



Neue Konzepte für die Qualitätssicherung von Biologischen Arzneimitteln

Dr. Friedrich Lackner
Institut OMCL

AGES PharmMed-Tag 2010, Themenschwerpunkt: Biologische Arzneimittel
12.05.2010

Was ist ein „biologisches Arzneimittel“ ?



Einige Kriterien:

- Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs (Plasma, Zellen, Gewebe, Organismen)
- Hochmolekularer Wirkstoff (Protein, Glycoprotein, Polysaccharid)
- Charakterisierung nur durch eine Kombination von physiko-chemischen und biologischen Testmethoden möglich (qualitative und quantitative Analyse)

Beispiele für biologische Arzneimittel



- Impfstoffe {CHFG nach AMG § 26. (1)}
- Plasmaprodukte (z.B. Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Humanalbumine) {CHFG nach AMG § 26. (1)}
- Proteine, die mit Hilfe bio- bzw. gentechnologischer Methoden hergestellt werden
- Monoklonale Antikörper
- Urinary Derived Products, z.B. einige Hormone (Urokinase, FSH)
- Allergenzubereitungen
- Heparin

Herstellung biologischer Arzneimittel



- Biologische Produkte werden aus *tierischen, pflanzlichen oder humanen Organen, Geweben oder Zellen* oder aus *Mikroorganismen* gewonnen.
- **Herausforderungen:**
 - Konsistenz der Herstellung (produktionsbedingte Unterschiede in der Zusammensetzung)
 - Verunreinigung durch unerwünschte Mikroorganismen oder Fremdgewebe
 - Verunreinigungen durch (un)definierte biologische Bestandteile

Besondere Anforderungen an die Herstellung von Biologika

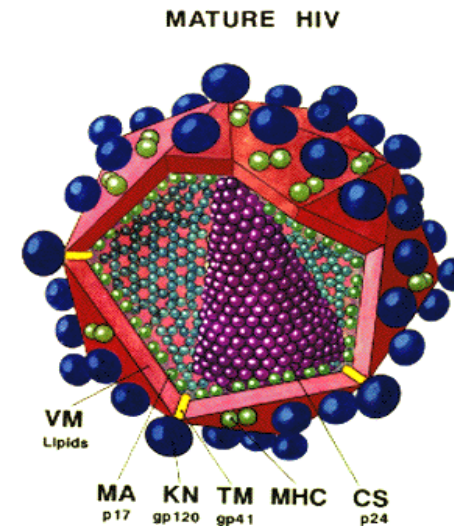


- Streng definierte Auswahlkriterien an das Ausgangsmaterial
- Testung des Ausgangsmaterials auf infektiöse Agenzien
- Validiertes Verfahren zur Inaktivierung bzw. Eliminierung von infektiösen Agenzien
- Validiertes Herstellungsverfahren
- Monitoring (in-Prozesskontrollen)

Risiken biologischer Arzneimittel

- **mögliche Infektionen durch**

- Viren (z.B. HIV, HCV, HBV),
- Prionen (vCJD),
- Bakterien, Pilze



- **hohes Infektionsrisiko** durch intravenöse Anwendung, rasche systemische Wirkung
- **Immunogenität** hochmolekularer Verunreinigungen z.B. Inhibitorenbildung bei Gerinnungsfaktoren, allergische Reaktionen, Schock

Sicherheit und Wirksamkeit von biologischen Arzneimitteln



- Pre-Marketing Surveillance
(Chargenprüfung, OCABR)
Nachprüfung der Chargendokumentation und repräsentativer Proben durch das OMCL
- Post-Marketing Surveillance
(Marktüberwachung, PMSS)
CAP, MRP, national

