

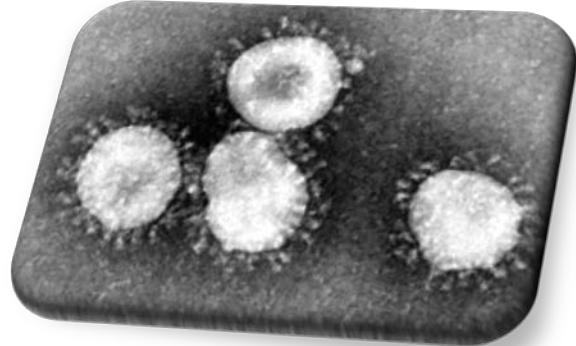
CSL Behring



# COVID-19: Sicherheit von Plasmapräparaten

AUT-CRP-0044

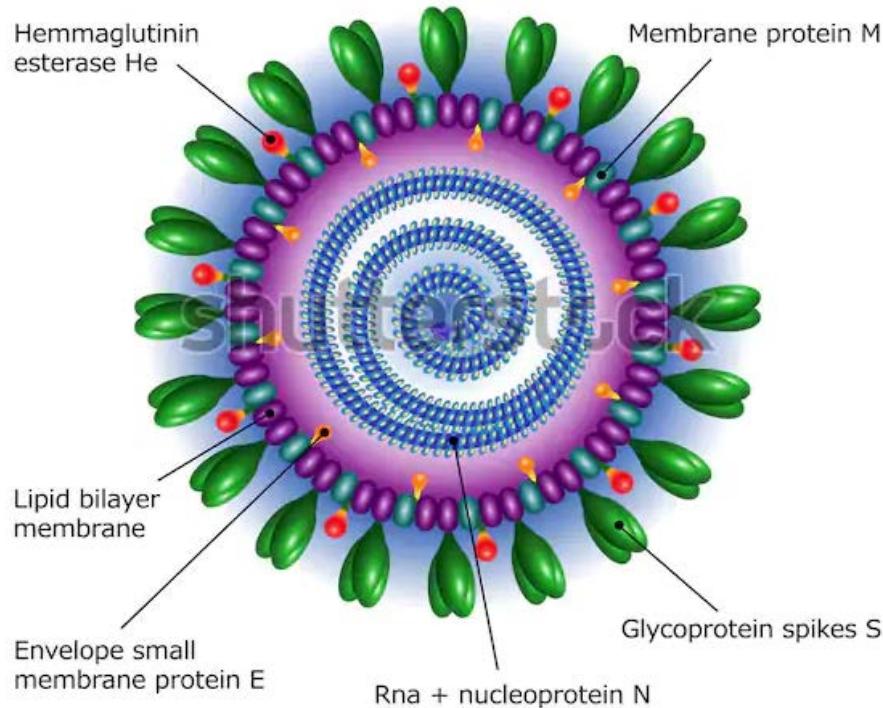
# Corona-Virus



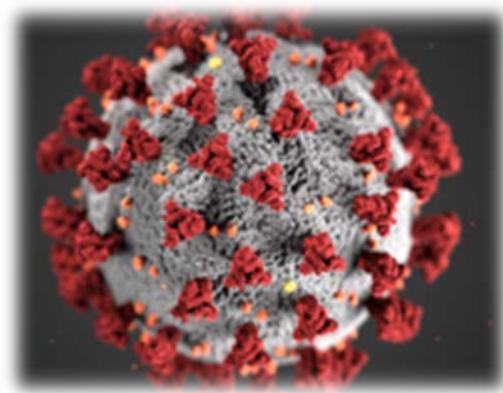
- 6 humanpathogene Coronaviren bisher bekannt, z.B.
  - SARS\*-CoV (2003)
  - MERS\*\*-CoV (2012)
- Ende 2019: Auftreten einer neuen Form
  - 2019-nCoV (initial)
  - SARS-CoV-2 (WHO)
- Erkrankung: COVID-19 (coronavirus disease 2019)

\*SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome   \*\*MERS: Middle East Respiratory Syndrome

