

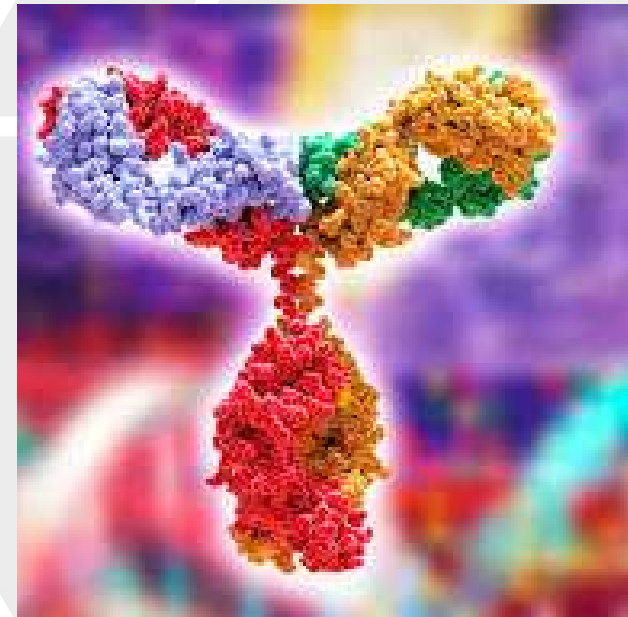
Az IVIG terápia gyógyszerészi szemszögből

Dr. Selmei Eszter

2021.09.29.

Neurológiai Kerekasztal

Szeged



A biológiai gyógyszerek

„Az eljárás maga a gyógyszer.”

„Biológiai gyógyszer minden olyan termék, melynek hatóanyaga biológiai anyag. Biológiai anyag az az anyag, mely **biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki.**” (Directive 2001/83/EC)

A gyógyszerkészítmények gyártásához, minőségellenőrzéséhez **bonyolult analitikai és tisztítási eljárások** szükségesek!

Fő típusaik:

1. Vérplazma készítmények
2. Vakcinák
3. Heparinok (standard heparin, LMWH-k)
4. Hormonok, hormon analógok
5. Növekedési faktorok
6. Monoklonális antitestek, fúziós fehérjék, ADC készítmények
7. Sejt- és génterápiás készítmények

Biológiai gyógyszerek a neurológia területén

- **Actilyse:** altepláz, rekombináns humán szöveti-típusú plazminogén aktivátor (glikoprotein)
- **Heparin** (mucopoliszacharid), **LMWH-k**
„Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.”
- **Monoklonális antitestek:**
alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab, inebilizumab, natalizumab
- Génterápia: **Zolgensma** (AAV9- SMN1 gén funkcionális másolatát tartalmazza)
- **Botulinum toxin**

Peptid-alapú gyógyszerek

Human albumin

IVIG, SCIG készítmények

Monoklonális antitestek

Inzulinok (oligopeptidek)

GLP-1 analógok (Ozempic[®]-semaglutid)

Protrombin komplex (Beriplex[®])

Fibrinogén(Haemocomplettan P[®])

Enzim (Myozyme[®])

Peptid-alapú gyógyszerek előállítás szerint

Humán vérplazmából

- Human albumin
- IVIG, SCIG
- Beriplex[®]
- Haemocomplettan P[®]
- Octanate[®]

Rekombináns DNS-technológiával

- Inzulinok
- GLP-1 analógok
- Monoklonális antitestek
- Actilyse[®]
- Refacto AF[®]



Történeti áttekintés

- Az **1950-es évek**: *Bruton* alkalmazott immunglobulint hypogammaglobulinaemiás beteg kezelésére, intramuszkulárisan történt a beadás. A betegek az IMIG-et rosszul tolerálták, a beadható dózis korlátozott volt, és jelentős szérum immunglobulin-szint emelkedést sem tudtak elérni.
- Az **1960-as évektől** intenzív kutatások folytak az intravénásan adható immunglobulin (**IVIG**) előállítására.
- Az első készítmények jelentős mennyiségű **IgG-aggregátumokat** tartalmaztak, amelyek aktiválták a komplementrendszeret, súlyos mellékhatásokat okozva.
- Az **1980-as évekre** sikerült előállítani a **biztonságos és hatékony IVIG-készítményeket**.



Ogden Carr Bruton

Fehérjék, mint makromolekulás hatóanyagok

- Nagy molekulaméret → biohasznosulás kérdése (abszorpció, penetráció).
- Instabil struktúra jellemző (nem kovalens kötések felelősek kizárólag a szerkezet megtartásához).
- Érzékenyek a környezeti hatásokra (pH, hőmérséklet, fény) → tárolási körülmények!
- Proteolízisre hajlamosak.
- Immunogenitásuk számottevő.
- Bonyolult gyártástechnológia, bioanalitikai módszerek teszik lehetővé a gyógyszerkészítményé formulálását.
- Összességében kényes molekulák → a beviteli kapuk limitáltak.

