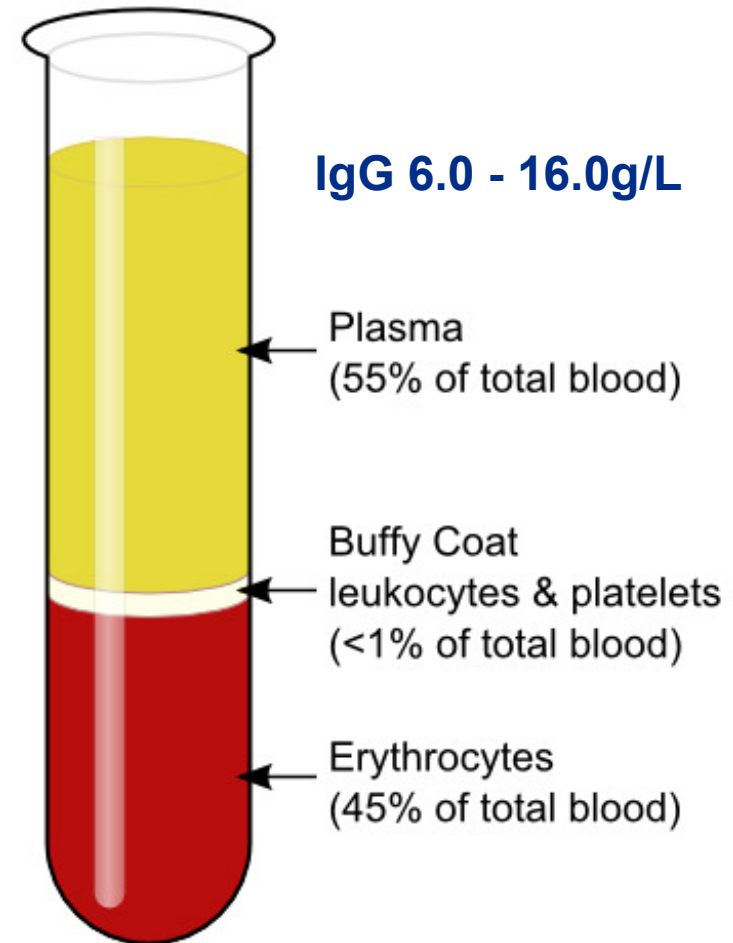


www.pei.de

Rund um Immunglobuline: die Kunst des On- & Off-Label Gebrauchs

Jacqueline.Kerr@pei.de
Department of Immunology
Paul-Ehrlich-Institut
Langen, Germany





10^{10}
CDRs pro Spender
X
 10^4
Spenden im Plasmapool



Fraktionierung: Paste II = Ig

Virusinaktivierung

Aufreinigung

Formulierung

IVIg/
SCIG



Regulation der Immunglobuline

Biological
reference standards



ICH GLs:
viral safety, impurities, comparability



R (95) 14 und 15
"Blood Guide"



Monographien:
➤ 0918 - IVIG
➤ 2788 - SCIG
➤ 0338 - IMIG

IG Chargentestung - OMCL



2002/98/EC ("Blood Directive")



GL on plasma derived medical products
EMA/CHMP/BWP/706271/2010

GL on clinical investigation of IVIg
EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3

GL on core SmPC IVIG
EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5



Innate Immunity

DC-mediated T-cell activation ↓
Pro-inflammatory cytokine production ↓
Anti-inflammatory cytokine production ↑
DC differentiation ↓ and
costimulatory molecules ↓
DC maturation of "primed" monocytes ↑
↑ CD83 and CD86
Expression of CD1d ↑
NK-mediated ADCC ↑
Expression of activating FcγRs ↓

Induce changes in NK-cell trafficking from
blood to tissue
NK-cell activation ↑
Cytokine production and degranulation ↑
Anti-tumor activity ↑

Expression of inhibitory FcγRIIB ↑
Blockade of activating FcγRs
Macrophage activation ↓
Production of proinflammatory cytokines ↓
Production of IL-1-Ra ↑
Expression of activating FcγRs ↓
Expression of IFNγR2 ↓

