangue del Nord America e in Europa, fortunatamente non è più così. Questo è il risultato di una severa sorveglianza regolatoria propria di queste zone e dell'introduzione di altrettanto severi standard industriali. L'inserimento dello screening NAT per il frazionamento del plasma in questi sistemi, ha ridotto ulteriormente il carico virale per HIV e HCV per tutti i tipi di donatori. ***Questo livello di sicurezza non vale necessariamente anche per le altre popolazioni di donatori; le autorità regolatorie nazionali dovranno valutare ogni fonte di plasma per le questioni relative alla sicurezza di cui si è discusso, che si tratti di donatori remunerati o meno.***

L'incorporamento delle fasi di riduzione virale, ha permesso di inattivare o rimuovere questo basso carico virale con pari efficacia per entrambi i tipi di plasma. Inoltre, l'introduzione di certe misure nell'industria del plasma (sostenuta per lo più da donatori remunerati), come l'inventario hold e la catalogazione dei donatori, hanno reso questo plasma, in termini di sicurezza come materia prima, più sicuro rispetto al plasma ottenuto dalle donazioni di sangue intero, per il quale invece non è possibile applicare molte di queste misure.

Le varie fonti di plasma devono essere valutate individualmente ed analizzate in base all'insieme delle misure di sicurezza illustrate in questa guida. È noto che per alcune popolazioni che donano per plasmaferesi, in particolare nei paesi in via di sviluppo, il rischio proveniente dai donatori remunerati è alto e potrebbe essere più alto rispetto a

quello dei donatori volontari non remunerati, sebbene siano pochi i dati che lo dimostrano. In sostanza, le autorità regolatorie nazionali devono valutare ogni donazione di plasma nello specifico.

Inventory hold

L'inventory hold consiste nel deposito e conservazione del plasma (congelato) prima della sua lavorazione ed è una pratica molto utile in quanto, attraverso l'esecuzione di ulteriori test, ne aumenta ulteriormente la sicurezza. Non è una pratica obbligatoria per il plasma prodotto dalle autorità regolatorie nazionali, ma fa parte degli standard industriali richiesti dalla Plasma Protein Therapeutic Association (PPTA). Questa misura generalmente è applicabile solo alle donazioni ottenute per plasmaferesi, poiché i componenti freschi ottenuti dal sangue intero così come il plasma da esso derivante, corrono il rischio di deteriorarsi facilmente durante questa fase. Ciò nonostante, l'inventory hold viene utilizzato anche da alcuni centri che producono plasma dal sangue intero destinato alle trasfusioni. Chi dona per aferesi può farlo più frequentemente, il che sta a significare che ci può essere un maggior numero di donazioni durante il periodo finestra potenzialmente infettivo; per questo motivo è importante qualificare il donatore attraverso vari test (es. NAT o altri test) eseguiti dopo la finestra sierologica. Le caratteristiche particolari dell'inventory hold variano in base alle organizzazioni che se ne occupano. Questa tecnica è più efficace se le donazioni che non sono state ri-testate non vengono utilizzate, sia che il donatore si ripresenti, sia che non lo faccia. Poiché non è sempre così, le caratteristiche specifiche dell'archivio dei fornitori di plasma vanno tenute in considerazione nella valutazione dei relativi meriti riguardo la sicurezza dei donatori, sia remunerati che non remunerati.

Garanzia di sicurezza della materia prima

Le procedure per la selezione dei donatori che escludono quelli ad alto rischio, insieme allo screening sierologico delle donazioni di plasma, costituiscono le basi della garanzia di sicurezza della materia prima destinata al processo di frazionamento. La sicurezza della materia prima può essere garantita solo da chi esegue il frazionamento, attraverso la collaborazione di fornitori che a loro volta escludano i donatori ad alto rischio e che si avvalgano di test di buona qualità per lo screening virale. Ulteriori indicazioni su come le autorità regolatorie nazionali possono avere certezze riguardo alla sicurezza della materia prima utilizzata per gli emoderivati, verranno fornite nelle Sezioni II, III e IV.

Alcune aziende di frazionamento, infatti, potrebbero rifornirsi di plasma acquistandolo sul mercato libero o sul cosiddetto mercato “spot”, piuttosto che raccogliendolo nei propri centri o da centri che applicano i loro stessi standard. ***L'utilizzo di questo plasma “spot” non ha gli stessi livelli di sicurezza e non è soggetto agli stessi controlli regolatori delle forniture di plasma dei centri accreditati. Conseguentemente, le autorità regolatorie nazionali non dovrebbero prendere in considerazione l'utilizzo dei prodotti derivati da questo tipo di plasma.***

Virus: processi di riduzione virale

I processi per la riduzione virale sono di due tipi: l'inattivazione (distruzione virale) e la rimozione dei virus attraverso la purificazione delle proteine. Le procedure per l'eliminazione virale nelle fasi di produzione sono essenziali, sebbene la fortuita capacità di distruggere i virus del sistema di frazionamento di Cohn avesse già dato un grande contributo alla sicurezza dei prodotti per le terapie con immunoglobuline prima ancora che fossero disponibili degli specifici processi. Tutti gli “anelli della catena” finora descritti in questa guida, vengono presentati come dei requisiti necessari alla sicurezza dei prodotti, ma anche i processi di produzione possono avere un ruolo significativo. Ad esempio, le terapie con le immunoglobuline non hanno trasmesso l'HIV, nonostante questo virus fosse sicuramente presente prima che venisse introdotta l'attuale sierologia e il NAT test; ciò è stato possibile grazie alla capacità dei processi di produzione di eliminare il virus dalla frazione terapeutica. Al contrario, l'introduzione dei test per il virus HCV, ha comportato la presenza di alcuni virus liberi all'interno della frazione terapeutica di alcuni prodotti. Questo è avvenuto a causa dell'eliminazione della formazione di immunocomplessi con anticorpi HCV e ha portato alla trasmissione di HCV attraverso questi prodotti a base di IG, che non erano protetti da adeguate fasi di inattivazione virale. Le autorità regolatorie nazionali incaricate di valutare quali siano le misure essenziali per garantire prodotti sicuri – al contrario di quelle non indispensabili ai fini della sicurezza – hanno bisogno di tenere in considerazione le caratteristiche dei plasmaderivati, come i prodotti a base di IG, relativamente ai prodotti ospedalieri delle maggiori banche del sangue. Ciò che risulta necessario per i prodotti destinati alle trasfusioni, non è necessariamente richiesto per i prodotti a base di IG, come nel caso, ad esempio, del test WNV. Di contro, anche le misure introdotte per la protezione di coloro che ricevono trasfusioni, non portano necessariamente benefici per chi riceve immunoglobuline.

Sebbene la selezione dei donatori e lo screening delle donazioni, insieme al NAT test (e l'inventary hold, se possibile), abbiano significativamente ridotto il rischio che virus a trasmissione ematica entrino nel pool di frazionamento, bisogna tenere presente che alcuni pool di plasma destinati al frazionamento possono contenere livelli di virus in grado di trasmettere infezioni. L'inserimento nel processo di frazionamento di una o più fasi atte ad inattivare e/o rimuovere determinati virus, porta come risultato a plasmaderivati privi del rischio d'infezione da parte di questi virus. Tuttavia, gli attuali processi di inattivazione e rimozione sono meno efficienti per i virus non capsulati (come HAV e B19) e per i virus e gli agenti infettivi "sconosciuti". I prodotti a base di IG, contenendo alti livelli di anticorpi contro i virus presenti nella popolazione normale come HAV e B19, sono generalmente sicuri e, di fatto, utili dal punto di vista terapeutico per la cura di queste infezioni. I virus emergenti e altri agenti sconosciuti possono abbassare il livello di sicurezza; tuttavia, la comprovata capacità dei processi di frazionamento di eliminare gli agenti infettivi costituisce un fattore di sicurezza significativo.

Esiste una grande varietà di metodi per la riduzione virale nei prodotti a base di IG. I loro vantaggi e i loro limiti sono descritti nella **Tabella 2**.