Formulálási nehézségek (IVIIG terápia)



Problémák:

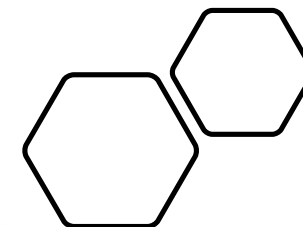
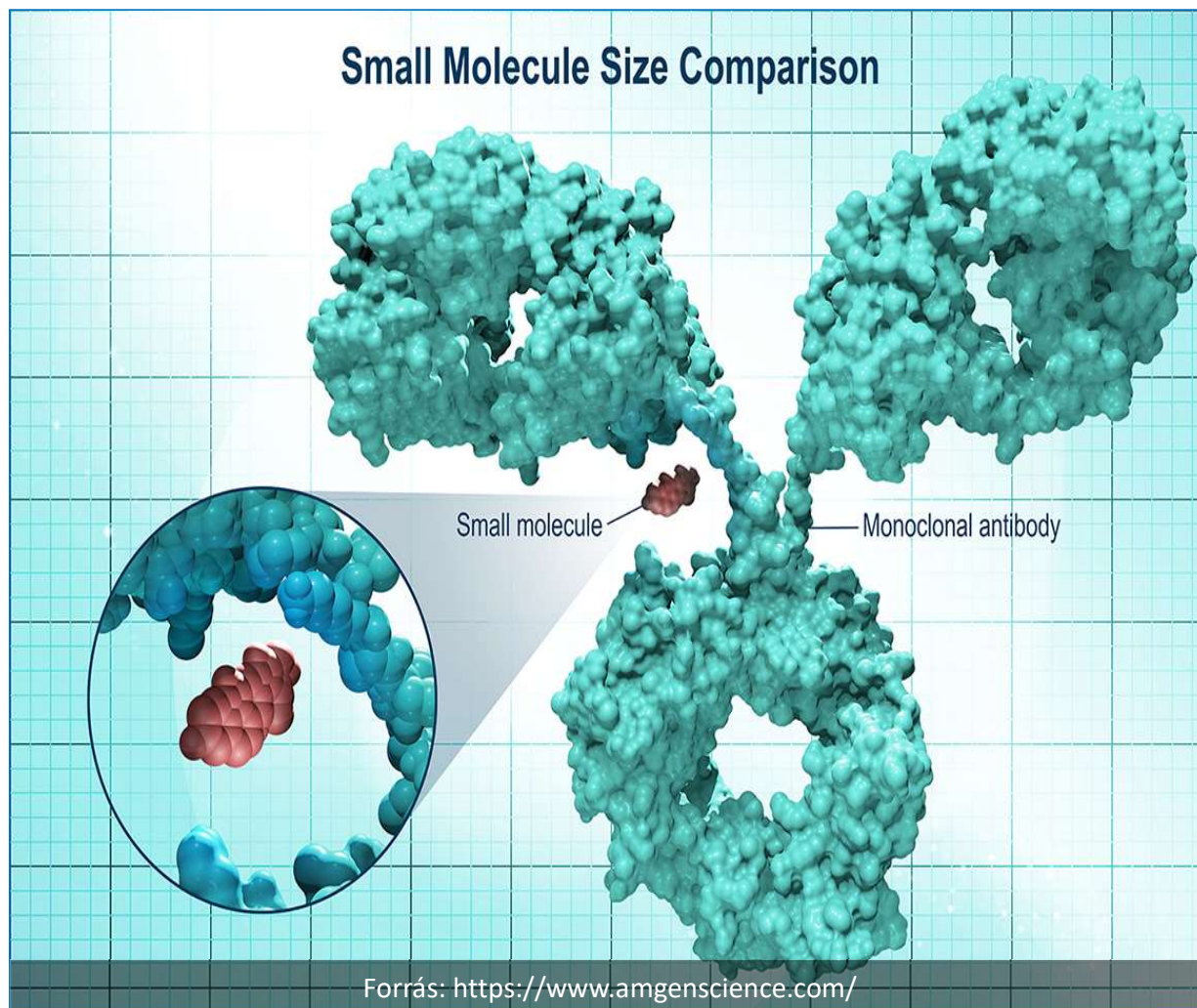
- IgG aggregáció
- Dimer-képződés
- Fragmentálódás

Tárolási körülmények! (2-8 °C)

Gyógyszertechológiai megoldás: az IgG monomereket **prolinnal stabilizálják**, ez az aminosav kölcsönhatásba lép a molekula hidrofób csoportjaival

→ dimerizáció ↓

→ lehetővé válik a szobahőmérsékleten történő tárolás!