Kontrolle biologischer Arzneimittel: Chargenprüfung

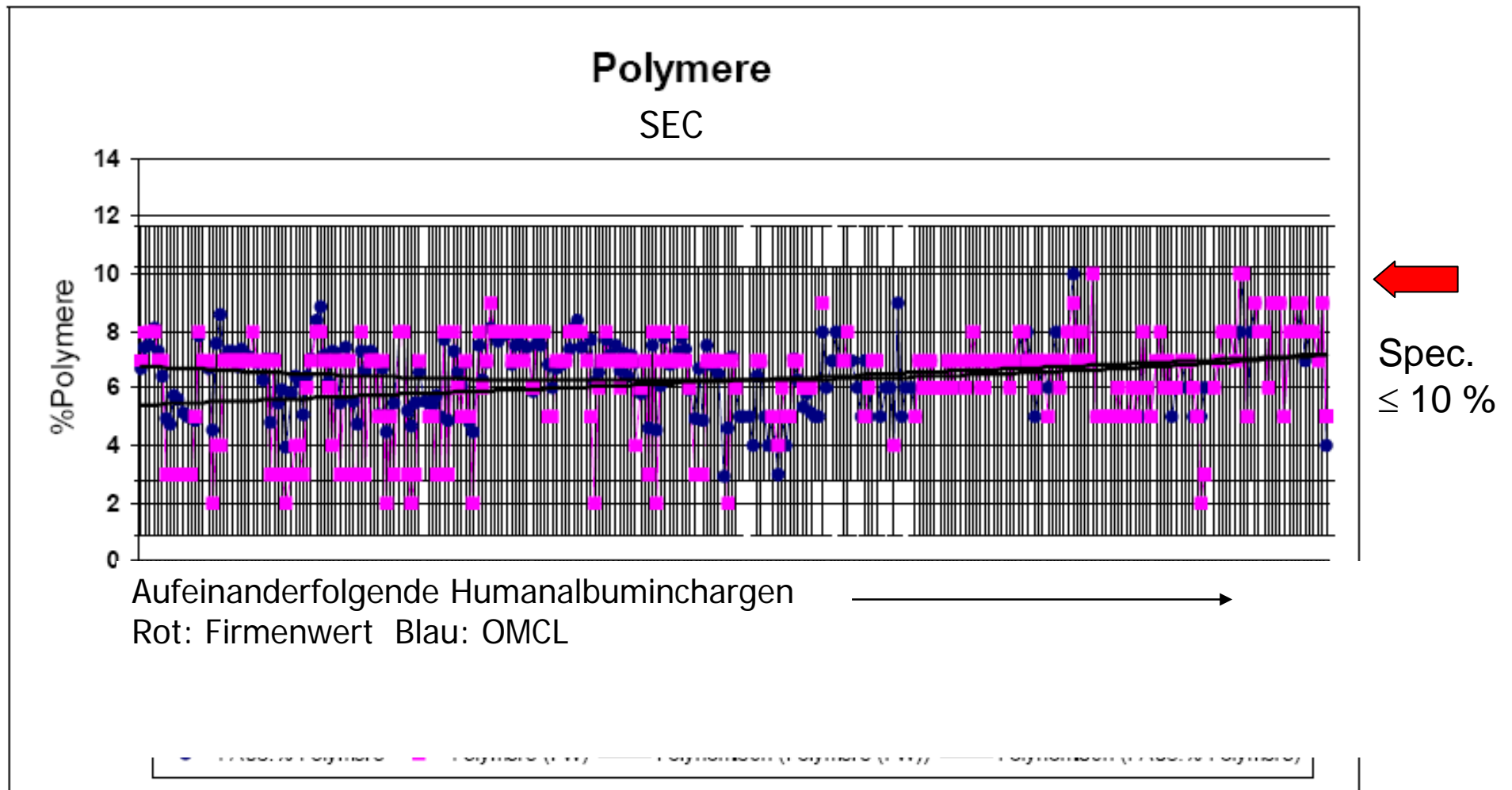


- **Spezielle gesetzliche Massnahmen für Biologika :**
 - Möglichkeit der Einführung einer behördlichen *Chargenprüfung* in den EU-Mitgliedstaaten (Artikel 114 der EU Richtlinie Directive 2001/83, geändert durch 2004/27)
 - Solche unabhängigen Zweituntersuchungen / Kontrolluntersuchungen (*OCABR= Official Control Authority Batch Release*) sind in Österreich obligatorisch für **Impfstoffe** und **Plasmaprodukte**, *bevor* die Arzneimittel an Patienten verabreicht werden.