# Struktur des Coronavirus



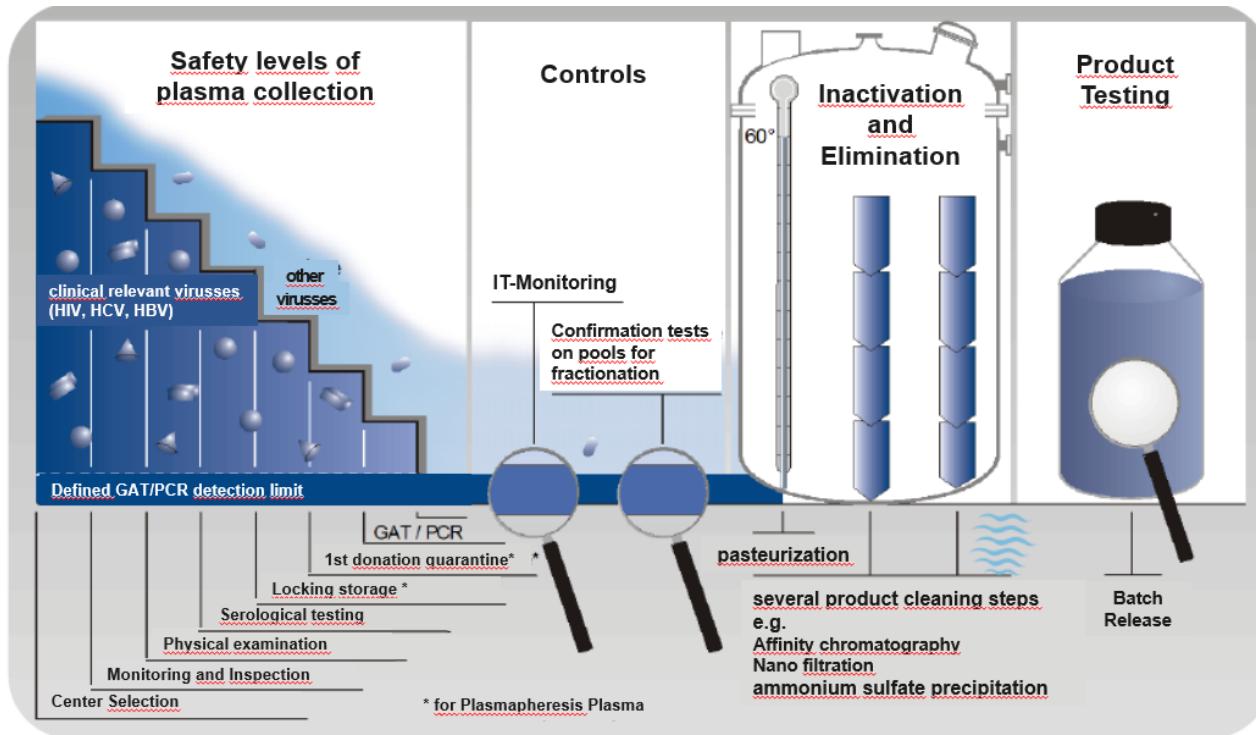
- **Grösse: 120-160 nm**
- **Lipidhülle: Ja**



„Corona“ = nach außen vorragende, keulenförmige Struktur an Oberfläche

# Plasmapräparate CSL Behring

## Inaktivierung & Elimination des Coronavirus (SARS-CoV-2) durch das CSL Behring Sicherheitssystem



## **Das neuartige Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) und Plasmapräparate –**

***Aktualisierte Fassung vom 17. Februar 2020 –***

Das SARS-CoV-2 ist ein großes Virus (ca. 120 nm Durchmesser).<sup>12, 13</sup> Durch die relativ große und Lipidhülle ist es **extrem anfällig für Verfahren der Virenaktivierung und -entfernung die während der Weiterverarbeitung angewendet werden.** wie z.B. das Solvens-Detergenz-(S/D)-Verfahren,<sup>14</sup> Inkubation beim niedrigen pH-Wert, Caprylat-, Pasteurisierung<sup>-15</sup> oder Trockenwärme-Behandlung,<sup>16</sup> Nanofiltration oder Fraktionierung.<sup>17</sup> Die Wirksamkeit dieser Verfahren wurde bereits an anderen Modell-Viren mit Lipidhüllen nachgewiesen, die dem SARS-CoV-2 sehr ähnlich sind, z. B. dem menschlichen Coronavirus 229E und OC43, SARS-CoV und dem Porcine Transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV).<sup>10, 15, 18, 19</sup>



### Safety of plasma proteins used in the manufacturing of treatment products:

The 2019-nCoV virus is large in size (120 nM in diameter) and has a lipid envelope. This means that current viral inactivation and removal steps used in the manufacturing process of clotting factor concentrates (CFCs) and virally-inactivated fresh frozen plasma (FFP) should be effective in eliminating this virus.