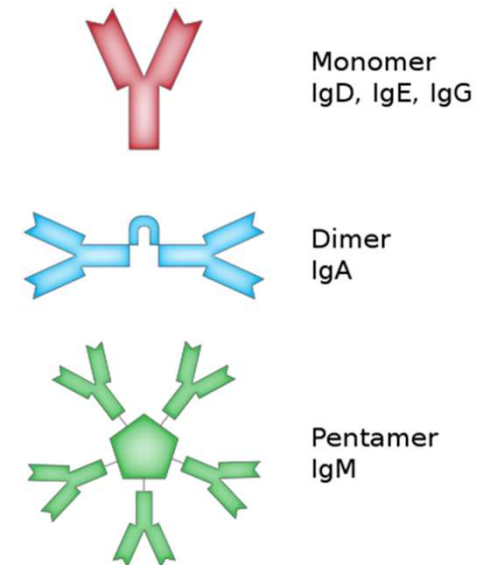


Kismolekula vs. makromolekula

Immunglobulin terápia típusai

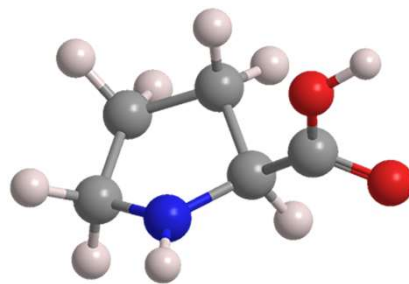
- **IVIG** (Privigen[®], Intratect[®], Humaglobin[®], Pentaglobin[®])
- **SCIG** (Hizentra[®])
Humán rekombináns hialuronidázzal kombinálva a jövőben lehetővé válhat a SCIG **havi dózisának egy adagban történő beadása**, ami tovább növelheti a betegek életminőségét.
- **(IMIG, 16% Human Gamma-globulin oldatos injekció)**
- „Hiper-immunglobulinok”

Forrás: Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy
Authors: Mark Ballow, MDNadine Shehata



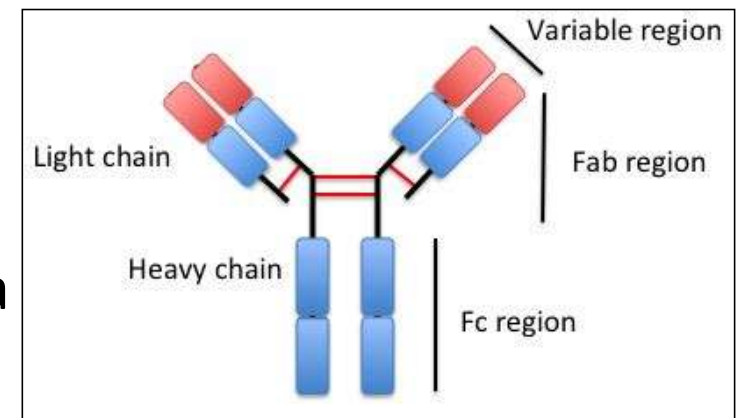
IV és SC immunglobulin készítmények összetétele

	Intravénás Ig készítmény (Privigen 100 mg/ml)	Szubkután Ig készítmény (Hizentra 200 mg/ml)
Indikációk	Szubsztitúció: PID, SID Immunmoduláló kezelés: ITP, GBS, Kawasaki-betegség, CIDP, MMN	Szubsztitúció: PID, hypogammaglobulinaemia (és visszatérő fertőzések CLL, MM betegeknél; allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáción (HSCT) átesett betegeknél) Immunmoduláló kezelés: CIDP
Összetétel	IgG1-69%, IgG2-26%, IgG3-3%, IgG4-2% (A maximális IgA-tartalom 25 mikrogramm/ml)	IgG1-69%, IgG2-26%, IgG3-3%, IgG4-2% (A maximális IgA-tartalom 25 mikrogramm/ml)
Segédanyagok	L-prolin Injekcióhoz való víz Sósav (pH állításra) Nátrium-hidroxid (pH állításra)	L-prolin Poliszorbát 80 Injekcióhoz való víz Sósav (pH-beállításra) Nátrium-hidroxid (pH-beállításra)



Indikációs kör bővülése

- Immunglobulin terápia immunhiányban
- **Neuroimmunológiai betegségek**
- Autoimmun/gyulladásos állapotok (ITP, AIHA, aVWS, Kawasaki betegség)
- Gyulladáscsökkentő hatás (Fab dependens):
 - ✓ Autoantitestek neutralizációja
 - ✓ Az aktivált komplement rendszer gátlása
 - ✓ Proinflammatorikus citokinek neutralizálása
 - ✓ Antitest termelés szabályozása
 - ✓ Dendritikus sejtek funkciójának szabályozása