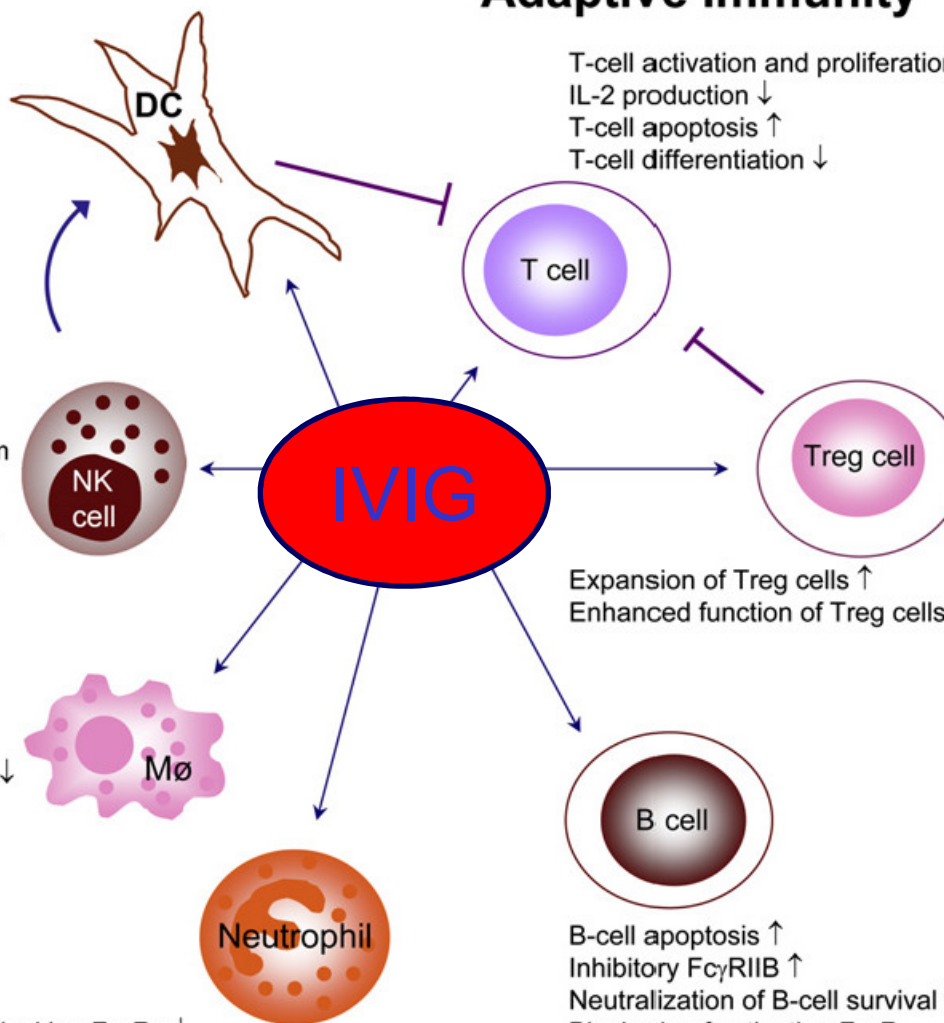
Neutrophil death via siglec ↑
Neutrophil activation by IgG monomers blocking FcγRs ↓
Neutrophil activation by IgG dimers binding FcγRs or by ANCA ↑
Neutrophil adhesion to endothelium ↓