The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA), an international trade association representing private plasma collectors and commercial manufacturers of plasma-derived treatments, including plasma-derived CFCs, issued a statement on 30 January 2020 which is available [here](#).

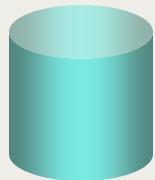
---

CSL Behring  
Sicherheitssystem



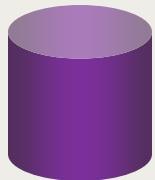
**CSL Behring**

# 4 Säulen des Sicherheitssystems



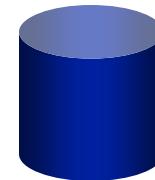
## PLASMA SELECTION

- Donor Suitability
- Plasma Testing
- Inventory Hold
- Unit Verification
  - Lookbacks & traceability



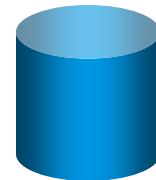
## MANUFACTURING

- Plasma Pool Testing
- Fractionation
- Virus Inactivation and Elimination
- Batch-to-Batch Segregation
- Virus Validation Studies



## QUALITY CONTROL

- *Final Approval*
- *Batch Release*



## MONITORING

- *Pharmacovigilance*
- *Traceability*
- *Post-donation Information*

# Plasma-Logistik-Zentrum Schwalmstadt (DE)



- Sammlung aller Spenden für die Verarbeitung in den europäischen Produktionsstandorten



- Lagerung aller Spenden bei -30°C (60 Tage)
- Versand freigegebener Plasmen an jeweiligen Produktionsort

# Auswahlkriterien Spender / Spenden

- Serologische Testung jeder Spende auf Infektionsmarker, z. B.
  - Hepatitis
  - HIV
  - Syphilis

*Vorbereitung der  
Plasmaproben für  
die Testung*

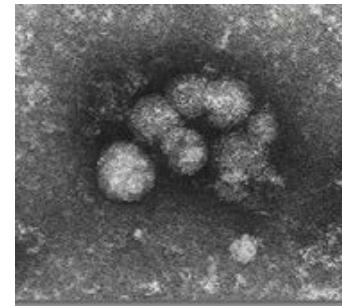
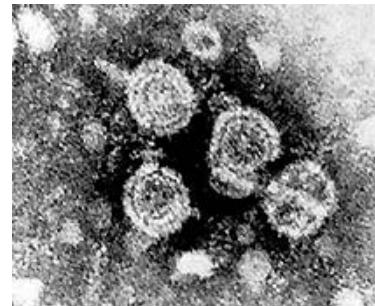


# Sicherheitssystem: Herstellung



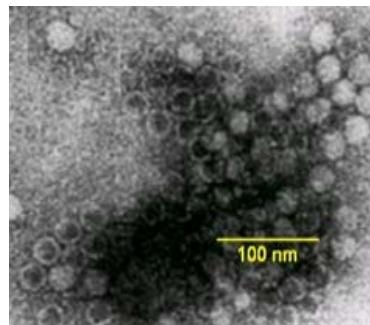
# Auswahlkriterien Spender / Spenden

- PCR-Testungen der Plasmen in Minipools
  - HAV
  - HBV
  - HCV
  - HIV
  - Parvo B 19