Forrás: <https://www.labome.com/>

Farmakológiai jellemzők, IVIG

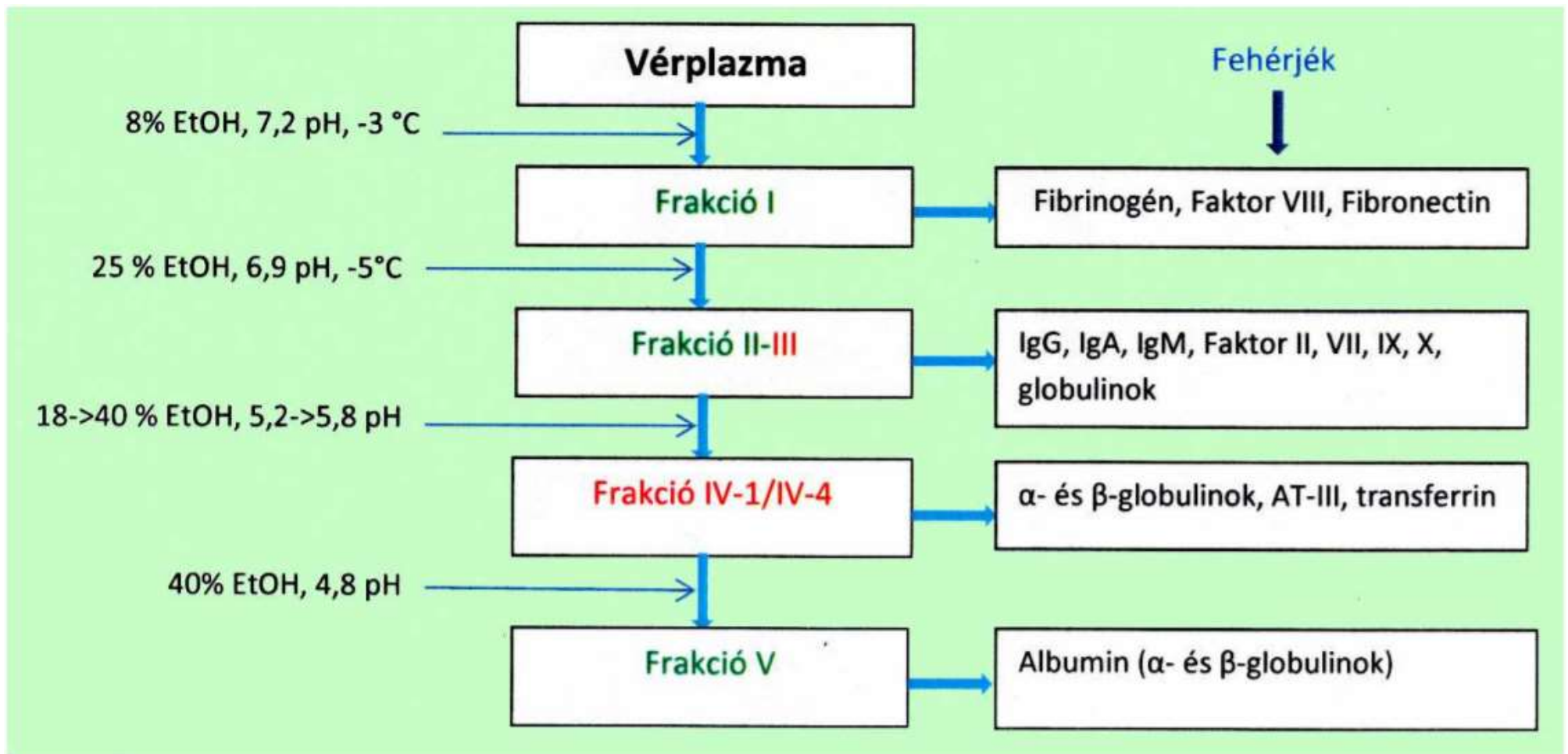
- Farmakoterápiás csoport: immunszérumok és immunglobulinok: immunglobulinok, normál humán, intravascularis alkalmazásra (ATC kód: J06BA02)
- A szubsztitúciótól eltérő indikációkban a hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de **immunmodulátor hatásokkal** bír.
- A humán normál immunglobulin az átlagpopulációban jelenlévő IgG-antitesteket tartalmazza. Rendszerint **legalább 1000 donor plazma-pool-jából készítik**. Immunglobulin G alcsoport-megoszlása a natív humán plazmáéhoz nagyon hasonló.
- Az IgG és az IgG-komplexek a reticulo-endothelialis rendszer sejtjeiben bomlanak le. A felezési idő betegenként változhat.
- Interakció: élő, attenuált vírusvakcinák (kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella)

Az immunglobulin adása legalább 6 héten, de legfeljebb 3 hónapon keresztül ronthatja az élő, attenuált vírusvakcinák hatásosságát.

„Humán donorok plazmájából előállítva.”

