

L'infettivologia del terzo millennio:
dall'isolamento all'integrazione

Paestum, maggio 2004

L' INFEZIONE DA HCV: UN'EPIDEMIA AL TERMINE?

Marcello Piazza, Grazia Tosone, Ivan Gentile

Malattie Infettive- Università Federico II, Napoli

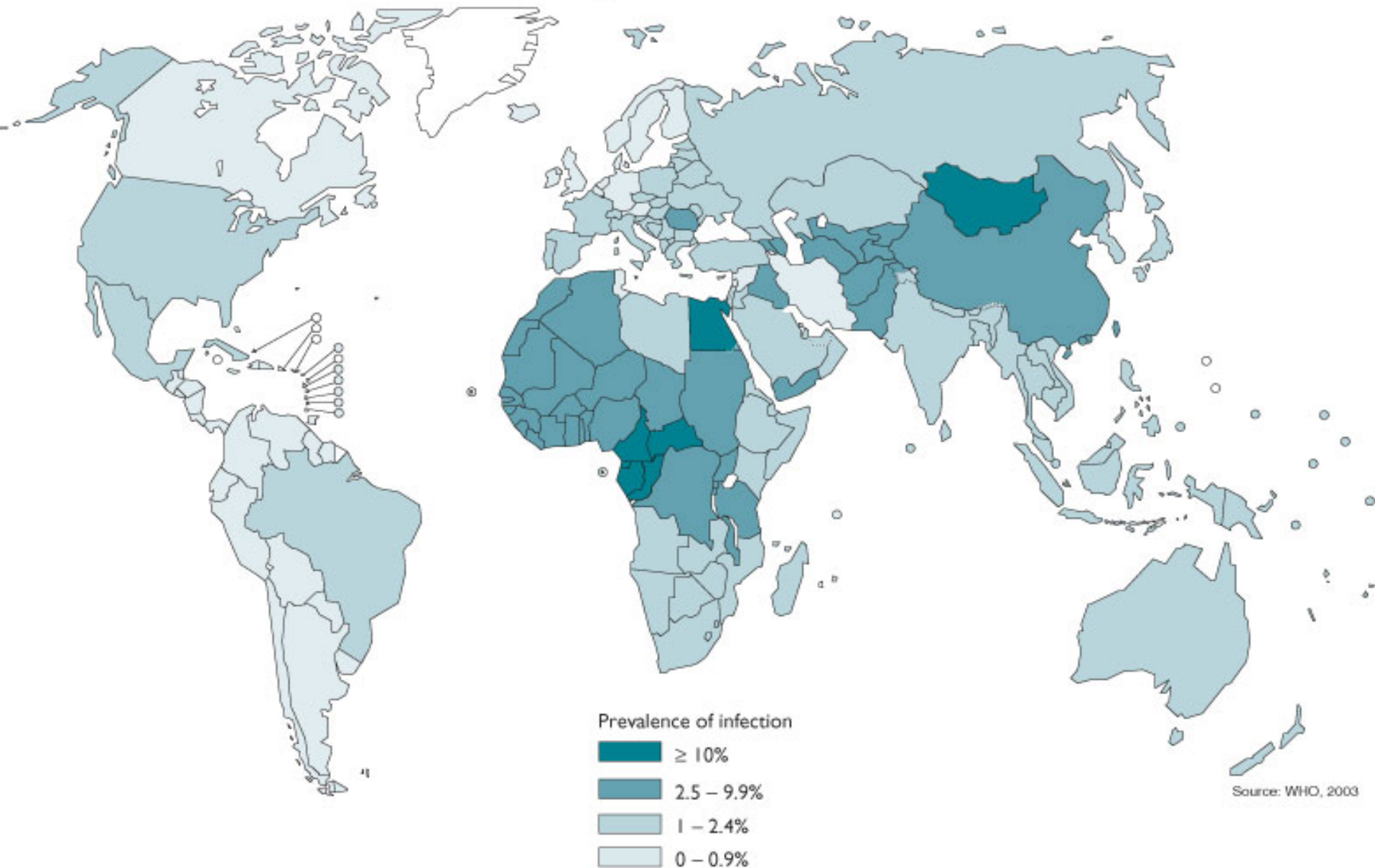


DIFFUSIONE DI HCV NEL MONDO

- Il virus ha una diffusione ubiquitaria, anche se presenta ampie oscillazioni di prevalenza (da 0,003% a >18%)
- Ha infettato ~ 3% della popolazione mondiale (ossia >170 milioni, di cui circa 4 in Usa e 1,5 in Italia)