Tabella 2: Vantaggi e altri aspetti che è bene considerare nella selezione dei trattamenti per la riduzione della carica virale dei prodotti IG

TRATTAMENTO	VANTAGGI	ASPETTI DA CONSIDERARE
Solvente detergente	<ul style="list-style-type: none"> • Estremamente efficace contro i virus capsulati, es. HIV, HCV, HBV; • apparecchiature relativamente semplici; • effetti non denaturanti sulle proteine; • alto recupero dell'attività funzionale delle proteine. 	<ul style="list-style-type: none"> • In fase di produzione c'è bisogno di uno step ulteriore per eliminare gli agenti del solvente detergente; • metodo bench mark per l'eliminazione dei virus capsulati, es. HIV, HCV, HBV; • inefficace contro i virus non capsulati, es. B19, HAV.
Pastorizzazione	<ul style="list-style-type: none"> • Potenziale inattivazione dei virus capsulati e virus senza capsula lipidica, HAV compreso; • apparecchiature relativamente semplici. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gli stabilizzatori di proteine potrebbero proteggere i virus; • non inattiva il B19.
Nanofiltrazione	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminazione dei virus basata su effetti di esclusione per dimensione; • eliminazione di tutti i maggiori virus, compresi HAV e B19; • possibile eliminazione dei prioni; • integrità dei filtri e comprovata capacità di rimozione dopo l'uso; • alto recupero dell'attività delle proteine; • effetti non denaturanti sulle proteine; • rischi di contaminazione a monte limitati se la filtrazione viene eseguita prima del riempimento asettico; • filtri disponibili in commercio; no royalties. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile alle condizioni applicate per la filtrazione.
Trattamenti con pH basso	<ul style="list-style-type: none"> • Introdotti nel processo o come incubazione finale prima della distribuzione del prodotto; • possibile combinazione con trattamenti enzimatici. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficaci solo contro alcuni tipi di virus; • da soli non possono essere considerati una totale garanzia di sicurezza; • utili in combinazione con altri step.

Adattato da: Ala F, Burnouf T, El Nagueh M. *Plasma Fractionation Programmes for Developing Countries [Programmi per il frazionamento del plasma per i paesi in via di sviluppo]*, WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series, No. 22, 1999; Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products; specific preventative strategies [Riduzione del rischio d'infezione dei plasmaderivati; strategie preventive specifiche]. *Blood Reviews* 2000; 14: 94-110

Rispetto ad errori di competenza o nella pianificazione del processo, è più facile che siano errori nei test o nelle procedure o la qualità critica dei sistemi a dare origine ad una quantità di prodotti con un maggiore rischio d'infezione. Si ritiene che la scarsa aderenza ai principi della buona pratica sia stata la causa di alcuni casi di trasmissione di HCV tramite prodotti IG negli anni '80 [11]. **Poiché l'eliminazione virale è molto importante per la sicurezza dei plasmaderivati, non sono contemplati errori nelle procedure, in quanto l'eliminazione virale dipende proprio da queste.** Un adeguato procedimento insieme ai principi della buona pratica di produzione (tracciabilità, segregazione delle fasi di produzione dei prodotti per evitare contaminazioni incrociate, training, documentazione, modifiche ai controlli e verbali di deviazione) sono il segreto per la produzione affidabile di plasmaderivati sicuri ed efficaci.

Virus non capsulati

Le attuali fasi di inattivazione e/o di rimozione risultano efficaci per i virus capsulati, ma meno efficaci per quelli non capsulati. Sebbene alcune fasi di eliminazione virale, soprattutto la nanofiltrazione, si siano dimostrate capaci, durante la fase di produzione, di offrire almeno una riduzione parziale del carico virale dato dai virus non capsulati, dovrebbero essere seguite anche altre strategie, come ad esempio la vaccinazione (per HAV, ad esempio) delle persone che ricevono concentrati di plasma per tutta la vita. Per i virus non capsulati noti, molti produttori hanno stabilito degli schemi che comprendono test limitati sui pool di plasma utilizzando il NAT. L'obiettivo di questi test non è tanto l'eliminazione assoluta del virus, bensì il livello massimo di contaminazione virale. In assenza di validi step per la riduzione virale all'interno del processo, questo probabilmente offre in generale il miglior approccio attualmente disponibile per ridurre il carico virale del pool di plasma e, quindi, per ridurre il potenziale rischio di trasmissione dei virus testati seguendo questa metodologia. Va sottolineato che gli unici virus non capsulati che finora hanno infettato i riceventi di plasmaderivati sono HAV e B19. Un report molto discusso ha argomentato la tesi favorevole alla trasmissione del B19 attraverso un prodotto a base di IG [12], ma l'alto contenuto degli anticorpi HAV e B19 nei prodotti a base di IG, così come il loro uso nella cura di queste infezioni, fa

¹¹ Ochs HD, Fisher SH, Virant FS, Lee ML, Kingdon HS, Wedgwood RJ. Non-A, Non-B hepatitis and intravenous immunoglobulin [Epatite non A, non B e le immunoglobuline endovena]. *Lancet* 1985; 404-5
¹² Hayakawa F, Imada K, Towatari M, Saito H. Life-threatening human parvovirus B19 infection transmitted by intravenous immune globulin Infezione a rischio di vita da parvovirus umano B19 trasmesso dalle immunoglobuline endovena]. *Br J Haematol* 2002; **118(4)**: 1187-9

protendere fortemente le opinioni a favore della sicurezza dei prodotti a base di IG piuttosto che sulla loro responsabilità nella trasmissione di questi virus.

Prioni e varianti del morbo di Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

I prioni sono proteine che si trovano in individui normali ma che, in determinate condizioni, assumono strutture con capacità infettive e anomale che possono causare malattie. Le malattie causate da questi prioni anomali sono dette encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSEs) ed hanno effetti su un gran numero di animali, ovini e bovini compresi. Alcune TSE umane si dice abbiano basi genetiche o infettive. Una di queste varianti è il morbo di Creutzfeldt-Jakob, che ha interessato in particolar modo chi ha consumato la carne di bovini affetti da un'altra forma di TSE, detta encefalopatia spongiforme bovina (BSE). La variante del morbo di Creutzfeldt-Jakob è stata trasmessa tramite trasfusioni di sangue in campioni animali e a quattro persone nel Regno Unito, che hanno ricevuto sangue da donatori morti per questo morbo. Attualmente non esistono test che possano analizzare il sangue ed individuare il prione infettivo della variante di Creutzfeldt-Jakob. L'unico modo per minimizzare il rischio attraverso la trasfusione di sangue, è l'esclusione dei donatori a rischio. Al momento, l'unico fattore di rischio riconosciuto è la residenza nei paesi che hanno presentato casi di encefalopatia spongiforme bovina (BSE) tra il proprio bestiame, vale a dire Regno Unito e Francia. Per via dell'alto numero di casi di BSE, il Regno Unito ha smesso di utilizzare il proprio plasma per la produzione di plasmaderivati e molti altri paesi hanno stabilito come criterio di esclusione per le donazioni di sangue e plasma la residenza nel Regno Unito. Le autorità regolatorie nazionali del Nord America hanno escluso addirittura donatori che hanno risieduto in alcune parti d'Europa.

Le autorità regolatorie nazionali che si sono ritrovate a dover affrontare il problema prendendo la decisione di escludere i donatori a rischio per la variante del morbo di vCJD., devono valutare con attenzione l'effetto che il differimento di queste misure può avere sulla fornitura generale di sangue. In molti paesi in via di sviluppo le forniture di sangue già sono scarse, per cui questi paesi non possono permettersi di perdere donatori solo perché sono considerati potenzialmente a rischio di vCJD. Così, in aree nelle quali esiste una maggior prevalenza di altri tipi di rischi, come le infezioni da HIV e HCV, un ritardo nell'arrivo delle donazioni da parte di donatori abituali e sicuri dovuto ad un possibile rischio di vCJD, potrebbe portare come conseguenza l'utilizzo di nuovi

donatori con una prevalenza più alta di queste infezioni ormai ben radicate. I nuovi donatori hanno sempre percentuali di marker virali più alte rispetto ai donatori abituali e le autorità regolatorie nazionali nei paesi in via di sviluppo, dove la selezione e le procedure d'analisi potrebbero non essere ottimizzate, hanno bisogno di garantire che i rischi potenziali non vengano sostituiti da rischi certi.

Inoltre, i processi elencati nella **Tabella 2** sono per lo più inefficaci nella distruzione dei prioni, ad eccezione della nanofiltrazione che si è dimostrata in grado di rimuovere l'infettività dei prioni dai plasmaderivati. Tuttavia, i metodi di produzione utilizzati per molti plasmaderivati rimuovono fortuitamente il prione infettivo, come risultato della purificazione proteica, un processo denominato clearance dei prioni. È molto incoraggiante vedere che nella produzione di prodotti a base di IG sul mercato in Nord America ed in Europa siano state incluse fasi di eliminazione dei prioni molto efficaci. Questa può essere la ragione per cui un paziente, di cui è noto il fatto che ha ricevuto IVIG da plasma comprendente donazioni di un donatore morto di vCJD, non abbia mostrato alcuna infezione quando ricercata dopo la morte per cause non collegate alla vCJD [13], mentre un paziente con emofilia a cui sono stati somministrati prodotti derivanti da una fonte simile, ha mostrato di avere prioni infettivi dopo la sua morte [14]. In quest'ultimo caso, si sa che è stato utilizzato un processo produttivo con una minima clearance dei prioni.