- Plazmaferezis.
- A levett vért zárt, steril rendszerben vörsejtekre és plazmára választják szét.
- Egy alkalommal maximum 750 milliliter plazmát adhat, amit két három napon belül újratermel a szervezete. Egy évben összesen 25 liter plazmát adhat.
- Kb. 10 donor kell egy immunhiányos beteg 1 havi gyógyszeradagjához.
- Eltarthatóság: 1 évig fagyasztva.
- **Mennyi idő alatt válhat a vérplazma gyógyszerre?**

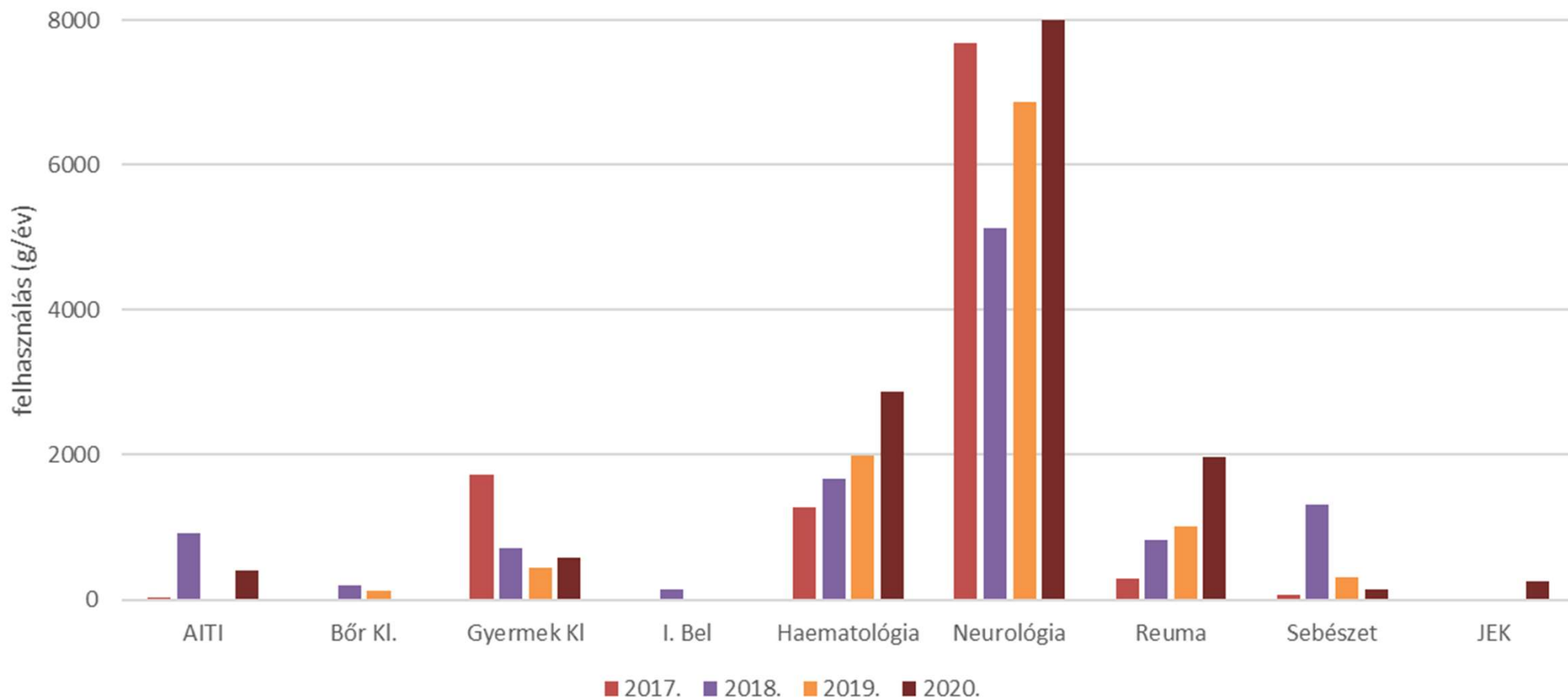




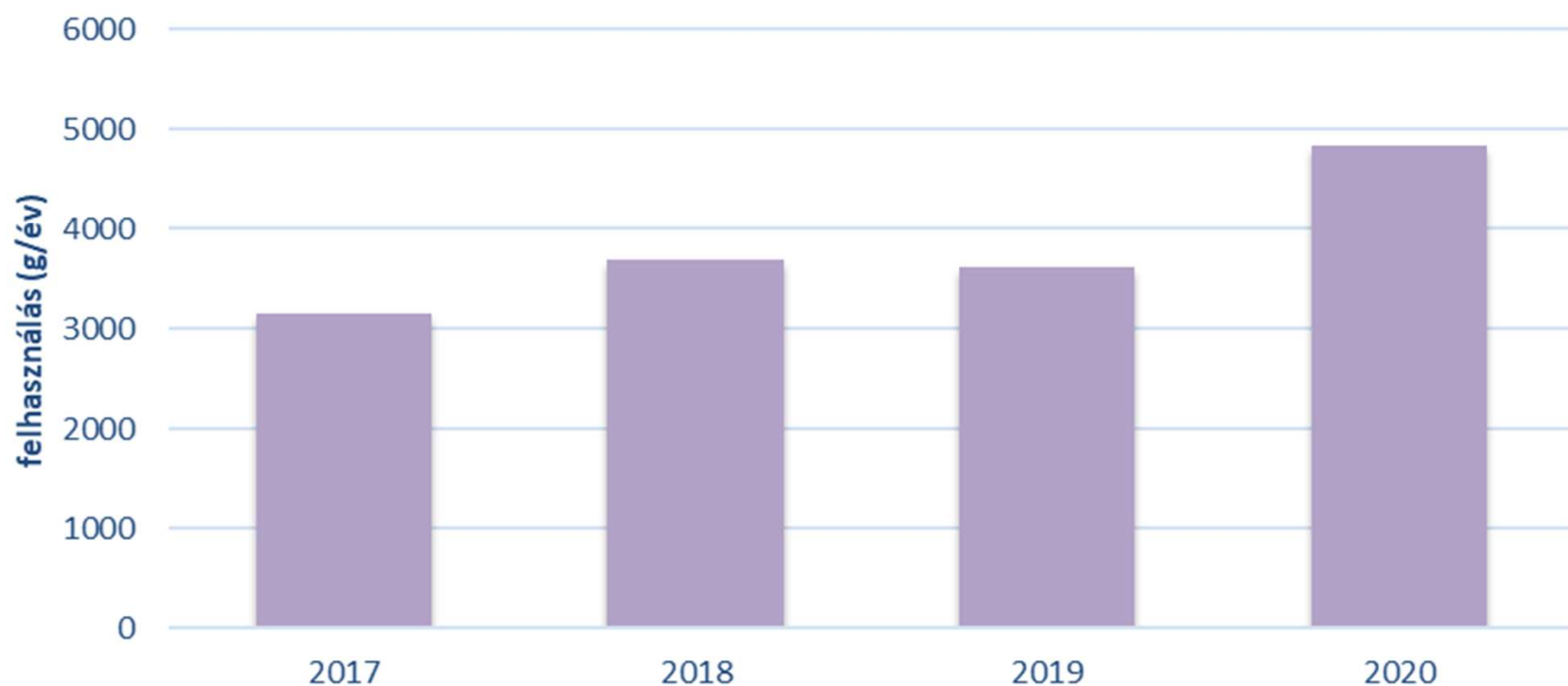
A Cohn frakcionálás lépései és termékei

(forrás: http://pc.ch.bme.hu/oktatas/konyvek/abet/Biotermekek_technologia/, Vér- és plazmakészítmények)