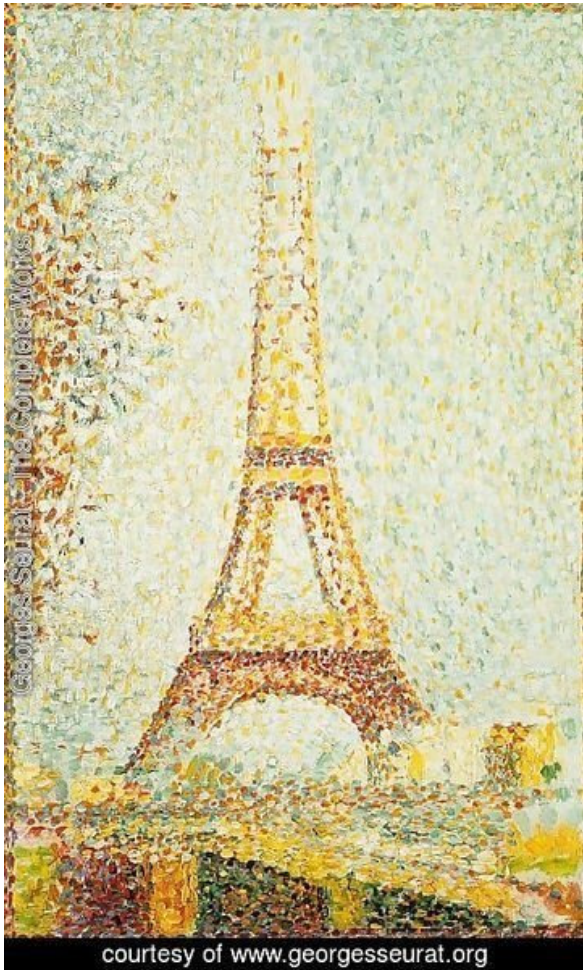
Adaptive Immunity

T-cell activation and proliferation ↓
IL-2 production ↓
T-cell apoptosis ↑
T-cell differentiation ↓

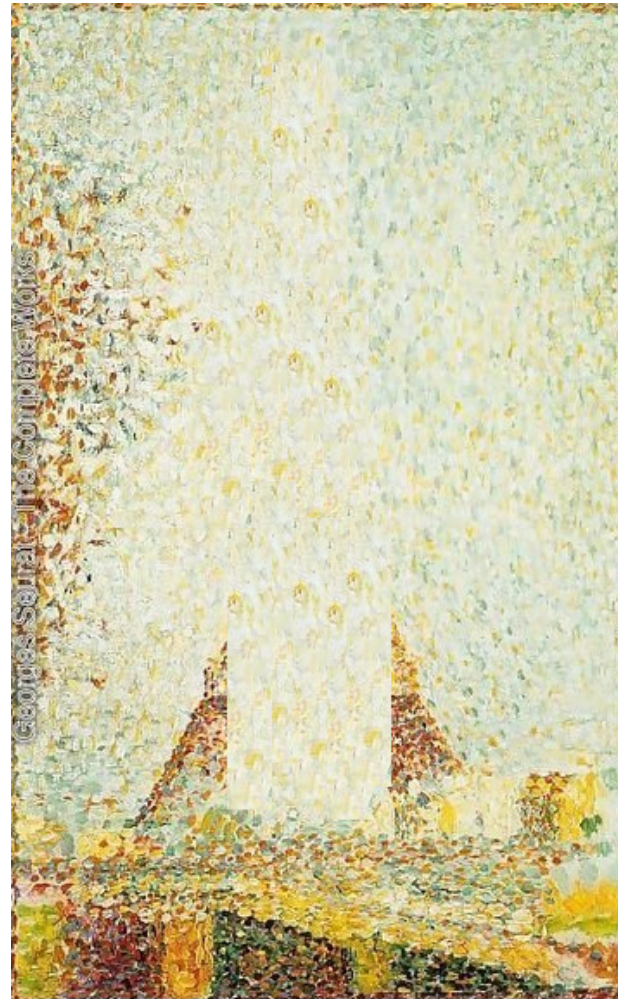
Expansion of Treg cells ↑
Enhanced function of Treg cells

B-cell apoptosis ↑
Inhibitory FcγRIIB ↑
Neutralization of B-cell survival factors
Blockade of activating FcγR
B-cell proliferation ↓
Regulation of antibody production