¹³ El-Shanawany T et al. A recipient of immunoglobulin from a donor who developed vCJD [Un ricevente di immunoglobuline da parte di un donatore che ha sviluppato il vCJD]. *Vox Sanguinis* (2009) 96 , 270

¹⁴ *vCJD risk assessment calculations for a patient with multiple routes of exposure [Calcoli per la valutazione del rischio di vCJD in un paziente con molteplici possibilità di esposizione]*. Department of Health, 9 June 2009.

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357

Conclusioni

Dagli anni '80, sono state introdotte diverse misure per ridurre il rischio di trasmissione virale da plasmaderivati ottenuti tramite frazionamento. Non tutte le misure vengono considerate degli standard obbligatori da parte delle autorità regolatorie, ed il loro impiego nel frazionamento deve essere valutato in un contesto generale di sicurezza, disponibilità e costi. Ad esempio, le origini dei donatori sono raramente significative per la sicurezza dei plasmaderivati, ma altre metodiche come il NAT per ridurre il “periodo finestra” o l’inventario hold, riducono il rischio che unità infette siano inserite nei pool di plasma. Alcune misure hanno benefici limitati per i fruitori di prodotti a base di IG e possono influire sulla resa e la fattibilità finanziaria dei processi di frazionamento. Ad esempio, limitare la dimensione del pool di donatori può ridurre il rischio di trasmissione virale, ma questo probabilmente vale solo per chi riceve plasmaderivati in maniera non abituale (**Figura 4**). Inoltre, queste misure non possono essere attuate per i prodotti a base di IG senza avere conseguenze sul contenuto degli anticorpi che, a livello terapeutico, hanno un ruolo cruciale. Queste eventualità devono essere tenute in considerazione nella fase di decisione dell’acquisto del prodotto.

Le procedure di selezione dei donatori che escludono quelli ad alto rischio, insieme allo screening sierologico delle donazioni di plasma, sono la base per assicurare la sicurezza della materia prima destinata al processo di frazionamento. Tuttavia, sono l’inattivazione che avviene durante il processo di produzione e la distruzione dei patogeni ad aver avuto i maggiori effetti sulla sicurezza dei plasmaderivati frazionati. Pur avendo un’efficacia limitata contro i virus senza capsula lipidica (per i quali si può sfruttare il NAT per limitare il carico virale dei pool di plasma), l’inattivazione virale durante il processo, o clearance, hanno fortemente ridotto il rischio di ricevere prodotti infetti – ferma restando ovviamente l’aderenza in fase di produzione, alle misure già collaudate. È essenziale stabilire e mantenere dei principi per la buona pratica di produzione e per la fornitura delle licenze al fine di eliminare le aree di rischio.

Riassunto

- I plasmaderivati ottenuti tramite frazionamento in passato hanno trasmesso virus per via ematica (HBV, HCV e HIV).
- I plasmaderivati ottenuti secondo i procedimenti odierni e rispettando i principi della migliore pratica di produzione, possono essere annoverati tra i prodotti terapeutici più a basso rischio in uso oggi.
- La sicurezza del prodotto è il risultato degli sforzi in aree diverse:
 - migliore selezione dei donatori (esclusione di quelli a rischio);
 - miglioramento dello screening delle donazioni (NAT incluso);
 - tipo e numero di fasi di inattivazione virale durante il processo e/o di rimozione.

Tra questi miglioramenti, l'inattivazione virale durante il processo è l'unico in grado di contribuire in maniera consistente alla sicurezza del prodotto.

- L'inclusione, nel processo di frazionamento, di una o più misure in grado di inattivare o rimuovere virus importanti, in particolar modo quelli capsulati come HIV, HBV e HCV, ha come risultato dei plasmaderivati senza rischio d'infezione da parte di questi virus. I processi di inattivazione e di rimozione risultano meno efficaci per i virus non capsulati, soprattutto per HAV e B19.
- Al momento non ci sono test di screening per il virus del Morbo di Creutzfeldt-Jakob, nè tanto meno step di produzione per inattivarne l'agente. A causa della presenza del Morbo di Creutzfeldt-Jakob tra la popolazione di donatori del Regno Unito, è stato necessario escludere dal frazionamento le donazioni di plasma provenienti da questa zona, così come anche i donatori di altre popolazioni ritenute a rischio. I processi seguiti per produrre terapie con prodotti a base di IG, si sono dimostrati efficaci nell'eliminazione della variante infettiva del Morbo di CJ dai prodotti; pertanto, il rischio per i pazienti affetti da immunodeficienze primarie costretti a ricevere prodotti a base di IG, è molto basso.

SEZIONE II

LICENZE, REGOLAMENTAZIONE E CONTROLLO DELLE TERAPIE CON IG IN EUROPA E NORD AMERICA

Introduzione

Gli accordi sulle licenze, le normative ed il controllo dei medicinali, sono stati sviluppati e resi ufficiali in modo tale da ottimizzare il rapporto rischio-beneficio presente in ogni intervento medico, al fine di garantire la sicurezza del paziente.

Le responsabilità delle autorità regolatorie nazionali in merito a questi accordi comprendono:

- determinazione e mantenimento di un sistema di licenze e controllo con:
 - revisione dei dossier ed ispezione di pre-approvazione;
 - registrazione delle aziende di produzione e dei prodotti;
 - ispezione delle aziende e dei prodotti
- fornitura di standard e linee guida;
- richiesta che i titolari delle licenze adottino e mantengano sistemi di qualità appropriati;
- accordi per la sorveglianza post-marketing dei prodotti.

I sistemi regolatori in Europa e Nord America sono molto evoluti e complessi e vanno oltre le capacità della maggior parte dei sistemi sanitari dei paesi in via di sviluppo che dispongono, invece, di risorse limitate. Tuttavia, sarebbe bene che le agenzie regolatorie nazionali di questi paesi prestassero attenzione agli approcci seguiti dalle agenzie più sviluppate, in quanto queste potrebbero aiutarli a creare delle strutture proprie per la valutazione e la scelta dei prodotti per le terapie a base di IG. In questa sezione verranno descritti gli approcci di FDA, EMA così come altri approcci finalizzati all'armonizzazione.

Disposizioni, linee guida e direttive

FDA (Food and Drug Administration)

La FDA è il maggior ente regolatorio e come tale ha grandi responsabilità circa l'assicurazione della qualità degli alimenti, dei farmaci e dei dispositivi medici prodotti per

la vendita e la distribuzione negli Stati Uniti. Le disposizioni da osservare nella produzione e nella fornitura di prodotti farmaceutici sono definite nel Titolo 21 del Code of Federal Regulations (21 CFR) e nelle sezioni 1-999 della Farmacopea degli Stati Uniti (United States Pharmacopoeia - USP). Le parti del 21 CFR con rilevanza specifica per i plasmaderivati sono:

- parti 210 e 211, nelle quali vengono descritte le attuali norme per la buona pratica di produzione [15];
- parti dalla 600 alla 680, nelle quali si elencano i requisiti per i prodotti biologici [16].

Un orientamento ulteriore (diverso dalle disposizioni) viene fornito ai produttori (e agli ispettori) sotto forma di pubblicazioni sia cartacee che web [17] e comprendono:

- delle bozze di linee guida della FDA;
- guide d'ispezione della FDA;
- sezioni 1000 e successive dell'USP

I prodotti biologici, che includono i plasmaderivati, attualmente vengono controllati dal Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), in base alle seguenti ampie aree di supervisione:

- supervisione normativa riguardante tutti gli aspetti delle licenze e delle applicazioni;
- valutazione del prodotto e della ricerca, standardizzazione inclusa;
- acquisizione e valutazione di nuove informazioni, sorveglianza inclusa.

Agenzia Europea dei Medicinali (EMA - European Medicines Agency)

I provvedimenti regolatori in Europa sono definiti attraverso un insieme completo di "direttive", pubblicate dall'Unione Europea (UE) attraverso la Farmacopea Europea, e dal Consiglio d'Europa (CoE) – l'entità con più membri in Europa. Ai singoli stati membri

¹⁵ Disponibile su http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_01/21cfr210_01.html and http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_01/21cfr211_01.html

¹⁶ Disponibile su http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_01/21cfrv7_01.html

¹⁷ Molti dei documenti della FDA relativi al sangue sono disponibili su: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/default.htm>

dell'UE è richiesto di incorporare le direttive UE nella propria legislazione nazionale al fine di poterle applicare. La direttiva chiave [18] più rilevante per la produzione di plasmaderivati è la 2001/83/EEC, direttiva che riassume e sostituisce le precedenti:

- La 65/65/EEC, che fornisce le basi per la regolamentazione di prodotti medicinali di proprietà. La 75/318/EEC, che fornisce gli standard per i prodotti regolati dalla 65/65/EEC. La 75/319/EEC, che stabilisce le procedure amministrative per l'utilizzo con la 65/65/EEC. La 89/381/EEC, che amplia le altre per quanto riguarda gli emoderivati.