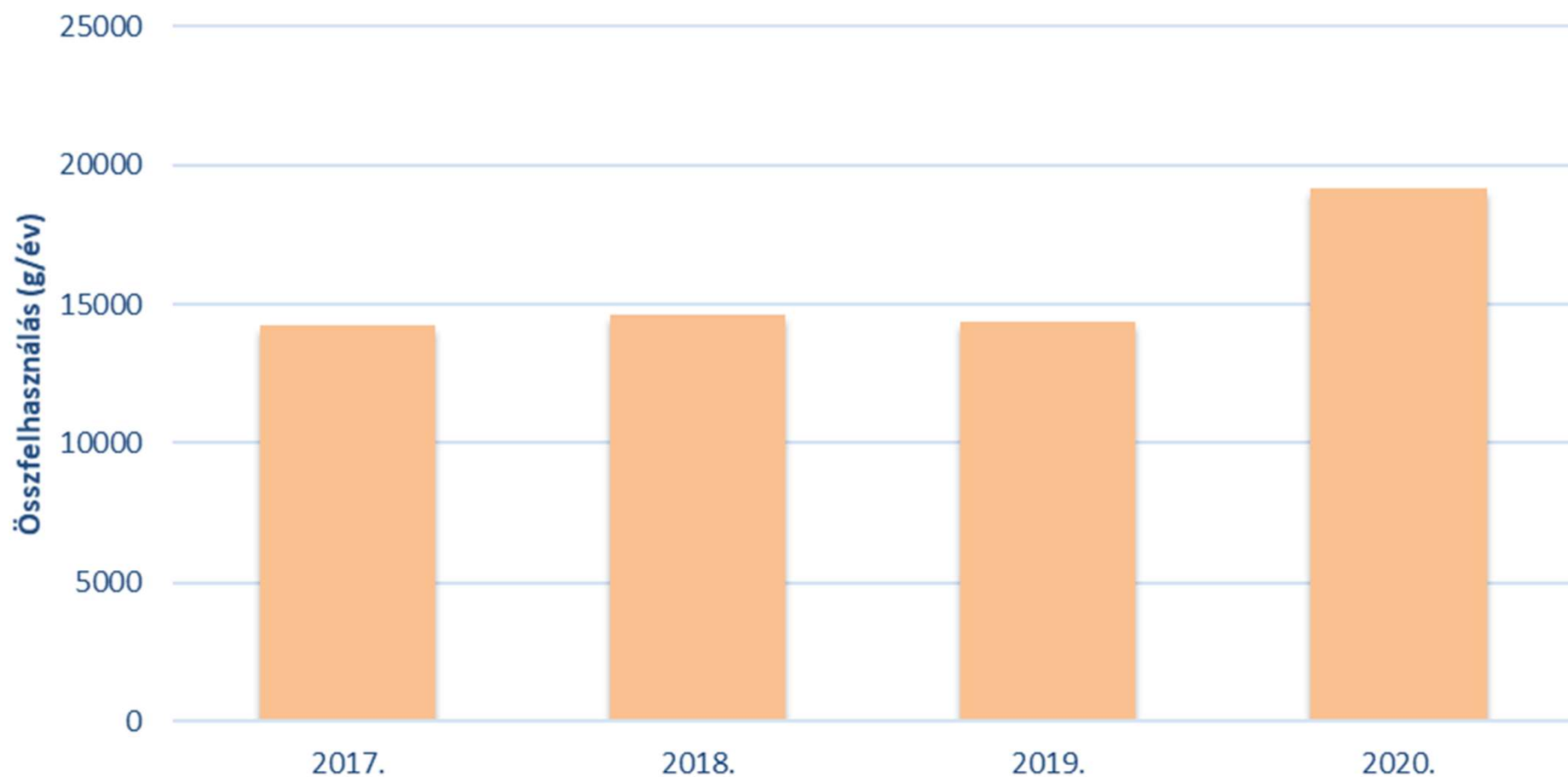
IVIG felhasználás SZTE SZAKK (2017-2020)



IVIG felhasználás primer immunhiány indikációban-tételes elszámolás (SZTE SZAKK,2017-2020)



IVIG összfelhasználás SZTE SZAKK (2017-2020)



Kitekintés

- Az **IVIG készítmények gyártása** függ a humán vérplazma rendelkezésre álló mennyiségétől.
- Előállítható **rekombináns DNS technológiával** hatásos molekula?