§ 26. (1) Der Chargenfreigabe unterliegen folgende für die Anwendung am oder im Menschen bestimmte Arzneispezialitäten:

1. Arzneispezialitäten, die unter Verwendung von menschlichem **Blut oder Blutplasma** als Ausgangsstoff hergestellt wurden,
2. immunologische Arzneispezialitäten, die aus **Impfstoffen, Toxinen, Sera** oder **Allergenen** bestehen, soweit es sich dabei
 - a) Lebendimpfstoffe,
 - b) für die Primärimmunisierung von Kleinkindern oder anderen Risikogruppen verwendete Arzneimittel,
 - c) bei Immunisierungsprogrammen im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens verwendete Arzneimittel,
 - d) Arzneispezialitäten handelt, die neu zugelassen oder mit Hilfe neuartiger Techniken hergestellt werden oder für einen bestimmten Hersteller neu

Batch-to-Batch Consistency: HA20%, 2a Vergleich Hersteller (rot) – OMCL (blau)



DEPARTMENT OF BIOLOGICAL
STANDARDISATION, OMCL NETWORK &
HEALTHCARE (DBO)

KHB/sw

Working document, with no legally binding
status, intended exclusively for the addressees
and their associates, under the responsibility of
the addressees (listed opposite). Level 2

English /Anglais

PA/PH/OMCL (10) 33 R

Strasbourg, April 2010

EUROPEAN OMCL NETWORK

OCABR: Post Marketing Surveillance Studies on Blood Derived Products

Position Paper on Post Market Surveillance Studies on Blood derived medicinal products

Endorsed by the Advisory Group following minor revision at the meeting 18-19/03/10. For final adoption by blood contacts.

Authors: F. Lackner (AGES), U. Unkelbach (PEI)

Deadline for Comment: 30 April 2010

EDQM Administrator Responsible: C. Milne

Distribution

For action:

BRBLD BR BLOOD -ANNEX III -DOC OMCL (96) 4
SPL-BLD OMCL Annual Meeting 2010 - OCABR Blood Session

For information :

Post Marketing
Surveillance (PMSS)
von Blutprodukten:
Diskussionspapier
für das jährliche
OMCLTreffen 2010
in Split, Kroatien

Kontrolle biologischer Arzneimittel: Konzepte (1)



- Testung qualitätsrelevanter Parameter bei der Chargenprüfung im Rahmen von OCABR
- Umfang der Phase I Tests und Auswahl der getesteten Produkte bleibt offen für Diskussionen und Änderungen
- Änderungen begrenzt auf neue Sicherheitserfordernisse und Risk Assessments
- Verfeinerte Biomolekulare Analysenverfahren (MS, NMR, DIGE)
- Post Marketing Surveillance Studies (PMSS) auch für Biologika: Parameter am Ende der Laufzeit

Kontrolle biologischer Arzneimittel: Konzepte (2)



- OMCL Testung auf illegale Biologika
- Kommunikation der Studienergebnisse zwischen OMCLs via EDQM Datenbanken
- Testung von Zwischenprodukten in wichtigen Produktionsetappen
(PAT = Process Analytical Technology, Quality by Design)

Kontrolle biologischer Arzneimittel: Konzepte (3)



„Quality by Design“

- Neues Konzept für die Qualitätssicherung von Biologika: Qualität und Sicherheit werden nicht nur an Zwischen- und Endprodukten analytisch getestet, sondern sind ein Teil des Produktionsverfahrens.
- Spezifische Massnahmen werden in das Herstellungsverfahren eingebaut, mit dem Ziel, die vorgeschriebenen Produktionsparameter genau einzuhalten und so eine Prüfung des Endproduktes überflüssig zu machen

Quality by Design

“Quality by Design: A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and **process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.”**

FDA, Q8(R1) Pharmaceutical Development Revision 1, 2008

<http://www.fda.gov/cder/guidance/8084dft.pdf>



DIGE as analytical tool:

The Host Cell Protein level is always regarded as a Critical Quality Attribute due to potential effects on patient safety

- Do we need more than an overall ELISA level?
- Are there “difficult to remove” host cell proteins?

Pharmazeutische DIGE Anwendungen

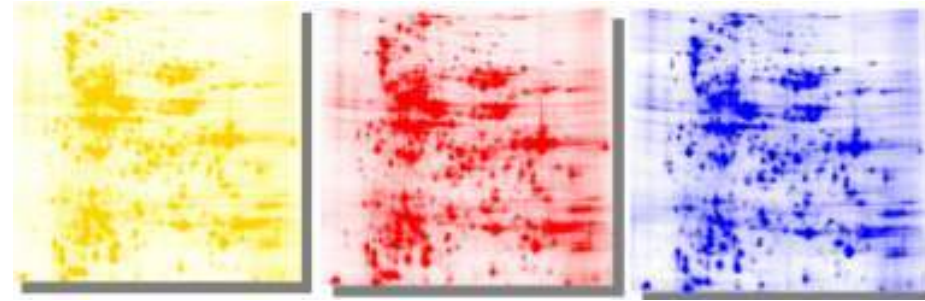


Illegale Medikamente, Fälschungen
(Counterfeits)