Le specifiche dei prodotti medicinali in Europa vengono definite dalla Monografia 853 della Farmacopea Europea "Plasma umano per il Frazionamento", l'unica monografia della Farmacopea Europea in cui viene descritta l'origine del materiale. Le altre monografie riguardano i plasmaderivati forniti all'UE da due o più produttori. Queste monografie forniscono solo i requisiti minimi del prodotto descritto, ma i prodotti devono conformarsi alle specifiche della Farmacopea per tutto il loro periodo di validità.

Gli standard per la produzione e fornitura di prodotti farmaceutici per l'UE vengono descritti in una raccolta di nove volumi, "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union" (*Leggi che regolano i medicinali nell'UE*). Il volume 4, intitolato "Good Manufacturing Practices" (*La buona pratica di produzione*), illustra le pratiche per la buona produzione, richieste per la conformità. L'allegato 1 (Prodotti Sterili) e l'allegato 14 (Emoderivati) hanno particolare rilevanza per quanto riguarda le terapie con prodotti a base di IG.

Anche il reparto di biotecnologie dell'EMA, attraverso il proprio Comitato per i Prodotti Medicinali di Proprietà (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products), pubblica linee guida su molti aspetti riguardanti i plasmaderivati; tali linee guida riflettono la migliore pratica nel settore (vedi www.emea.eu.int).

¹⁸ La documentazione può essere reperita digitando il numero della direttiva nel campo di ricerca sul sito http://europa.eu.int/geninfo/query_en.htm. I primi due caratteri che compongono la stringa della direttiva corrispondono all'anno in cui è stata proposta.

Commissione Europea

La Direttiva 2002/98/EC della Commissione Europea richiede agli stati membri dell'UE di stabilire, all'interno delle loro autorità regolatorie nazionali, misure per la sicurezza e la qualità dei componenti del sangue che si possono trasfondere. Per via della decisione della Commissione Europea di includere nella definizione di emoderivati anche materiali base come il plasma destinato al frazionamento, sia questa direttiva che le sue tre Direttive "figlie" (2004/33/EC, 2005/61/EC e 2005/62/EC) fanno riferimento al plasma raccolto e destinato a lavorazioni successive. Le Direttive, inoltre, specificano che i requisiti si riferiscono sia a materiali importati per essere frazionati all'interno dell'Unione Europea, sia a materiali destinati a prodotti che verranno poi esportati fuori dall'UE. Data la continua dipendenza dell'Europa dall'importazione di plasma e plasmaderivati, un'interpretazione troppo rigida dei requisiti dell'UE escluderebbe gran parte del plasma e dei prodotti importati soprattutto dagli USA, avendo come risultato la carenza di molti prodotti. Parrebbe, però, che un'ufficiosa flessibilità da parte delle autorità regolatorie nazionali dei paesi dell'UE stia cercando di prevenire questo dannoso risultato. In ogni caso, sarebbe auspicabile una modifica delle diverse Direttive, affinché si tengano in considerazione le particolari caratteristiche del plasma destinato al frazionamento. Al tempo stesso, si è notato che, tra gli stati membri dell'UE, le pratiche soprattutto riguardo importanti questioni sulla sicurezza in casi di malattie infettive, continuano a variare (Hansen-Magnusson H 2010) e talvolta crollano di fronte alle misure obbligatorie per il plasma raccolto negli Stati Uniti. Bisogna evidenziare però che queste variazioni non hanno effetti sulla sicurezza dei plasmaderivati, come ad esempio i prodotti a base di IG.

Plasma master file (PMF)

Lo scopo del PMF è quello di specificare il plasma per i diversi plasmaderivati, al fine di stabilire una via rapida e semplificata per assicurare adeguati livelli di qualità e sicurezza del plasma come materia prima. Gli elementi chiave del PMF sono:

- requisiti per un contratto formale riguardante l'acquisto e la fornitura di plasma;
- descrizione del sistema di garanzia della qualità relativo alla fornitura e all'utilizzo del plasma;
- accordi per la selezione dei donatori (inclusa l'epidemiologia della popolazione);



- requisiti per i test sui campioni delle singole donazioni e sui pool;
- accordi per la comunicazione e revisione delle informazioni post-donazione.

Il PMF sostituirà quella parte relativa alla domanda di autorizzazione alla commercializzazione (MAA) che descrive il plasma come materia prima (allegato IIC) e renderà più trasparenti gli accordi per i movimenti del plasma, dei prodotti intermedi della lavorazione e dei prodotti tra tutti gli stati membri

I principi chiave del PMF comprendono:

- esclusione dei donatori a rischio;
- sierologia obbligatoria su tutte le donazioni di plasma;
- esclusione di donazioni sulla base di informazioni post- donazione;
- tracciabilità da donatore a prodotto.

Per quanto il PMF sia stato sviluppato e proposto per l'ambito europeo, costituisce anche un eccellente modello per la valutazione della sicurezza del plasma e può essere adattato da altri paesi in modo da essere un documento unico, adattato alle esigenze dei singoli stati. Esso include tutte le informazioni di cui le autorità regolatorie nazionali hanno bisogno sul plasma inteso come materia prima per assicurarne qualità e sicurezza. Il modello di questionario per la valutazione di un prodotto presente nell'Appendice B include elementi estratti dalle linee guida del PMF.

1. Punti di forza comuni dei provvedimenti regolatori di Stati Uniti & EU

- Revisione dei dati nelle domande di autorizzazione per la commercializzazione:
 - obblighi riguardanti l'origine del plasma – PMF;
 - consistenza dei processi/lotti compresa l'efficacia delle fasi d'inattivazione/rimozione virale;
 - revisione dei dati su sicurezza, efficacia e farmacocinetica.
- Ispezione e intervento:
 - base dei donatori di plasma, centri di raccolta e sistemi di qualità;
 - stabilimenti di produzione, processo e sistemi di qualità
- Revisione e rilascio dei lotti da parte dell'agenzia di controllo:
 - revisione dei protocolli sulle specifiche dei lotti ed esecuzione di test su campioni;
 - disponibilità delle informazioni sull'andamento dei risultati delle analisi sui lotti nel tempo.
- Sorveglianza post-marketing – follow-up obbligatorio

Fonte: Snape T, "Assessment of Products Not Licensed by the FDA and the EMEA" [Valutazione dei prodotti privi della licenza FDA ed EMEA], WFH Forum Globale, Gennaio 21-22, 2002

Armonizzazione dei requisiti regolatori stabiliti

C'è un programma per facilitare l'armonizzazione dei requisiti per la produzione e fornitura di prodotti medicinali farmaceutici negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone, ovvero le tre aree commerciali in cui questi requisiti sono definiti in maniera più formale. Questo programma, sotto l'auspicio dell'International Conference on Harmonisation (ICH) ha fatto dei progressi per quanto riguarda le definizioni, ma molto resta da fare in termini di implementazione. Le regole^[19] attualmente stabilite includono:

- ICH documento tecnico comune (schema per sottoporre una registrazione);
- ICH linee guida per la qualità (test e convalida dei metodi atti ad eseguire i test);
- ICH linee guida per l'efficacia (buona pratica clinica).

¹⁹ Le guide sono disponibili su <http://www.ich.org/cache/comp/276-254-1.html>



Riassunto

- Accordi per la regolamentazione, le licenze e il controllo dei plasmaderivati sono ben definiti dalle procedure legislative di Stati Uniti ed Europa.
- Il PMF permette la valutazione della sicurezza e facilita il movimento del plasma, dei prodotti intermedi e dei prodotti attraverso i confini nazionali.
- Permette di armonizzare i requisiti per la produzione e la fornitura di prodotti medicinali farmaceutici negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone.

SEZIONE III

CONCESSIONE DI LICENZE, REGOLAMENTAZIONE E PROCEDURE DI CONTROLLO IN PAESI PRIVI DI SISTEMI REGOLATORI AFFERMATI

Introduzione

Le autorità regolatorie nazionali che impiegano processi meno sofisticati per la concessione di licenze, la regolamentazione e il controllo dei prodotti plasmatici devono agire – in modo visibile – per la tutela della salute pubblica, senza limitare artificialmente la disponibilità dei prodotti e senza inutili escalation dei costi.

L'istituzione e il mantenimento di un complesso quadro normativo è al di fuori della capacità della maggior parte dei sistemi sanitari nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia, nonostante la mancanza di una tale infrastruttura, la maggior parte dei paesi può sviluppare un adeguato processo decisionale per la valutazione e la scelta di prodotti a base di IG.