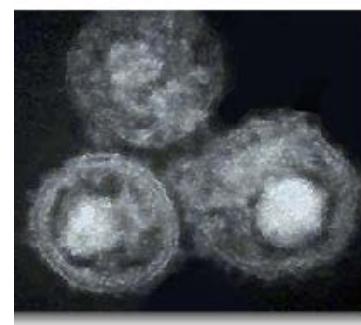


*Hepatitis B-Viren*

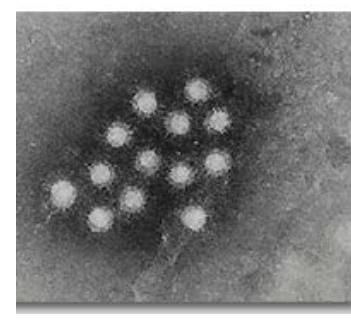
*Hepatitis C- Viren*



*Parvo B 19-Viren*



*HIV*



*HAV*

# Sicherheitssystem: Herstellung

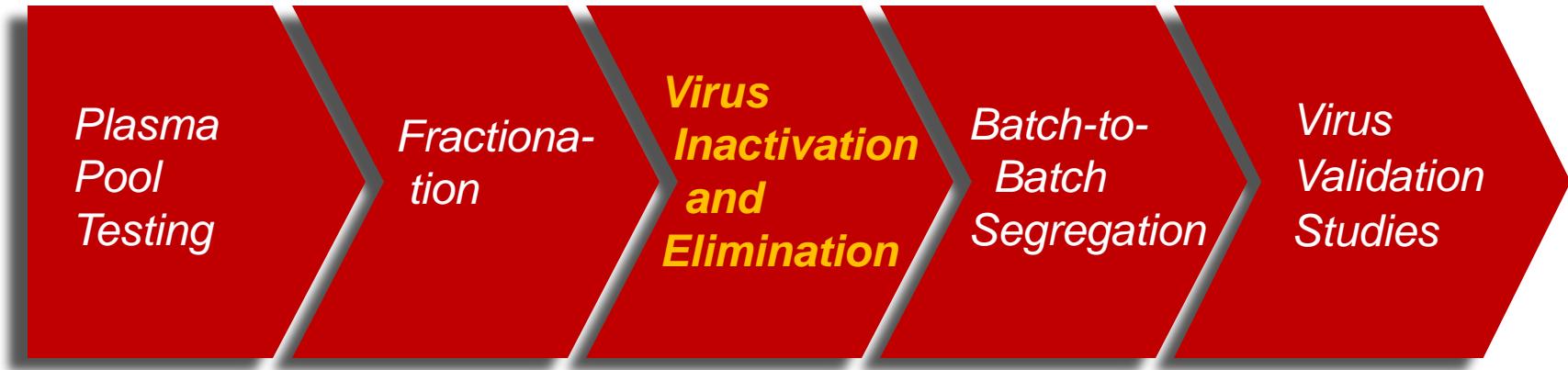


# Fraktionierung



Kryopräzipitation, COHN-Fraktionierung...

# Sicherheitssystem: Herstellung



# Virusinaktivierung / -elimination

**Wichtige Parameter: Lipidhülle: ja/nein & Größe des Virus**

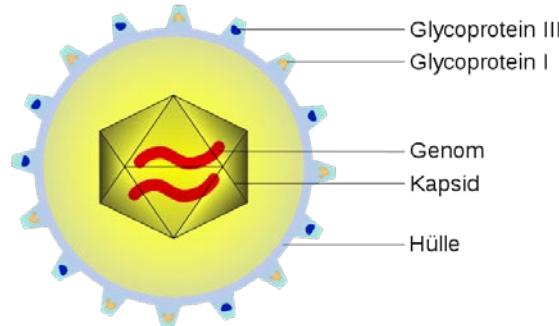
## Behüllte Viren:

HIV (100 – 120 nm)  
HBV (42 nm)  
HCV (50 nm)  
CMV (200 nm)

## Unbehüllte Viren:

Parvovirus B19 (20 – 24 nm)  
HAV (27 nm)  
Rotavirus (76 nm)

Aufbau eines CM-Virus



# Virusreduktion

## Chromatographie

- Anionenaustausch\*
- Affinitätschromatographie

\*z.B. Elimination IgA & IgM

→ entscheidend für hohe Reinheit IgG



# Virusinaktivierung

## Methoden:

### ✓ Pasteurisierung

(Erhitzung in wässriger (stabilisierter) Lösung bei 60°C über 10 Stunden)