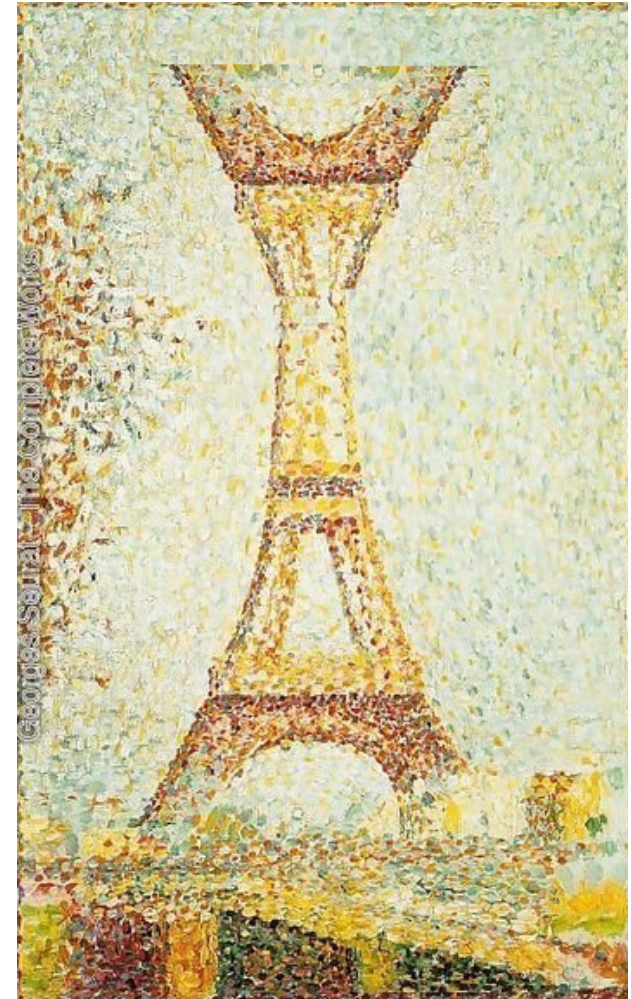


10x Punkte
Immunprofil
eines Gesunden



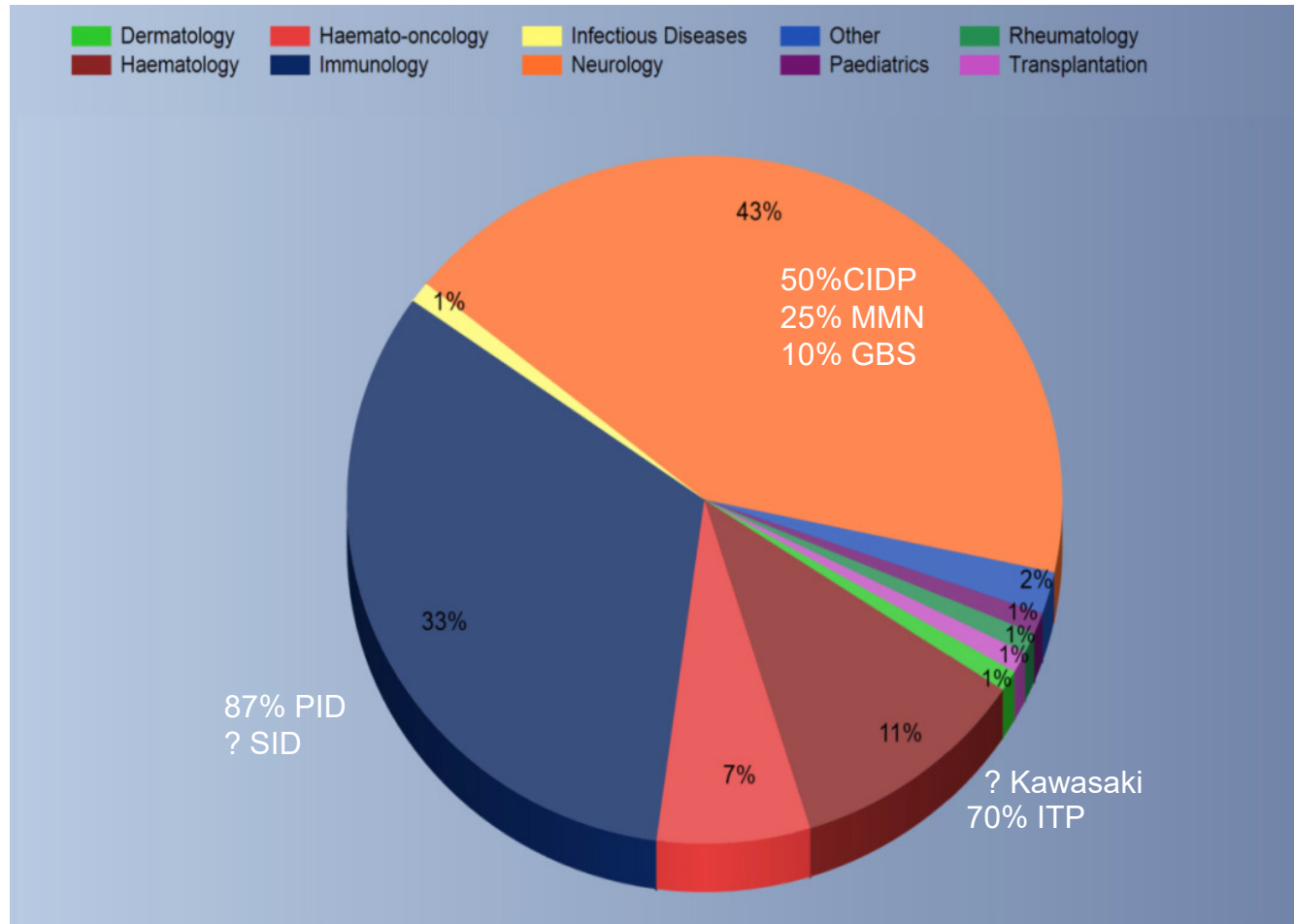
PID/SID

AI





Verbrauch und On-label Indikationen





“When you hear hoofbeats think horses...not zebras.”



Rebecca Zook is an award-winning artist and writer. In the summer of 2008, Rebecca was diagnosed with (CVID), a very rare disease, at the age of 41. Due to her CVID, Rebecca has secondary autoimmune conditions and has undergone a mastectomy.

She receives infusions of IgG antibodies every three weeks and encourages everyone to donate plasma from which this lifesaving medicine is derived.



On-label PID/SID



Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) mit:

- PID mit eingeschränkter Antikörperproduktion
- SID bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, unwirksamer antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder einer IgG-Konzentration im Blut von < 4 g/L

* PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters für Impfstoffe mit Pneumokokken-Polysacchariden und Polypeptid-Antigenen

PID	Anfangsdosis: 0,4-0,8 g/kg	alle 3-4 Wochen
	Erhaltungsdosis: 0,2-0,8 g/kg	
SID	0,2-0,4 g/kg	alle 3-4 Wochen

IgG-Talspiegel: ≥ 6 g/l

IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen gemessen und beurteilt werden