In sede di valutazione e scelta di prodotti si possono incontrare degli ostacoli, tra cui:

- Limiti delle stesse autorità regolatorie nazionali
 - Mancanza di esperienza
 - Mancanza di risorse
- La fornitura di prodotti plasmatici è un ambito in cui muoversi con cautela
 - Diverse generazioni di prodotti (per es., per metodi di purificazione delle proteine e di rimozione virale) sono generalmente ancora disponibili e i benefici di un particolare prodotto non sempre sono chiari
 - Variabilità della qualità del plasma utilizzato per la produzione
 - Variabilità degli standard produttivi impiegati
 - Carenza di informazioni sulle caratteristiche dei prodotti da parte dei distributori
 - I distributori locali spesso non dispongono di informazioni sufficienti sulle caratteristiche dei prodotti
- Le autorità competenti devono rispondere a mutevoli circostanze
 - La disponibilità del prodotto ed il prezzo saranno guidati da eventi esterni
- La qualità percepita può non riflettere la realtà

Misure raccomandate e insidie da evitare

Per garantire il massimo controllo sulla selezione dei prodotti trattamento usati in terapia, le autorità regolatorie nazionali dovrebbero cercare di introdurre alcune o tutte le seguenti misure cautelari:

- Costruire alleanze con altri acquirenti per massimizzare le risorse
- Stabilire un rapporto diretto e gestito con i fornitori e i produttori, ove possibile
- Qualora possibile, selezionare prodotti che hanno ottenuto la licenza da un'autorità regolatoria nazionale affermata
- Ottenere in anticipo informazioni sul plasma e sul processo di produzione utilizzando un questionario pre-contratto (Ved. modello di questionario di valutazione del prodotto nell'**Appendice B**)
- Valutare potenziali fornitori di plasma che rispondano ai requisiti di sicurezza e di qualità stabiliti dall'agenzia regolatoria nazionale, con un focus sulla fornitura di plasma (in particolare selezione dei donatori, controlli e tracciabilità), sui processi di produzione e di distribuzione
- Prima della fornitura, utilizzare dei campioni a supporto della scelta, ma **non** come elemento essenziale per la stessa (è improbabile che i metodi di analisi disponibili siano validati per il prodotto, e la preselezione dei lotti ne limita il tempo di scadenza)

Potenziali insidie che gli organi con potere decisionale e le autorità regolatorie dovrebbero evitare includono:

- Permettere che il fornitore o il prodotto siano scelti unicamente in base al prezzo. Per esempio, il basso prezzo del prodotto potrebbe essere il risultato di non conformità con le (costose) misure di qualità, come è importante assicurarsi che i donatori provengano da popolazioni a basso rischio mediante appropriate procedure di selezione. Se un produttore è in grado di accedere a grossi volumi di plasma da donatori retribuiti di basso status socio-economico, sono obbligatorie rigide misure di selezione per garantire la sicurezza del prodotto
- Permettere che la scelta del fornitore e del prodotto sia guidata da opportunismo politico

- Dipendere da fornitori terzi (broker/agenti); ciò potrebbe limitare la comunicazione su questioni chiave relative alla qualità
- Basarsi su controlli sul prodotto finito per assicurarsi dell'idoneità allo scopo

Avvalersi di distributori di prodotti importati

Dato che molti paesi che tentano di accedere a prodotti a base di IG non dispongono di strutture di frazionamento del plasma, vengono spesso impiegati distributori locali o agenti del produttore. Essi svolgono un ruolo di sponsorizzazione del prodotto, lo presentano alle autorità regolatorie nazionali e, una volta che i prodotti sono approvati, ne gestiscono le problematiche. L'impiego di agenti è generalmente meno preferibile che trattare direttamente con i produttori perché raramente hanno sufficiente familiarità con i prodotti specialistici utilizzati per il trattamento con IG. Dato che gli agenti tendono a cambiare periodicamente e, talvolta, rappresentano più di un produttore, può risultare difficile mantenere un livello di continuità e di costanza nei processi di scelta dei prodotti. Ciò è particolarmente vero quando non c'è un'autorità regolatoria nazionale affermata per cui c'è analogia instabilità da entrambi i lati.

Se vengono impiegati distributori, le autorità regolatorie nazionali dovrebbero stabilire delle procedure per garantire che i distributori offrano le seguenti caratteristiche standard minime per gli approvvigionamenti di prodotti a base di IG:

- Evidenza che il distributore è l'agente esclusivo del produttore nel paese in questione, attraverso una dichiarazione dello stesso produttore
- Dimostrata capacità di disporre delle infrastrutture necessarie, soprattutto adeguati volumi di stoccaggio refrigerato
- Dimostrata capacità di garantire la tracciabilità del prodotto fino all'utente finale e di effettuare richiami o ritiri del prodotto quando richiesto
- Tutte le altre caratteristiche specificate nei requisiti del modello di questionario per la valutazione del prodotto inclusi nell'Appendice B di questa guida

Se l'agenzia governativa interagisce con un produttore direttamente o attraverso un agente, è estremamente importante stabilire un contatto presso il produttore, preferibilmente con il dipartimento Affari Regolatori. Tutti i dettagli riguardanti tali contatti, inclusa tutta la corrispondenza precedente, dovrebbero essere inclusi nella documentazione generata per ogni appalto, al fine di massimizzare la continuità.

Ruolo dei controlli sul prodotto finito da parte delle autorità regolatorie nazionali

Le analisi sul prodotto finito effettuate dal produttore su una predeterminata specifica sono un aspetto essenziale del controllo qualità del prodotto per il rilascio sul mercato. Le agenzie regolatorie nazionali, come l'FDA e l'EMA, generalmente conducono una qualche forma di supervisione indipendente riesaminando periodicamente i risultati dei test di rilascio del produttore o effettuando loro stessi i test in laboratori ufficiali di controllo dei medicinali (OMCL). Il controllo del prodotto prima del rilascio ufficiale è chiamato batch release testing (BRT). Questa non è una pratica universale tra i regolatori, alcuni dei quali ritengono che vi sia poco valore aggiunto alla qualità del prodotto duplicando i test di rilascio.

La qualità del prodotto dipende dalla garanzia che i metodi di controllo e i criteri di rilascio siano approvati come parte del processo di revisione complessivo e siano soggetti a tutti i requisiti di buona pratica di produzione (Good Manufacturing Practice). E' importante sottolineare che l'intero processo è ciò che costituisce la qualità e la sicurezza in un prodotto; non è possibile garantire la qualità del prodotto attraverso i test in assenza di queste caratteristiche

Se le agenzie regolatorie nazionali ritengono che il test sul prodotto finito assicura loro un livello di garanzia sulla qualità e sulla sicurezza, dovrebbero usare (o adottare) l'approccio delle agenzie regolatorie affermate o il protocollo di batch release del Direttorato Europeo per la qualità dei medicinali (EDQM) [20]. Tuttavia, il controllo sul prodotto finito eseguito dalle Autorità non deve essere un requisito obbligatorio per misurare la sicurezza dei prodotti a base di IG per le agenzie regolatorie nazionali a cui questa guida è diretta. Qualunque sia l'approccio che viene adottato per il test sul prodotto finito, non dovrebbe sostituire il processo di revisione dettagliato in questa guida.

E', inoltre, importante notare che il test sul prodotto finito non può essere usato per garantire la sicurezza virale. I test utilizzati per lo screening del plasma per agenti virali, sia effettuati su donazioni o su lotti, sia sierologici che molecolari, non sono indicati o validati come controlli sui prodotti finiti. L'utilizzo di questi test per i prodotti finiti è fortemente inadeguato e non aggiunge nulla alla garanzia di sicurezza dei prodotti.

La loro applicazione può portare a valutazioni errate della qualità e sicurezza del prodotto e ritardare il rilascio del prodotto. Sebbene l'FDA abbia introdotto il NAT (Nuclear Amplification Technology) test sul prodotto finito per alcuni prodotti a base di IG già dalla metà degli anni '90, questa era una misura provvisoria per prodotti che allora non erano soggetti a inattivazione virale. L'utilizzo di tale test oggi, in un'epoca in cui tutti i prodotti a base di IG dovrebbero essere inattivati dal punto di vista virale, è eccessivo. Nessun test sul prodotto finito può sostituire le procedure di inattivazione virale.