Hepatitis C, 2003



PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALL'EPATITE C

- **Tossicodipendenza per via e.v.**
- **Esposizione professionale**
- **Contatti sessuali**
- **Trasmissione materno-fetale**

- **Somministrazione di sangue ed emoderivati
(prima degli anni '90)**



MODALITA' DI TRASMISSIONE DI HCV



- **Trasmissione parenterale**

- inoculazione di sangue o emoderivati infetti
- uso di aghi, siringhe, strumenti chirurgici infettati
- trapianto di organi infetti



- **Trasmissione parenterale inapparente**

- contatto sessuale
- via materno-fetale
- uso di articoli da toilette
- "cure estetiche" (manicure, pedicure, etc)

Il 40 % circa delle infezioni da HCV sono definite "community acquired", ma la modalità di trasmissione è sempre parenterale inapparente



FATTORI DI RISCHIO RIPORTATI NEI 6 MESI ANTECEDENTI IN 708 CASI DI EPATITE ACUTA C

• Emotrasfusione	1,8%
• Tossicodipendenza ev	33,4%
• Intervento chirurgico	17,7%
• Terapia odontoiatrica	27,8%
• Altre esposizioni parenterali inapp*	33,4%
• > 1 partner sessuale	33,2%

* pearcing, tatuaggi, agopuntura, pedicure, manicure



Prevalenza di anti-HCV per fasce di età nella popolazione generale di Sersale (CZ)

Fasce di età	Anti-HCV pos. (%)
0 – 9	0,9
10 – 19	0,6
20 – 29	1,7
30 – 39	2,3
40 – 49	5,0
50 – 59	18,4
≥ 60	33,1
Totale	12,6*

* 84,7% HCV-RNA positivi



TRASMISSIONE SESSUALE DI HCV

- HCV si trasmette per via sessuale, anche se meno frequentemente di HBV e HIV
- Il rischio di infezione varia a seconda del comportamento sessuale:
 - da 0 a 0,6% per anno nei partners eterosessuali monogami
 - da 0,4 a 1,8% per anno nei soggetti con numerosi partners sessuali



TRASMISSIONE SESSUALE DI HCV

- Il 30 % dei casi di epatite C sono acquisiti per via sessuale
- Il rischio per singolo atto sessuale è basso ma va tenuto presente:
 - Il gran numero di soggetti infetti.
 - L'alta percentuale dei soggetti che praticano attività sessuale
 - L'elevatissima ripetitività dell'atto sessuale



INCIDENZA DELLA TRASMISSIONE DI HCV NELLE PERSONE ESPOSTE A CONTAGIO SESSUALE

Autore	Casistica	Periodo di osservaz.	Incidenza (%/anno)
Studi retrospettivi e prospettici di coorte nelle persone con multipli partner sessuali			
Giuliani, 1997	709 pz. Afferenti a strutture per STD	1-3,7 anni	1,25
Wu, 1993	109 prostitute afferenti a strutture per STD	1 anno (media)	1,8
Nakashima, 1992	152 prostitute	1,6 anni (media)	0,4
Studi prospettici di coorte su coppie eterosessuali monogame			
Piazza, 1997	449 coppie discordanti nel gruppo placebo del trial con immunoglobuline	12,4 mesi (media)	0,6
Kao, 2000	112 coppie discordanti	45,9 mesi (media)	0,23

TRASMISSIONE MATERNO-FETALE DI HCV

Negli studi che hanno casistiche e durata di follow-up adeguati, il rischio di trasmissione oscilla dal 4 al 9% (**media** del **5%**)



INCIDENZA DI EPATITE C IN ITALIA

In un studio eseguito su un campione di popolazione generale dell'Italia centrale (3884 persone seguite per 5-9 anni) è emerso che:

**ogni anno si contagiano di epatite C
14 persone su 100.000**



DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE DA HCV IN USA

Incidenza di epatite acuta da HCV:

Anni '80: 230.000 casi/anno

Anni '90: 38.000 casi/anno

Anno 2002: 35.000 casi/anno

Prevalenza nella popolazione generale

Anni '90: ~ 2%

Anno 2030: ~ 1%



DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE DA HCV IN USA

- **I decessi associati alla epatite cronica C (principalmente dovuti a cirrosi) oscillano da 10.000 a 12.000 per anno, ma sono certamente sottostimati**
- **Dal 1991 al 2000 il numero dei pazienti HCV-infetti sottoposti a trapianto epatico è aumentato di circa 5 volte (nel 2001 ben 9,783 pazienti HCV-infetti erano in lista in attesa). L'epatite C costituisce la principale causa di trapianto epatico in USA**
- **L'infezione da HCV è responsabile di circa il 30% dei casi di epatocarcinoma, la cui incidenza continua ad aumentare**



DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE DA HCV IN USA

- La spesa sanitaria per l'epatite C è aumentata da 39 milioni del 1991 a 1026 milioni di US dollari nel 1998.

E nel futuro??



PROIEZIONI SUL FUTURO DELL'INFEZIONE DA HCV IN USA

Si stima che l'infezione da HCV provocherà in USA nel periodo dal 2010 al 2019:

- **165.900 decessi** per complicanze della epatite cronica C
- **27.200 decessi** per epatocarcinoma
- **10,7 miliardi** di US dollari per costi sanitari nonché
- un costo sociale di oltre **54 miliardi** di US dollari



PROIEZIONI SUL FUTURO DELL'INFEZIONE DA HCV IN USA

	2000	2010	2020	2040
Infezione da HCV	2.940.678	2.870.391	2.681.556	2.177.089
Cirrosi	472.103	720.807	858.788	828.134
Cirrosi scompensata	65.294	103.117	134.743	142.732
HCC	7.271	11.185	13.183	12.528
Decessi correlati ad epatopatia	13.000	27.732	36.483	39.064

FUTURO DELL'EPATITE C

**COSA FARE PERCHE' LE
DISASTROSE CIFRE PREVISTE PER
L'EPATITE C POSSANO RIDURSI?**



EPATITE VIRALE B

- PROFILASSI ATTIVA
 - **VACCINO**
- PROFILASSI PASSIVA
 - **IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE (HBIG)**
 - Evita reinfezione del fegato trapiantato
 - Profilassi post-esposizione (puntura accidentale, contatti sessuali a rischio) nei soggetti non vaccinati (CDC)
 - Trasmissione materno-fetale



EPATITE VIRALE C

- PROFILASSI ATTIVA
 - INESISTENTE!

- PROFILASSI PASSIVA

?? !!



TAPPE FONDAMENTALI ...

- 1989: **scoperta di HCV** (Houghton e coll.)
- 1989/90: allestimento e commercializzazione dei **primi tests** (anti-HCV) per diagnosticare l'infezione da HCV. La presenza di anti-HCV nel sangue indica infettività.
- Dal 1990 al 1993: **screening obbligatorio** per anti-HCV delle unità di sangue utilizzabili per trasfusioni o preparazione di emoderivati in USA e nella maggioranza degli Stati Europei. Le unità anti-HCV positive vengono scartate.



TAPPE FONDAMENTALI

- 1991: Abbott Laboratories depositano un brevetto per un farmaco prodotto a partire solo da poche unità di sangue anti-HCV positive, pensando di poterlo utilizzare come immunoglobuline anti-epatite C.
- Tuttavia, negli anni subito dopo il 1991 si andavano accumulando dimostrazioni inequivocabili che HCV non era in grado di elicitarne anticorpi neutralizzanti.



EVIDENZE CONTRO L'ESISTENZA DI ANTICORPI NEUTRALIZZANTI HCV

- Scimpanzè infettati sperimentalmente con HCV si ammalavano, guarivano ma successivamente reinfettati con lo stesso ceppo di HCV si ammalavano nuovamente di epatite C (Farci P e coll., Science 1992)
- L'infezione da HCV cronicizza in una elevata percentuale di casi (van der Poel e coll., Lancet 1994)
- Soggetti esposti al virus C (ad es. talassemici ed emofiliaci politrasfusi) si ammalavano più volte di epatite C (Jarvis LM e coll. J Infect Dis 1994; Lai ME e coll. Lancet 1994)
- Nessun ricercatore era in grado di trovare l'anticorpo neutralizzante.