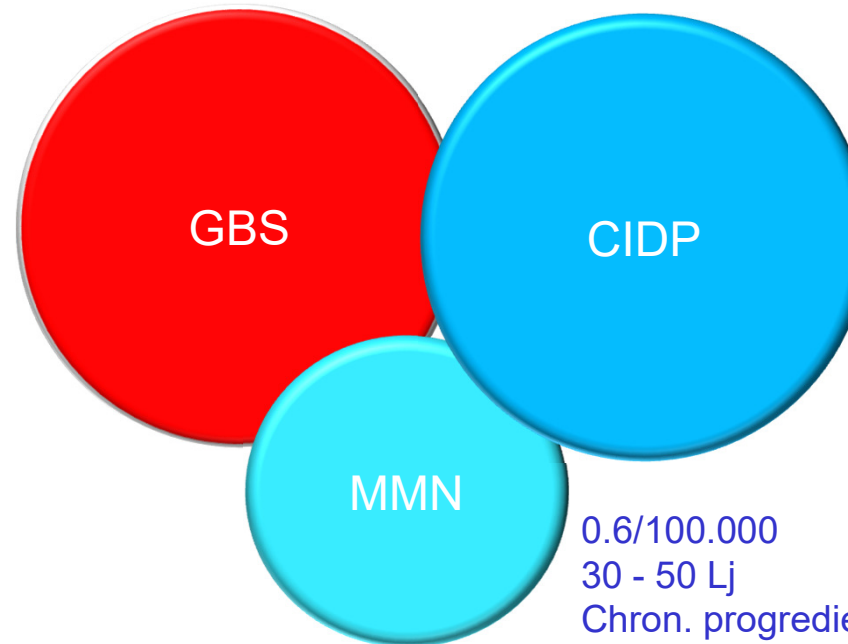


Immunvermittelte Neuropathien

On-label

1-2/100.000
Akuter Verlauf
Molecular mimicry: C. jejuni, CMV, EBV, Zika, post-vacc.
Paresen distal-symmetrisch
Ateminsuffizienz ~. 25 %
Parästhesien
Autonome Dysfunktionen
Mortalität 5-15 %

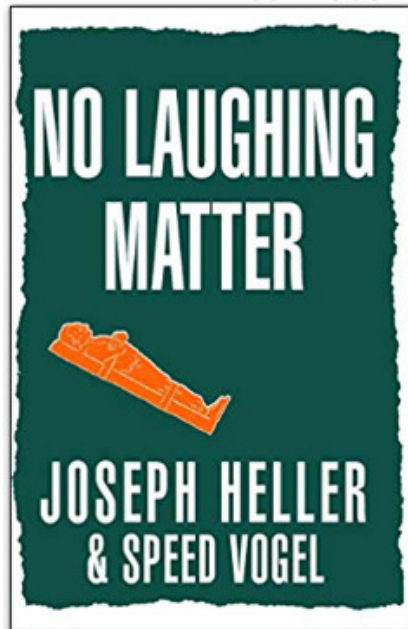
Plasmaaustausch



1-2/100.000
40 -50. Lj
Chron. progredienten Verlauf /RR
Paresen: symmetrisch (proximal oder distal)
Parästhesien 64 %
Hirnnerven 2-32%

**Steroide
Plasmaaustausch**

0.6/100.000
30 - 50 Lj
Chron. progredienten Verlauf
AK zu Gangliosid-GM1
Paresen: asymmetrisch, distal > proximal, obere > untere Extr.
Muskelkrämpfe, Faszikulationen, Leitungsblöcken
Axonverlust



GBS/CIDP/ MMN



GBS	0,4 g/kg/Tag	für 5 Tage
CIDP	Anfangsdosis: 2 g/kg	über 2-5 Tage
	Erhaltungsdosis: 1 g/kg	über 1-2 Tage, alle 3 Wochen
MMN	Anfangsdosis: 2 g/kg	über 2-5 Tage
	Erhaltungsdosis: 1 g/kg	alle 2-4 Wochen
	oder 2 g/kg	oder über 2-5 Tage, alle 4- 8 Wochen



Myasthenia Gravis (MG)

produktspezifisch: Gamunex



Gamunex SPC (Fachinformation):

- **Schwere, akute Exazerbationen bei MG**
- **2 g/kg ü 2 T (1 g/kg pro Tag)**

Zinman et al. (2007): randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie:

- 51 Pt mit MG Exazerbationen,
- 2 g/kg Gamunex 10% ü. 2 T
- 1° EP Änderung im QMG-Score (0-39) an Tag 14 vs Basiswert = -2,54 (p = 0,047)
- In Patienten mit mittlerer bis schwerer MG zu Studienbeginn (QMG-Score > 10,5) hatten mittlere Änderung = -3,39 (p = 0,010)