Riassunto

- Le agenzie regolatorie in paesi che non hanno norme ben definite per la regolamentazione dei prodotti plasmatici al fine di garantire la sicurezza e la qualità di tali prodotti, dovrebbero:
 - Stabilire alleanze con agenzie regolatorie in simili condizioni
 - Lavorare direttamente con i produttori, non attraverso intermediari o agenti
 - Dare priorità a prodotti che hanno ottenuto la licenza da parte di agenzie regolatorie nazionali stabilite
 - Definire accordi per la pre-selezione e controllo dei fornitori
 - Concentrarsi sulla qualità del plasma e sulla produzione sicura piuttosto che sul test del prodotto finito
 - Consultare istituzioni indipendenti o esperti

VALUTAZIONE DEI PRODOTTI A BASE DI IG

Introduzione

Quando si tratta di valutare quale prodotto acquistare, non c'è una risposta universalmente giusta. Ci sono alcuni requisiti minimi che devono essere soddisfatti, ma le agenzie regolatorie nazionali nel prendere una decisione devono valutare ogni prodotto per le sue qualità e ponderarne attentamente le caratteristiche. Allo stesso modo chi prescrive il prodotto deve valutare quali delle sue caratteristiche possono influenzare la malattia ed i bisogni del paziente. Questa sezione si concentra sul processo di valutazione: in primo luogo vengono delineate le informazioni chiave che devono essere raccolte dal produttore e in secondo luogo si riassumono i requisiti di base di un prodotto che devono essere soddisfatti per essere considerato sicuro. In questo capitolo vengono riportati diversi scenari come esempi del processo di valutazione.

Informazione del produttore sul prodotto

Per valutare correttamente un prodotto le agenzie regolatorie nazionali devono conoscere:

- 1) Qualità del plasma come materia prima, incluso
 - Situazione regolatoria del fornitore
 - Epidemiologia del donatore
 - Criteri di esclusione del donatore
 - Analisi di screening effettuate sul sangue/plasma
 - Metodi di controllo di qualità
 - Inventory hold
 - Dimensioni del pool di plasma
 - Controlli sul pool di plasma

- 2) Processo di produzione, incluso
 - Fasi critiche di produzione e controllo dei processi
 - Inattivazione o rimozione virale

- Consistenza del processo
- Specifiche di rilascio del lotto (batch release)

3) Prodotto finito, incluso

- Potenza del prodotto e scadenza
- Altri mercati dove il prodotto è disponibile
- Anamnesi del prodotto
- Studi clinici che dimostrano l'efficacia del prodotto

Queste informazioni possono essere raccolte dal produttore utilizzando il modello di questionario per la valutazione di un prodotto all' **Appendice B**.

Requisiti Di Base

Ci sono una serie di requisiti che devono essere rispettati in modo soddisfacente per un prodotto per essere considerato sicuro. Questi comprendono:

1. Il produttore deve avere piena fiducia nella sicurezza e qualità del plasma come materia prima attraverso accordi contrattuali con il fornitore del plasma.

Il fornitore dovrebbe avere la licenza della competente agenzia regolatoria nazionale. Il produttore deve specificare le misure adottate per garantire che i donatori siano selezionati sulla base di un profilo di basso rischio per malattie virali trasmissibili per via ematica anche mediante l'impiego di questionari che identificano comportamenti ad alto rischio, esclusione di centri che raccolgono in aree ad alto rischio come le carceri allo scopo di costruire una base di donatori abituali e accreditati. Sebbene l'inventary hold e la qualificazione di donatori abituali siano misure auspicabili, non sempre sono possibili, soprattutto quando il plasma viene ricavato da donazioni di sangue intero.

La fiducia del produttore può essere meglio acquisita facendo delle verifiche dei centri di raccolta in base a queste ed altre regole di buona pratica di produzione (GMP). Questi controlli devono essere effettuati dal produttore, anche se le verifiche eseguite da un'autorità regolatoria nazionale risultano soddisfacenti, sempre che si verifichino entro il periodo di contratto fra il fornitore e il produttore.

In nessun caso le agenzie regolatorie nazionali devono accettare un prodotto in cui l'origine della materia prima è sconosciuta o non specificata, anche se il produttore sostiene che il sangue è stato testato o che il

prodotto è inattivato dal punto di vista virale. A questo proposito, non è raccomandato l'utilizzo di plasma non caratterizzato proveniente da mercati "occasional".

2. L'analisi del sangue dovrebbe includere lo screening a livello di donazione individuale per i marcatori sierologici dei virus HIV, HBV e HCV.

Lo screening dovrebbe essere effettuato utilizzando kit di ultima generazione, preferibilmente in un formato registrato da un'autorità competente al rilascio delle licenze. Anche se le tecnologie utilizzate per rilevare l'infezione durante la finestra sierologica, come il NAT test (Nucleic Acid Testing), sono auspicabili per aumentare i margini di sicurezza virale, è improbabile che saranno cruciali per garantire la sicurezza virale per i prodotti provenienti da accurato screening sierologico e sottoposto a robuste fasi di inattivazione virale. Ciò vale anche per i test sierologici e/o NAT test del pool di plasma da parte del produttore. La fiducia nella qualità dei test di screening sierologico è pertanto essenziale. Per questo motivo è fondamentale un sistema di qualità per garantire la correttezza dei test di screening virale.

3. L'inattivazione e/o la rimozione virale sotto forma di specifiche e ben validate fasi produttive sono essenziali per la sicurezza dei prodotti a base di IG. Mentre un certo numero di fasi di inattivazione virale ha dimostrato di migliorare notevolmente la sicurezza dei prodotti a base di IG, il trattamento con solvente-detergente è l'attuale "gold standard" per la sicurezza da virus capsulati altamente infettivi e dovrebbe essere preso seriamente in considerazione come opzione di scelta nella valutazione dei prodotti. Allo stesso modo, la nanofiltrazione è l'opzione di scelta quando si considerano virus non capsulati ed ha anche la capacità di ridurre il rischio della vCJD.

Il trattamento con solvente detergente non è efficace nell'inattivazione di virus non capsulati, che sono anche resistenti ad altre tecniche di inattivazione virale; sono, quindi, altamente consigliabili delle misure supplementari specifiche mirate a questi virus. La nanofiltrazione è un'opzione per i prodotti a base di IG, così come il calore in soluzione ed altre tecniche che hanno dimostrato di eliminare i virus non capsulati. Un altro vantaggio delle procedure con solvente-detergente e della nanofiltrazione è il basso rischio di induzione di proteine neoantigeniche.

Qualsiasi fortuita eliminazione di virus durante il processo di produzione che contribuisce complessivamente alla sicurezza del prodotto dovrebbe essere ben accolta sempreché sia stata validata dal produttore. Tuttavia, questi contributi attraverso il processo di produzione dovrebbero essere considerati come integrativi piuttosto che sostitutivi delle regolari procedure di eliminazione virale. Nel caso dei prioni, tali misure sono il principale contributo alla sicurezza del prodotto e devono essere rigorosamente validate per la loro efficacia. Questo è molto rilevante per i prodotti a base di IG, per i quali i processi di produzione hanno dimostrato di rimuovere i prioni. **Dal momento che piccole variazioni nei processi influenzano la capacità che questo accada, ogni processo per ogni prodotto deve essere validato separatamente.**

Considerando le ormai consolidate dimostrazioni che i virus capsulati tra cui HCV, HIV e HBV sono la più forte minaccia per i pazienti con immunodeficienza primitiva, le agenzie regolatorie nazionali dovrebbero concentrarsi su prodotti con provati record di sicurezza contro questi virus attraverso meccanismi di inattivazione virale validati e controllati.

4. **Sono, inoltre, raccomandate altre misure per migliorare la sicurezza verso virus non capsulati, compreso la vaccinazione di persone che ricevono emoderivati quando tali vaccini sono disponibili (ad esempio per HAV) e la diminuzione mediante specifiche analisi (ad esempio NAT test) della carica virale del pool di plasma a livelli non associabili ad infezione.** Il NAT test ha dimostrato di contribuire a migliorare la sicurezza da infezioni causate dal virus B19. I produttori hanno iniziato ad introdurre tali test e le agenzie regolatorie nazionali potrebbero richiedere il NAT test per virus specifici, noti per essere prevalenti nella popolazione dei donatori. Con procedure validate di inattivazione virale per malattie provocate da virus capsulati, questi controlli sul pool di plasma sono probabilmente più efficaci anche per virus non capsulati prima non riconosciuti. La combinazione di nanofiltrazione e NAT test hanno significativamente ridotto il rischio dei virus piccoli non capsulati come il B19 nel pool di plasma.

Quando possibile, le persone che ricevono concentrati di plasma per tutta la vita dovrebbero essere vaccinate contro i virus trasmissibili per via ematica

Esempio di scenari

Come risultato di una gara d'appalto, sono stati offerti i seguenti prodotti a base di IgG:

Prodotto A: Prodotto a base di immunoglobuline ricavato da plasma di cui il produttore ha scarsa conoscenza tranne che per il paese di origine. Il produttore afferma di aver effettuato il controllo per i marcatori sierologici per gli agenti trasmissibili per via trasfusionale HIV, HCV e HBV sui pool di plasma dopo che il plasma è stato scongelato per la produzione. Il produttore esegue anche il NAT test per l'HCV su questi pool e il prodotto finito è stato sottoposto ad inattivazione virale mediante l'impiego di solvente-detergente e pH acido. Il produttore ha generato studi limitati di inattivazione virale sul processo e sulla materia prima del prodotto. Il prodotto è il più economico fra quelli offerti.