ESISTENZA DI ANTICORPI NEUTRALIZZANTI HCV

- Nel 1994 Houghton e coll. scoprono anticorpi neutralizzanti HCV chiamati **anti-gpE1/E2** (Choo QL et al. PNAS 1994)

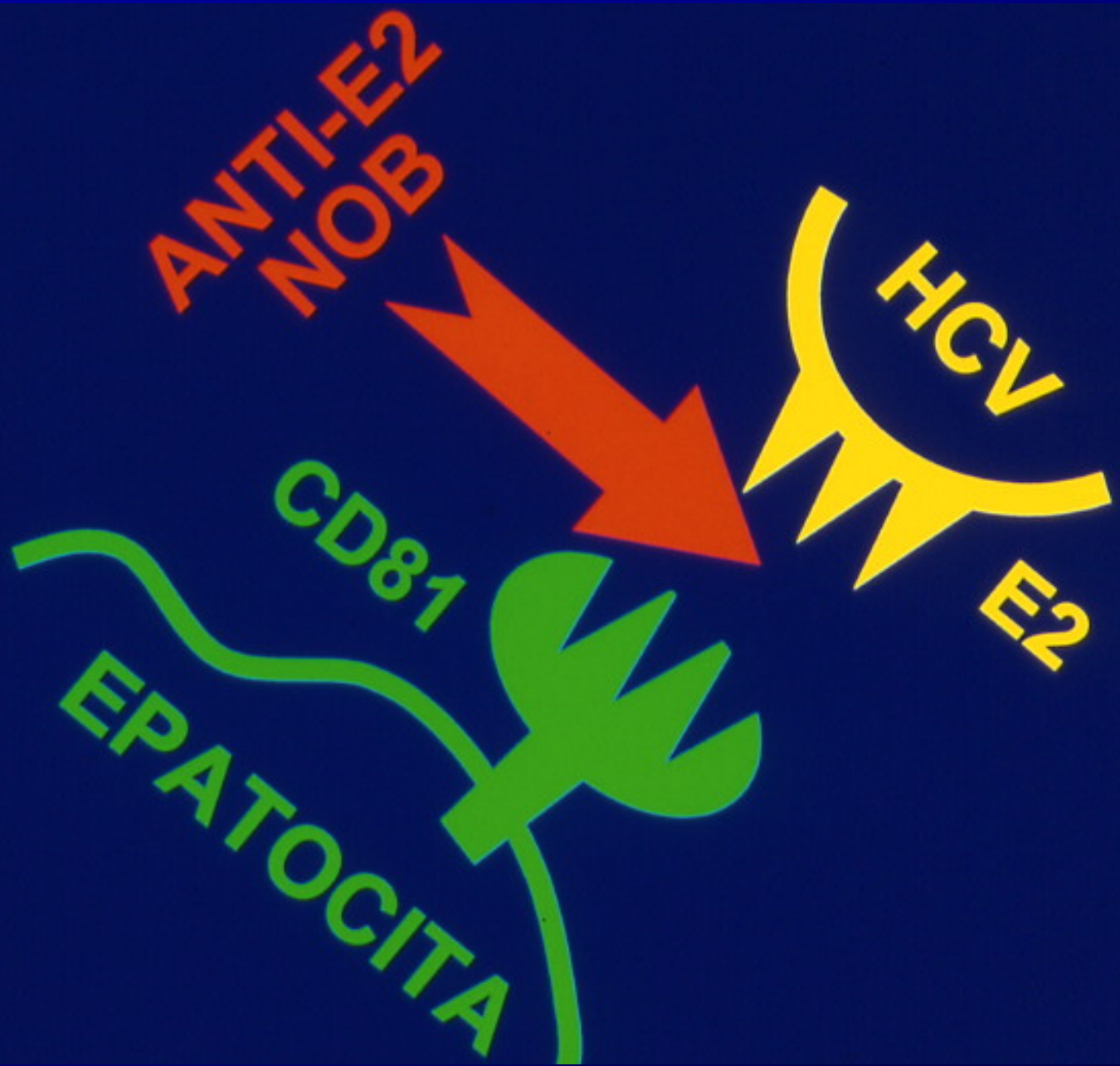
Successivamente Abrignani, partendo dalla stessa regione dell'envelope, scopre anticorpi neutralizzanti chiamati **anti-E2 NOB** (Rosa D. et al. PNAS 1996)