Prospektive, offene, nicht-kontrollierte Studie,

- 49 Pt. mit MG Exazerbationen
- 2 g/kg Gamunex 10% ü. 2 T
- 1° EP Änderung des QMG-Scores an Tag 14 vs Basiswert
- Mittlere Änderung von QMG-Score = -6,4

Dermatomyositis (DM) produktspezif. Octagam



**Immunmodulation bei Erwachsenen mit:
Aktiver DM, die mit Immunsuppressiva
einschließlich Kortikosteroiden behandelt wird,
oder bei einer Unverträglichkeit oder
Kontraindikation gegenüber diesen
Arzneimitteln.**

Rand., doppelbl., pl-kontr. Phase 3 in 94 DM Pt.
über 16 W → nur Pt ohne Verschlechterung 6 M
open-label Extension (OLE)

Dosis: 2g/kg/4 Wochen

1°EP: % Responder bei W 16 (response =
Verbesserung um ≥ 20 Pkt. in Total Improvement
Score (TIS: 0-100))

79% vs 44% p= 0.0008

Response bleibt in OLE bestehen

Off-label

Laufende klinische Studien



Alzheimer's Disease (AD)

Antibody-associated psychosis

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Dermatomyositis (DM) (produktspezif. Octagam)

Diabetic Neuropathies

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Henoch-Schoenlein Purpura

Mucocutaneous Lymph Node Syndrome

Myasthenia gravis exacerbations (MG) (produktspezif. Gamunex)

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia

Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome

Pompe Disease (glycogen storage disease)

Post-polio Syndrome

Primary Sjögren's Syndrome

Painful Sensory Neuropathies

Sickle Cell Pain Crises

Small Fiber Neuropathy

Stiff-Person Syndrome

Systemic Sclerosis

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

Unverricht-Lundborg Disease (epilepsy)



Alzheimer's Disease (AD)

Phase 3 Studien	Patientenzahl /Dauer/ Dosierung	1° EP/Ergebnis
Kiovig vs Albumin NCT00818662	390 Pt. / 70 W 0.2, 0.4 g/kg/2W	ADAS-Cog Keine Differenz zw Verum und Albumin (p= 0.812)
Gammagard Liquid vs Albumin NCT01524887	508 Pt /76 W (36 W>>) 0.2, 0.4 g/kg/2W	ADAS-Cog u. ADCS-ADL Keine Differenz zw Verum und Albumin
PE albumin + Flebogamma 5% vs albumin vs Sham PE NCT01561053	347 Pt. / 60 W 0.2, 0.4 g/kg/2W	ADAS-Cog Progress. ↓66% in gepoolten behandelten, mod. Pt. ADCS-ADL Progress. ↓52% in gepoolten behandelten, mod. Pt (nicht in milden Pt.)

Post-Polio Syndrom (PPS)



Flebogamma 5% DIF
NCT02176863

Rand. doppelbl., pl-kontr. Phase 2/3 in
210 PPS Pt. mit Dosisfindung:

2 g/kg/4 W

1 g/kg/4 W

→ Beh. 52 Wochen

1° EP: 2 Minutes Walk Distance
(2MWD) test vs Basiswert

Ende: 12/2022



Diffus kutane systemische Sklerose (dcSSc)



IgPro 10, IgPro 20
NCT04137224

Rand. o-l, X-over Phase 2 in 26
dcSSc Pt

Sicherheit, Verträglichkeit + PK

Ende: 8/2021



Wenn es eng wird...

- Patienten könnten andere, auf dem Markt befindlichen Immunglobulinpräparate verordnet werden.
- Verschreibung der Immunglobulinpräparate in der niedrigsten Dosierung oder dem längst möglichen Intervall, wobei, je nach Ansprechen, dies evtl. individuell adaptiert werden müsste.
- Verschreibung eines Immunglobulinpräparates nach Idealgewicht bei übergewichtigen Patienten (auch hier müsste das Ansprechen beachtet werden).
- Bei gravierenden Engpässen müsste in Indikationen mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten ein temporärer Wechsel erfolgen.