Prodotto B: Prodotto ricavato dal plasma che è caratterizzato da un sistema di qualità completamente documentato che incorpora i principi europei del PMF (Product Master File). Il prodotto è sottoposto a trattamento con solvente-detergente. Il produttore ha validato questo processo per l'inattivazione dei virus in conformità ai requisiti del CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Product)

Prodotto C: Prodotto ricavato dal plasma caratterizzato da un sistema di qualità completamente documentato che incorpora i principi europei del Product Master File. Il processo di inattivazione virale avviene tramite trattamento con solvente-detergente e nanofiltrazione. Il prodotto ha la licenza per uso sottocutaneo, sulla base di studi clinici effettuati usando il prodotto stesso. Il costo del prodotto è il doppio di quello del prodotto successivo più costoso.

Prodotto D: Prodotto fatto da un frazionatore nazionale ricavato da sangue intero dal quale il plasma viene separato (recovered plasma) e raccolto da centri sotto contratto del produttore. Un sistema di qualità totale non è evidente, ma il produttore ha i dati epidemiologici virali dei donatori e protocolli di selezione per escludere gruppi ad alto rischio. Il prodotto è realizzato con cromatografia a scambio ionico invece che con

frazionamento di Cohn. Il prodotto è sottoposto a due fasi di inattivazione virale: solvente-detergente e pasteurizzazione. Il produttore ha condotto pochi studi clinici ed ha fornito dati sull'efficacia basati sulla letteratura.

Alcune delle considerazioni nella valutazione dei prodotti in questo scenario dovrebbero comprendere:

1. C'è una totale mancanza di conoscenza sulla qualità del plasma del Prodotto A. L'uso da parte del produttore di controlli sul pool di plasma non è un sostituto accettabile per un sistema di qualità pienamente documentato. Nonostante l'uso di fasi di inattivazione virale ben accreditate, la limitata capacità del produttore di validare questi controlli è una mancanza. Questo prodotto, nonostante il prezzo favorevole, non dovrebbe essere preso in considerazione.
2. Il Prodotto B è sottoposto a un unico metodo di inattivazione virale con trattamento solvente-detergente, il metodo migliore per eliminare i virus più altamente infettivi. Tuttavia, la mancanza di qualsiasi altra fase di inattivazione virale è un problema e le agenzie regolatorie nazionali dovrebbero prendere in considerazione anche altri prodotti
3. Il Prodotto C è ben fatto ed è inattivato da virus. Il suo rapporto costo-efficacia rapportato agli altri prodotti è probabilmente più basso. Tuttavia, ha la licenza per l'uso per via sottocutanea, che facilita la somministrazione a domicilio e riduce i costi ospedalieri. Questo dovrebbe compensare gran parte del maggior costo del prodotto per le competenti agenzie regolatorie nazionali.
4. Il prodotto D ha delle caratteristiche interessanti, ma il produttore deve svolgere propri studi di validazione sull'eliminazione degli agenti infettivi da cui reclama la sicurezza dei prodotti, Il contratto della società per la fornitura di plasma deve essere rigorosamente valutato per l'aderenza alle caratteristiche essenziali dei requisiti del Plasma Master File. Anche se uno studio clinico



completo potrebbe non essere necessario, alcune prove di normale farmacocinetica ed efficacia sarebbero auspicabili

Riassunto

- Le agenzie regolatorie nazionali nel prendere una decisione devono considerare ogni prodotto per i suoi meriti e valutare attentamente le relative caratteristiche
- Per valutare correttamente un prodotto, le agenzie regolatorie nazionali devono avere le seguenti informazioni:
 - Qualità del plasma come materia prima
 - Processo di produzione
 - Prodotto finito
- Devono essere soddisfatti alcuni requisiti minimi:
 - Il produttore deve avere piena fiducia nella sicurezza e qualità del plasma come materia prima.
 - Le singole donazioni di plasma dovrebbero essere sottoposte a screening per i marcatori sierologici dei virus HIV, HBV e HCV.
 - Il processo di produzione deve includere procedure specifiche e ben validate di inattivazione e/o rimozione virale.
 - Sono raccomandate altre misure per migliorare la sicurezza da virus non capsulati, come la vaccinazione di persone che ricevono terapie a base di plasmaderivati per tutta la vita e la diminuzione della carica virale del pool di plasma



SEZIONE V

CONCLUSIONI

Scegliere i prodotti più appropriati per il trattamento delle IDP non è un compito facile. Dipende dalle risorse e da circostanze specifiche di ogni Paese. In ogni caso, i principi e le informazioni qui riportati possono guidare le Agenzie Regolatorie Nazionali quando devono prendere decisioni circa l'acquisto di prodotti a base di IG.

IPOPI terrà aggiornata regolarmente questa guida e considera benvenuto ogni commento volto al suo miglioramento.

Inviare ogni vostro suggerimento a:

International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies

C/O

Firside, Main Road

Downderry

PL11 3LE

United Kingdom

Telephone: +44 1503 250 668

Fax: +44 1503 250 961

info@ipopi.org



APPENDICE A

FARMACI A BASE DI IG DISPONIBILI SUL MERCATO MONDIALE

IPOPI (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies) ha compilato, Paese per Paese, un database completo sui prodotti a base di IG disponibili in molti Paesi. Questo database può essere trovato sul sito www.ipopi.org

Questa guida non sostiene alcun prodotto specifico ma vuole reiterare tutti i principi sottolineati, compreso l'elevato livello di assicurazione che può essere acquisito nel processo di registrazione stabilito dalle Autorità Regolatorie Nazionali in Nord America, Europa e Australasia.



APPENDICE B

MODELLO DI QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DI UN PRODOTTO

Il presente questionario include il livello minimo di informazione necessario per valutare un prodotto, guardando anche ai requisiti fondamentali perché sia ammesso sul mercato. Al produttore dovrebbe essere richiesto di fornire tutte le informazioni riportate prima che inizi ogni valutazione dei prodotti.

Prospetto con le informazioni da richiedere ad un potenziale fornitore di prodotti plasmatici a base di IG						
1. Plasma come materia prima						
1. (a) Fornitore di plasma						
Nome del fornitore	Plasma ottenuto da plasmaferesi o da sangue intero				% di nuovi donatori	% di donatori abituali
(Inserire una riga per ogni fornitore utilizzato dal produttore)						
1. (b) Dati epidemiologici dei donatori						
Nome del fornitore	Donazioni positive ad anticorpi anti-HIV		Donazioni positive ad anticorpi anti-HCV		Donazioni positive ad anticorpi anti-HbsAg	
	per 10.000 donatori abituali	per 10.000 nuovi donatori	per 10.000 donatori abituali	per 10.000 nuovi donatori	per 10.000 donatori abituali	per 10.000 nuovi donatori



(Inserire una riga per ogni fornitore utilizzato dal produttore)						
1. (c) Situazione Regolatoria dei fornitori di plasma						
Nome	Frequenza di audit interni affrontati dal fornitore, se affrontati	Frequenza di audit esterni affrontati dal produttore, se affrontati	Frequenza di audit esterni affrontati dalle Autorità governative, se affrontati	Ogni altra certificazione proveniente da organismi competenti		
(Inserire una riga per ogni fornitore utilizzato dal produttore)						

1. (d) Selezione dei donatori – Criteri di esclusione (se verificati e tramite quale azione)						
2. Nome	Storia di infezioni ematiche (Epatiti/HIV, etc)	Abuso di droghe per via IV	Comportamenti sessuali ad alto rischio (omosessualità maschile, prostituzione, etc)	Riceventi di sangue, tessuti, etc	Comportamenti a rischio – tatuaggi, piercing, etc	Procedure mediche
(Inserire una riga per ogni fornitore utilizzato dal produttore)						
3. (e) Test sul sangue/plasma						
4. Test di screening	Nome del kit - produttore		Stato regolatorio (USA/Europa)			
HbsAg						
Anticorpi anti-HCV						
Anticorpi anti-HIV						
HCV NAT (se eseguiti)						
HIV NAT (se eseguiti)						



(Inserire una riga per ogni fornitore utilizzato dal produttore)					
5. (f) Verifiche di Qualità dei kit utilizzati per i test					
6. Descrivere ogni verifica di Qualità interna ed esterna usata dai centri di raccolta per i loro test di screening					
7. (g) Misure per il controllo del plasma utilizzate dal produttore					
Ogni misura per il controllo dell'inventario, etc	Numero massimo di donazioni nel pool di plasma	Test eseguiti sul pool di plasma - sierologia, NAT, etc	Stima della carica virale nel pool di plasma dai dati di incidenza virale		
			HIV	HCV	HBV



2. Processo produttivo

Il produttore deve fornire copia dell'autorizzazione alla produzione fornita dal Paese in cui è sita la fabbrica e da ogni altra autorità

8. (a) Fasi critiche

Riportare qui un diagramma di flusso del processo produttivo, identificando le fasi cruciali del processo ed elencando i controlli di processo (IPCs)

9. (b) Riduzione virale

Elencare i processi produttivi specifici per la riduzione virale

Eliminazioni validate in scala \log_{10} per

1. HIV (lo stesso virus)
2. HCV (specificare il modello, per es. BVDV, etc)
3. HBV (specificare il modello)
4. HAV (specificare se lo stesso virus o il modello)
5. B19 (specificare il modello)

Rischio residuo stimato per fiala di prodotto dalla carica virale del pool di plasma e dati validati di eliminazione virale, per

1. HIV
2. HCV
3. HBV

10.(c) Consistenza del processo

Controlli di processo	Lotto – 01	Lotto – 02	Lotto – 03
IPC-1 IPC-2 IPC-3 IPC-4 IPC-5			

11.(d) Specifiche di rilascio lotti

Elencare le specifiche di rilascio lotti ed i risultati per 3 lotti cronologicamente sequenziali del prodotto negli ultimi 18 mesi

Parametro di rilascio lotto	Lotto – 01	Lotto – 02	Lotto – 03
Parametro 1 di rilascio del lotto etc...			