MECCANISMO D'AZIONE DELL'ANTI-E2 NOB

- Pileri e coll. scoprono che l'antigene E2 di HCV si lega al recettore CD81 presente sulla superficie degli epatociti; gli anti-E2 NOB sono in grado di inibire tale legame





ANTICORPI NEUTRALIZZANTI HCV CONTENUTI NELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI

N. lotto	Anti-gpE1/E2 Titoli ELISA	50% gpE2 NOB titolo (mg/ml)
11151 Berna	1168	0,4
11763 Berna	3592	0,01
11947 Berna	118	1
12069 Berna	338	0,2
130590101 Berna*	0	0
932001 Biagini*	0	0

* ISG prodotte solo da unità di sangue anti-HCV negative



- **Non tutte le unità di sangue anti-HCV positive contengono anticorpi neutralizzanti**
- **Il titolo degli anticorpi neutralizzanti varia enormemente fra le differenti unità anti-HCV positive**
- **Il titolo di anti-HCV non correla con il titolo degli anticorpi neutralizzanti**



BREVETTO PIAZZA

Produzione di immunoglobuline iperimmuni specifiche anti-epatite C :

- **Utilizzare solo le unità di sangue anti-HCV positive che contengono elevati titoli di anticorpi neutralizzanti**
- **Utilizzare un numero enorme di suddette unità in modo che siano presenti anticorpi neutralizzanti i differenti ceppi di HCV**

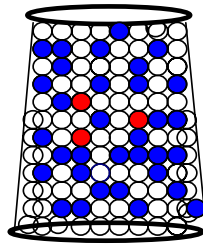


BREVETTO PIAZZA

Produzione di immunoglobuline iperimmuni specifiche anti-epatite C :

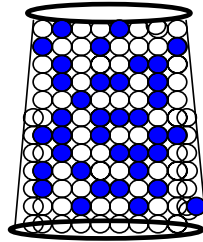
- **Utilizzare solo le unità di sangue anti-HCV positive che contengono elevati titoli di anticorpi neutralizzanti**
- **Utilizzare un numero enorme di suddette unità in modo che siano presenti anticorpi neutralizzanti i differenti ceppi di HCV**