- Az **IVIG/SCIG alternatívájaként** a kutatók tudják majd reprodukálni a hatásért felelős molekulaszegmenseket?
- Az **IgG Fc-fragmensek multimerei** megfelelhetnek ezeknek a kritériumoknak; több molekula a fejlesztések korai szakaszában van.

Table 1

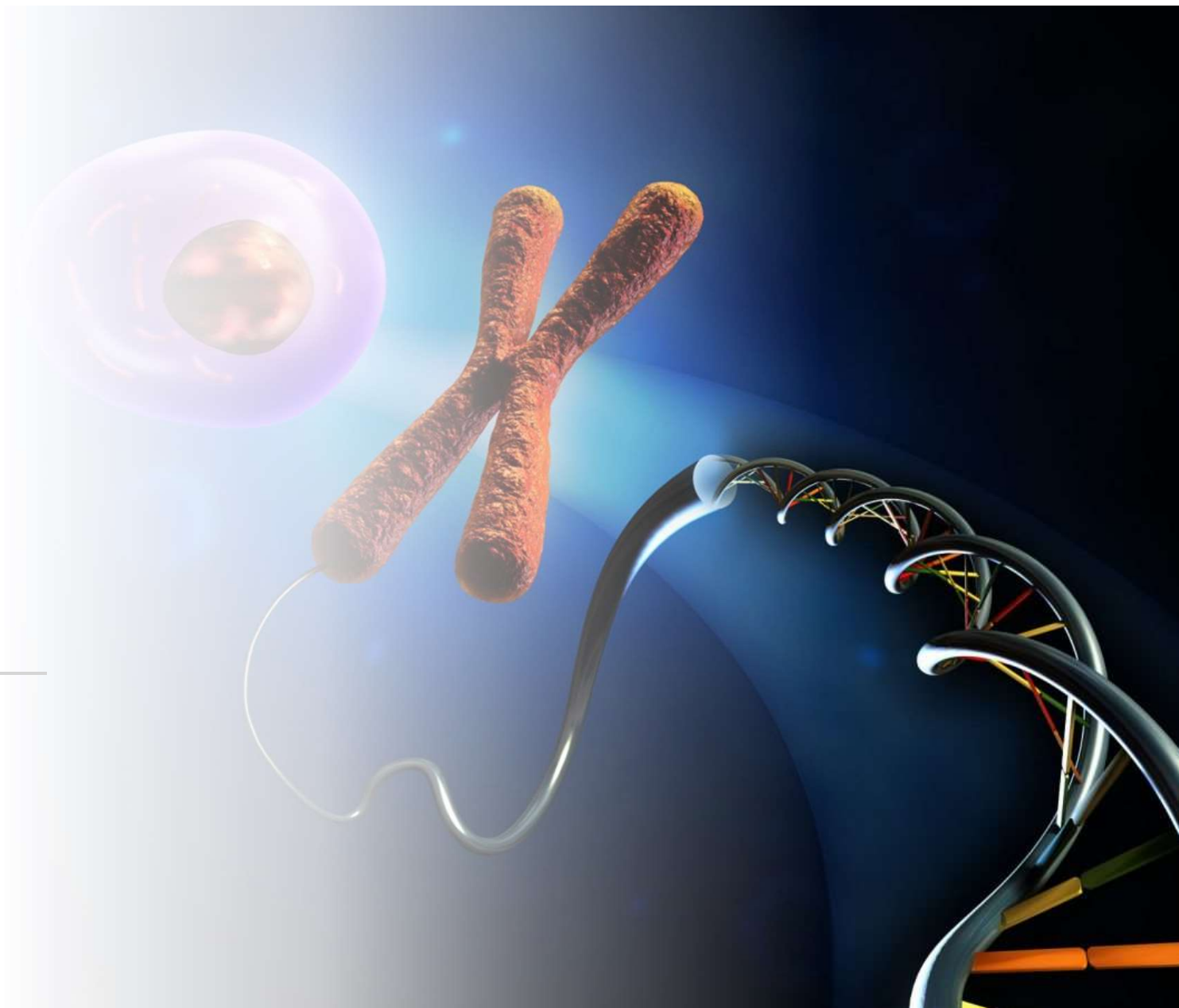
Selected next generation biologics currently under investigation.