12.(e) Stabilità e periodo di validità

Includere i dati relativi ai livelli dell'attività anticomplementare, dimeri e aggregati del prodotto misurati durante il periodo di validità riconosciuto e alle temperature di applicazione raccomandate



Aggregati (%)	Al rilascio	3 mesi	6 mesi	12 mesi	24 mesi
Dovrebbero essere $\leq 3\%$					
Attività anticomplementare (CH50/mg IG) Dovrebbe essere $\leq 1\%$					

3. Ulteriori informazioni sul prodotto

13.(a) Altri mercati

Elencare gli altri mercati in cui il prodotto è disponibile, la sua storia in questi mercati, i volumi forniti e le relative autorizzazioni alla commercializzazione degli organismi regolatori

14.(b) Studi clinici

Riassumere gli studi clinici a sostegno dell'efficacia del prodotto con riferimento alle autorizzazioni di altri mercati elencati in 3(a). I produttori dovrebbero esprimersi sul loro sostegno o altrimenti sulle *"Linee Guida dell'EMA sulle ricerche cliniche con Immunoglobuline Umane Normali per somministrazione IV (IVIG)"* consultabili su:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500078472.pdf

15.(c) Eventi avversi

Descrivere i processi che il produttore adotta per la raccolta e la segnalazione di eventi avversi correlati al prodotto

GLOSSARIO

Test di rilascio dei lotti: Test sui prodotti finiti, eseguiti dalle agenzie regolatorie nazionali prima del rilascio ufficiale del prodotto, al fine di assicurarne le specifiche.

Caratterizzazione: Misurazioni analitiche che permettono di comprendere nel dettaglio la composizione e gli altri attributi di un prodotto.

Screening del donatore: Le donazioni individuali di sangue vengono analizzate allo scopo di garantire che i virus a trasmissione ematica non penetrino nel pool di plasma. Lo screening è attualmente disponibile per HBV, HCV e HIV.

Selezione del donatore: Si tratta delle procedure designate per identificare o escludere i donatori considerati a rischio e potenzialmente infetti da virus trasmissibili attraverso una trasfusione di sangue.

Virus con capsula lipidica: Le normali trasfusioni trasmettevano virus come HIV, HCV e HBV, tutti caratterizzati da una capsula lipidica virale e considerati altamente infetti.

Test sul prodotto finito: Si tratta dei test effettuati sui prodotti finiti per permettere ai produttori di caratterizzarli e per dimostrare la attinenza di ogni lotto con le specifiche registrate.

Buona pratica di produzione : Si tratta di tutti gli elementi della pratica stabilita che congiuntamente porteranno ai prodotti finiti, le caratteristiche dei quali saranno coerenti con le specifiche di prodotto. Gli elementi della buona pratica includono la tracciabilità, la segregazione delle differenti fasi di produzione del prodotto per evitare la contaminazione incrociata, addestramento, documentazione, cambio del controllo e rapporti sulle variazioni.

Test dei limiti: Si tratta dei NAT test sui pool di plasma, dove l'obiettivo è costituito da un livello massimo di contaminazione virale piuttosto che da un'assoluta eliminazione.

Liofilizzazione: Consiste nel processo di isolamento di una sostanza solida da una soluzione mediante il congelamento della soluzione e l'evaporazione del ghiaccio sottovuoto. Asciugatura per congelamento.

Autorizzazioni di marketing: Si tratta del permesso formale conferito da un'autorità regolatoria e che permette ad un produttore di lanciare sul mercato un prodotto dopo attento esame delle Autorità.

Minipools: Campioni di plasma raggruppati da diverse donazioni e poi testati per i marker virali.

Nanofiltrazione: Si tratta di un processo nel quale le soluzioni di proteine vengono fatte passare attraverso le fitte maglie di alcuni filtri che permettono così di rimuovere i virus, ma al tempo stesso consentono il passaggio delle proteine terapeutiche.

Virus non capsulati/senza capsula lipidica: Si tratta di virus patogeni (es. HAV, B19) ai quali manca la capsula lipidica e che quindi non rispondono alle tecniche d'inattivazione virale come ad esempio i trattamenti con solventi detergenti.

Nucleic acid testing (NAT): Test per la rilevazione dell'acido nucleico virale, permette l'individuazione di un virus che potrebbe causare una malattia prima dello sviluppo dei marker immunologici dell'infezione.

Farmacocinetica: Si tratta dell'azione dei farmaci sull'organismo in un certo periodo di tempo. Comprende i processi di assorbimento, distribuzione, localizzazione nei tessuti, biotrasformazione ed escrezione.

Plasma master file: Un dossier d'informazioni redatto in base alle linee guida europee, che permette ai produttori di plasma derivati di descrivere in maniera completa i materiali di partenza.

Pool di plasma: Consiste nel plasma di un numero di donatori che verrà utilizzato per creare un lotto di prodotto.

Plasmaferesi: Un metodo di raccolta del plasma, tramite il quale al donatore viene prelevato soltanto il plasma. Questo metodo permette di donare un volume maggiore di plasma ad ogni donazione, oltre che di poter donare più frequentemente rispetto a quanto possibile donando sangue.

Potenza: Attività biologica che può essere misurata in laboratorio e che è più relazionata all'effetto terapeutico vero e proprio del prodotto.

Specifiche del prodotto: Sono le proprietà di un prodotto. Possono essere misurate in laboratorio permettendo al produttore di valutare e dimostrare l'idoneità allo scopo.

Purezza: Proporzione di un determinato componente (es. fattore VIII) nei concentrati rispetto agli altri componenti presenti.

Sistema di garanzia della qualità: Meccanismo per raggiungere, sostenere e migliorare la qualità del prodotto.

Plasma ricavato: Plasma raccolto come prodotto secondario da donazioni di sangue intero. Questo tipo di plasma generalmente si ottiene da donatori non remunerati.

Scadenza: Il periodo di tempo durante il quale un prodotto può essere immagazzinato sotto specifiche condizioni mantenendo le proprie caratteristiche.



Plasma primario: Plasma ottenuto da donatori tramite il processo conosciuto con il nome di plasmferesi, processo che rimuove soltanto il plasma del donatore. Questo tipo di plasma viene ottenuto per lo più da donatori pagati.

Mercato occasionale del plasma: Mercato di plasma disponibile all'acquisto indipendentemente da qualsiasi altro maggiore fornitore o frazionatore autorizzato. Fonte e qualità non sono adeguatamente assicurate.

Validazione: L'azione di verificare che ogni materiale, processo, procedura, attività, sistema o attrezzatura utilizzata nella produzione o nel controllo, può raggiungere e di fatto raggiungerà i risultati desiderati e prefissati.

Periodo finestra: Il periodo tra il momento in cui un donatore viene infettato da un virus o un agente scatenante una malattia e il momento in cui l'infezione può essere individuata da un marker immunologico. Durante questo periodo il donatore è infetto, ma l'infezione non è individuabile. Grazie al NAT, il "periodo finestra" è ridotto.

APPENDICE D

BIBLIOGRAFIA DI REVIEWS SPECIFICHE SULLE IG E DOCUMENTI REGOLATORI DI PARTICOLARE INTERESSE

- A. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang* 2010; **98(1)**: 12-28
- B. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; **28(4)**: 737-64
- C. Hooper JA. Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; **28(4)**: 765-78
- D. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19(1)**: 3-25
- E. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; **28(4)**: 779-802
- F. Seitz R, Heiden M, Nübling CM, Unger G, Löwer J. The harmonization of the regulation of blood products: a European perspective. *Vox Sang* 2008; **94(4)**: 267-76