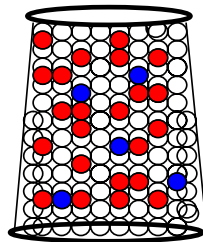
Anti-HCV ↑

Anticorpo neutralizzante ↓



Anti-HCV ↑

Anticorpo neutralizzante Assente



Anti-HCV ↓

Anticorpo neutralizzante ↑

● = Anti-HCV

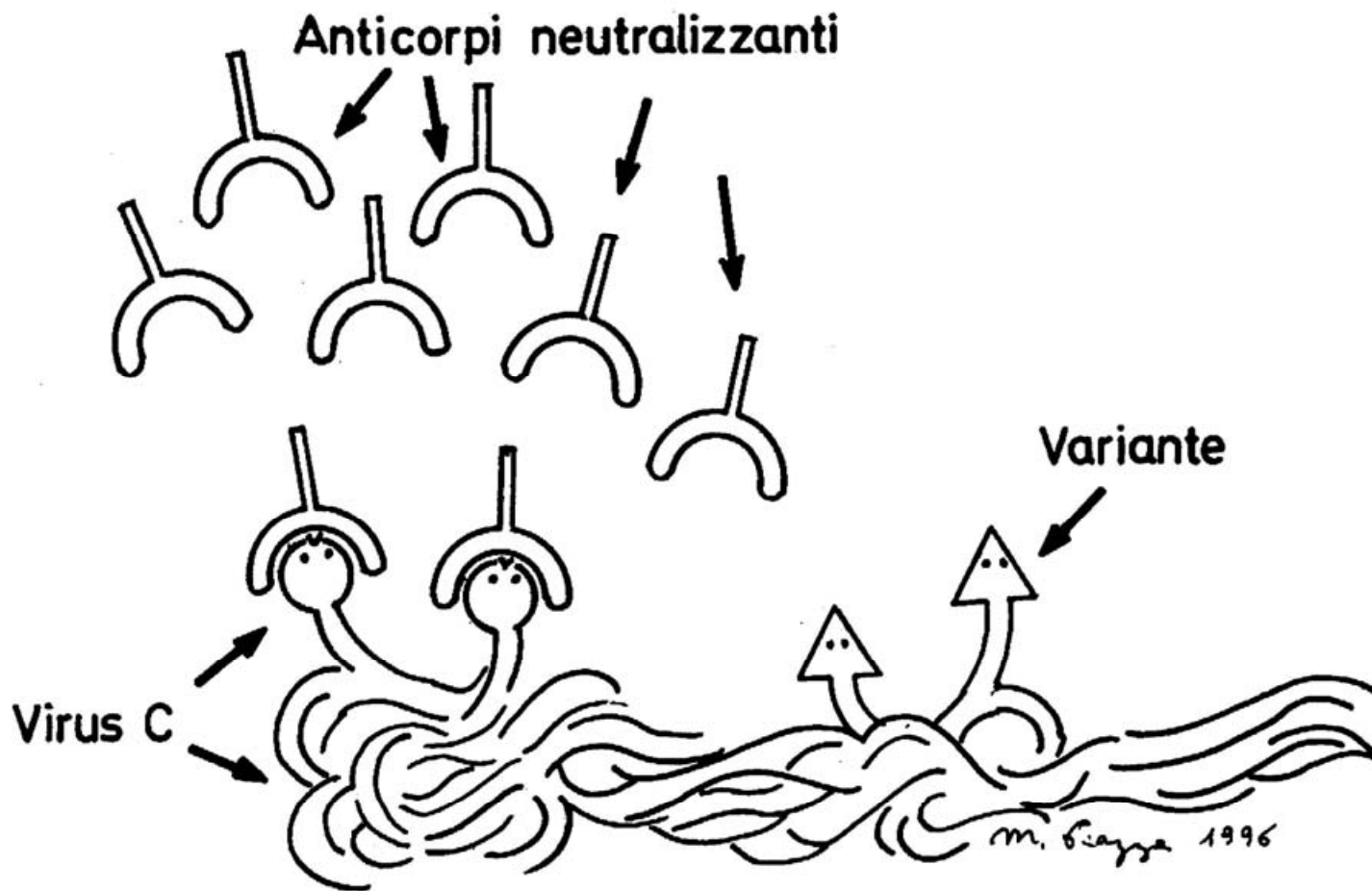
● = Anticorpo neutralizzante

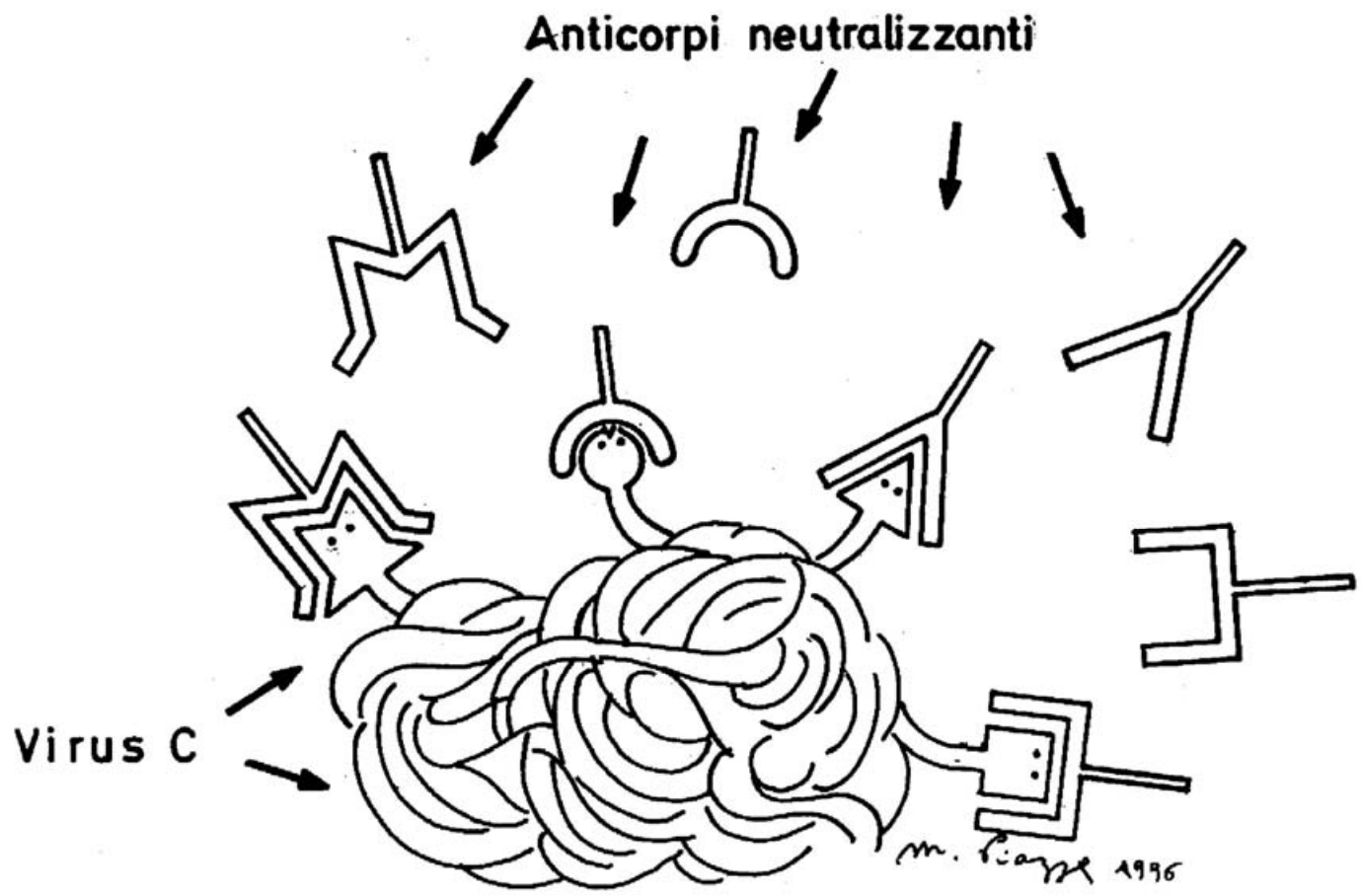
BREVETTO PIAZZA

Produzione di immunoglobuline iperimmuni specifiche anti-epatite C :

- Utilizzare solo le unità di sangue anti-HCV positive che contengono elevati titoli di anticorpi neutralizzanti
- **Utilizzare un numero enorme di suddette unità in modo che siano presenti anticorpi neutralizzanti i differenti ceppi di HCV**







BREVETTO USA



US006372216B1

(12) **United States Patent**
Piazza

(10) **Patent No.:** **US 6,372,216 B1**
(45) **Date of Patent:** ***Apr. 16, 2002**

(54) **METHOD OF PRODUCING SPECIFIC IMMUNOGLOBIN TO BLOCK HCV INFECTION**

(76) **Inventor:** **Marcello Piazza**, Via Mergellina n.35/d, I-80122 Naples (IT)

(*) **Notice:** This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).

Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/117,292**

(22) **PCT Filed:** **Feb. 24, 1997**

(86) **PCT No.:** **PCT/IT97/00037**

§ 371 **Date:** **Aug. 26, 1998**

§ 102(e) **Date:** **Aug. 26, 1998**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO97/30729**

PCT Pub. Date: **Aug. 28, 1997**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Feb. 26, 1996 (IT) 96-A/000013

Krzysztof Krawczynski, et al., *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 173, pp. 822 and 828, "Effect Of Immune Globulin On The Prevention Of Experimental Hepatitis C Virus Infection", 1996 (with AASLD Abstracts).