### ✓ Solvent/Detergent (S/D)

### ✓ pH4-Inkubation: 37°C über 9 Stunden

## Weitere Methoden

(nicht bei CSL Behring in Verwendung)

- Trockenerhitzung
- Erhitzung unter Dampf



*Pasteurization vessel. CSL has 50 years of experience in this delicate protein process.*

# Virusinaktivierung

| Parameter   | Pasteurisierung | Dampfbehandlung   | SD-Behandlung            |
|---|-----------------|-------------------|--------------------------|
| Effektivität gegen behüllte Viren                             | +++             | +++               | +++                      |
| Effektivität gegen unbehüllte Viren                           | ++              | ++                | - - -                    |
| Validierbarkeit des Verfahrens inklusive Robustheitstestungen | +++             | +                 | +++                      |
| Zerstörung von mehr als einer Virusstruktur                   | ja              | ja                | nein<br>(nur Lipidhülle) |
| Zusatz von Stabilisatoren nötig                               | ja              | ja<br>(Schutzgas) | nein                     |
| Finanzieller Aufwand für die Virusreduktion                   | sehr hoch       | hoch              | gering                   |

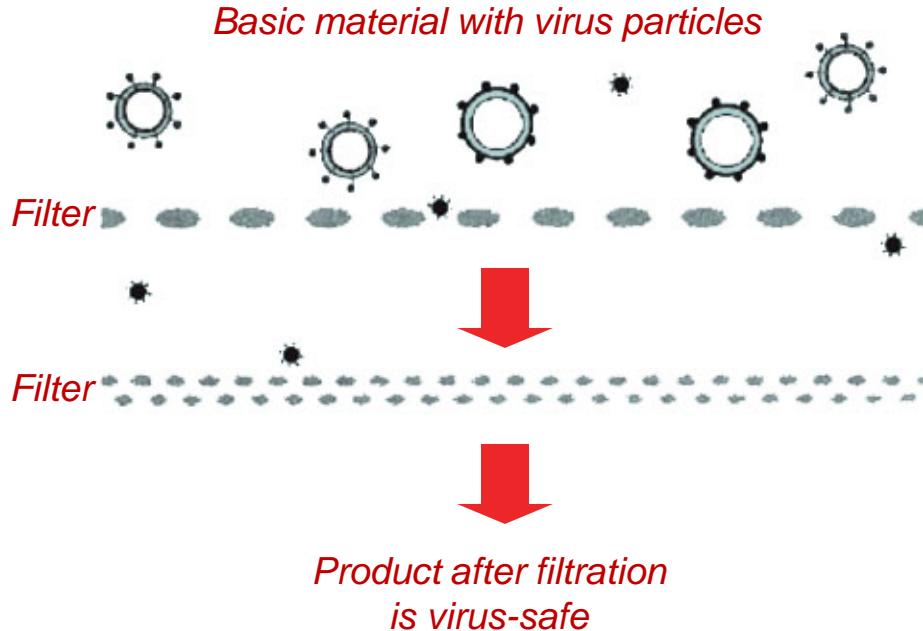
# Inaktivierung "Emerging Viruses"

Pasteurisierung (Gerinnungsfaktoren) Gesamtdauer 10 Stunden

| Virus                      | VRF [ $\log_{10}$ ] | Time [h] |
|----------------------------|---------------------|----------|
| WNV                        | $\geq 7.8$          | 2        |
| BVDV                       | $\geq 6.4$          | 3        |
| SARS-CoV                   | $\geq 4.0$          | 1        |
| TGEV                       | $\geq 5.6$          | 1        |
| Influenza A                |                     |          |
| FPV/Rostock/34 (H7N1)      | $\geq 5.4$          | 1        |
| Chick/Pennsyl./1/83 (H5N2) | $\geq 4.9$          | 2        |
| PR/8/34 (H1N1)             | $\geq 4.9$          | 1        |

# Virusfiltration

- Prinzip: Größenausschluss
- Porengröße der Filter 20 nm → **Nanofiltration**



*Virus filtration (nanofiltration) physically removes viruses*

# Plasmapräparate CSL Behring

## Inaktivierung & Elimination des Coronavirus (SARS-CoV-2) durch das CSL Behring Sicherheitssystem