Molecule	Description	Preclinical data	Indications	Stage	Institution
GL2045; Stradomer™	Fc multimerized by IgG2 hinge	Animal models: CIA ^a , ITP, MG In-vitro: FcγR avidity ↑	CIDP (Orphan Drug Status Granted, US) MG, RA	Preclinical	Gliknik/Pfizer
HexaGard™	IgG1 Fc with IgM tailpiece and mutations [L309C/H310L]	In-vitro: FcγR avidity ↑; no binding to FcRn	Autoimmune or inflammatory disease	Preclinical	Liverpool School of Tropical Medicine
SIF3 (M230)	IgG1 Fc based trimer	Animal models: arthritis, ITP In-vitro: ADCP ↓, FcγR avidity ↑	Autoimmune disease	Preclinical	Momenta
ARGX-113	Mutated IgG1 Fc with high affinity for FcRn	Not known	MG	Clinic Phase I	argenx
SM101	Recombinant soluble FcγRIIB	Animal models: CIA, SLE	SLE, ITP	Clinic Phase II	Suppremol/Baxalta/Shire
HL161	Anti-FcRn mAb	Not known	Pemphigus, NMO, MG, lupus nephritis	Preclinical	HanAll BioPharma

^a Abbreviations: CIA: Collagen Induced Arthritis; MG: Myasthenia gravis; ITP: Immune Thrombocytopenia; CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; NMO: Neuromyelitis Optica; ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity; ADCP: Antibody Dependent Cellular Phagocytosis; CDC: Complement Dependent Cytotoxicity.

Forrás: IVIG in autoimmune disease — Potential next generation biologics. Zuercher AW et al.

Köszönöm a
megtisztelő
figyelmet!



Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom

Prof. Dr. Klivényi Péternek az SZTE Neurológiai Klinika intézetvezetőjének,

Dr. Szok Délia Docens Asszonynak,

Dr. Bodó Gabriella Főgyógyszerésznőnek és
az Egyetemi Gyógyszertár munkatársainak.

Irodalomjegyzék

- *A biológiai terápia fogalma és alkalmazásának általános szempontjai (Concept of Biological Therapy and General Aspects of Its Use)*
Dr. Poór Gyula
- *Szubkután immunglobulin-pótlás és –terápia, Gulácsy Vera dr., Maródi László dr.*
- *Immunglobulin kezelés immunmodulációs hatásai autoimmun kórképekben. Dr. Zeher Margit*
- *IVIG in autoimmune disease — Potential next generation biologics.*
Adrian W. Zuercher, Rolf Spirig, Adriana Baz Morelli, Fabian Käsermann
- *Engineering of Fc Multimers as a Protein Therapy for Autoimmune Disease.*
Elizabeth A Fitzpatrick, Jin Wang, S E Strome
- *OGYÉI gyógyszer adatbázis*
- <https://www.medgadget.com/>