M. W. Yu, et al., *International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Molecular Virology and Pathogenesis*, abs H13, p. 223, "Presence Of Protective Antibodies In An Experimental Intravenous Immune Globulin Prepared From Anti-HCV Positive Donor Units", Jun. 25—28, 1998.

K. Krawczynski, et al., *Abstracts of 49th Annual Meeting AASLD*, abs 398A and 944, "Early Termination Of HCV Infection By Passive Anti-HCV Transfer In Experimentally Infected Chimpanzees", Nov. 6 to 10, 1998.

Alfred M. Prince et al., "Sterilisation of Hepatitis and HTLV-III Viruses by Exposure to TRI(n-butyl)Phosphate and Sodium Cholate", *The Lancet*, Mar. 29, 1996, vol. 1, pp. 706-710.

Freja Ebeling, et al., "Tolerability and Kinetics to a Solvent-Detergent-Treated Intravenous Immunoglobulin Preparation in Hypogammaglobulinaemia Patients," *Vox Sang*, 1995, vol. 69, pp. 91-94.

M.P.J. Piet et al., "The Use of Tri(n-butyl)phosphate Detergent Mixtures to Inactivate Hepatitis Viruses and Human Immunodeficiency Virus in Plasma and Plasma's Subsequent Fractionation," *Transfusion*, vol. 30, No. 7, 1990, pp. 591-598.

Robert E. Louie et al, "Inactivation of Hepatitis C Virus in Low pH Intravenous Immunoglobulin," *Biologicals*, vol. 22, 13-19, 1994.

Richard I. Schiff, M.D., Ph.D., "Transmission of Viral

BREVETTO EUROPEO

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 896 545 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
28.04.2004 Bulletin 2004/18

(51) Int. Cl.7: **A61K 39/42, C07K 16/10**

(86) International application number:
PCT/IT1997/000037

(21) Application number: **97905392.3**

(87) International publication number:
WO 1997/030729 (28.08.1997 Gazette 1997/37)

(22) Date of filing: **24.02.1997**

(54) **METHOD FOR PRODUCING DRUG CONTAINING HCV HYPERIMMUNE GLOBULINS**

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HCV-HYPERIMMUNOGLOBULIN-ENTHALTENDEN
ARZNEIMITTELN

PROCEDE POUR PRODUIRE UN MEDICAMENT CONTENANT DES GLOBULINES
HYPERIMMUNES DIRIGEES CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE C

(84) Designated Contracting States:
BE CH DE ES FR GB IT LI

(72) Inventor: **Piazza, Marcello**
80122 Napoli (IT)

(30) Priority: **26.02.1996 IT PN960013**

(74) Representative: **Gustorf, Gerhard, Dipl.-Ing.**
Patentanwalt,
Bachstrasse 6 A
84036 Landshut (DE)

(43) Date of publication of application:
17.02.1999 Bulletin 1999/07

(73) Proprietor: **Piazza, Marcello**
80122 Napoli (IT)

(56) References cited:
EP-A- 0 447 984

TRIAL CLINICI UTILIZZANDO IMMUNOGLOBULINE ANTI-HCV POSITIVE: esperienza canadese

- **Immunoglobuline anti-HCV positive prodotte da poche unità anti-HCV positive sono state somministrate a pazienti sottoposti a trapianto epatico (9 trattati e 7 placebo)**
- **La reinfezione da HCV si è verificata nel 100 % dei casi**
- **Il farmaco è risultato sicuro e HCV-RNA negativo**



TRIAL CLINICI UTILIZZANDO IMMUNOGLOBULINE ANTI-HCV POSITIVE: esperienza USA

- In un trial randomizzato controllato fase I/II immunoglobuline prodotte da unità di sangue anti-HCV positive (CIVACIR™) sono state somministrate in pazienti sottoposti a trapianto epatico (18 pazienti)
- Civacir ha determinato una riduzione nei livelli di ALT e di HCV-RNA intraepatico un mese dopo l'inizio della terapia
- Civacir è risultato sicuro e HCV-RNA negativo



The observation that chronically infected chimpanzees and humans **do make** neutralizing anti-HCV is consistent with the observation that immune globulin prepared from such chronically infected patients can protect against HCV infection





M. Bayge