Chargen Consistency,
Produktcharakterisierung

2D DIGE

Difference Gel Electrophoresis



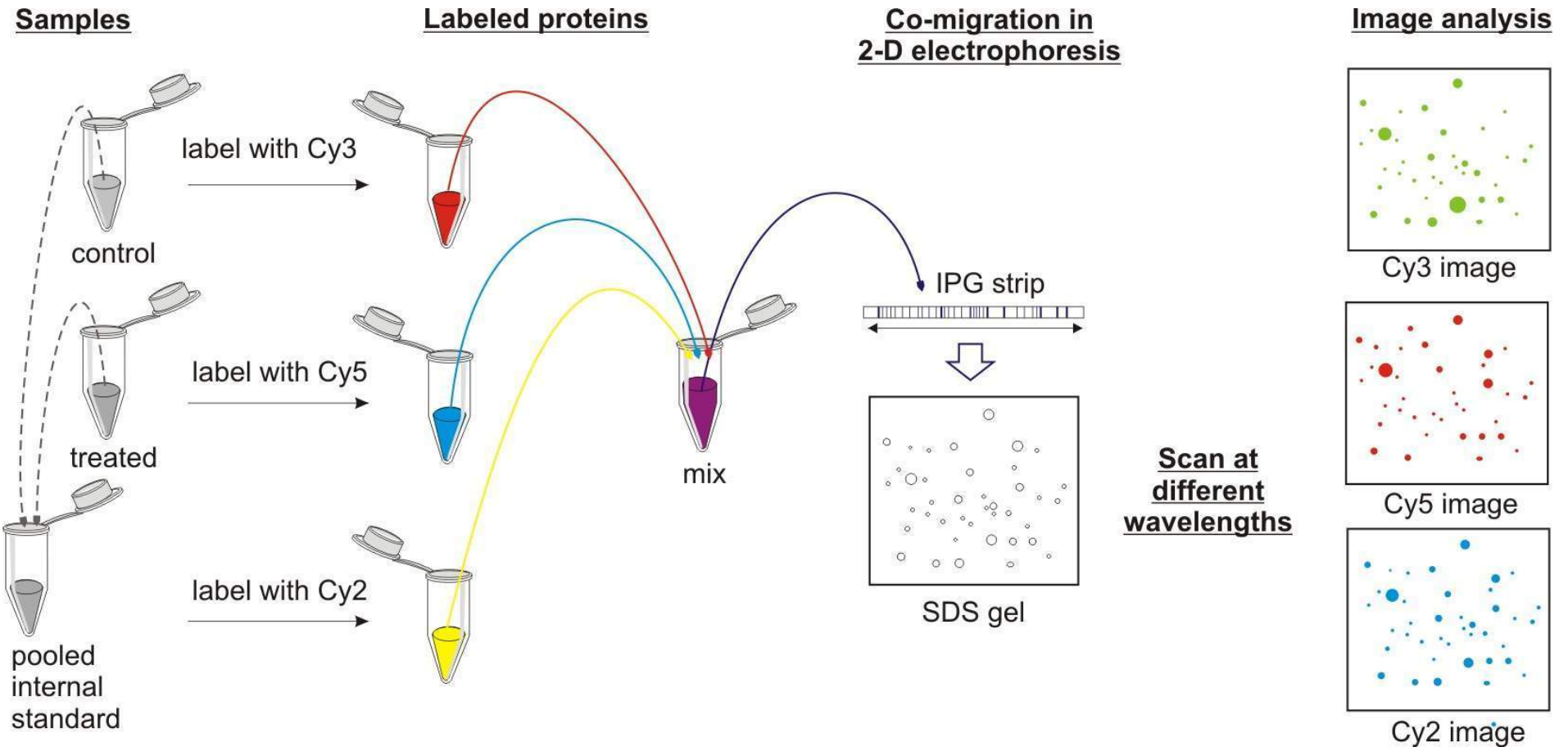
First paper:

Ünlü M, Morgan ME, Minden JS.

Difference gel electrophoresis: A single gel method for detecting changes in protein extracts.

Electrophoresis. 18 (1997) 2071-2077.

Difference gel electrophoresis (DIGE)



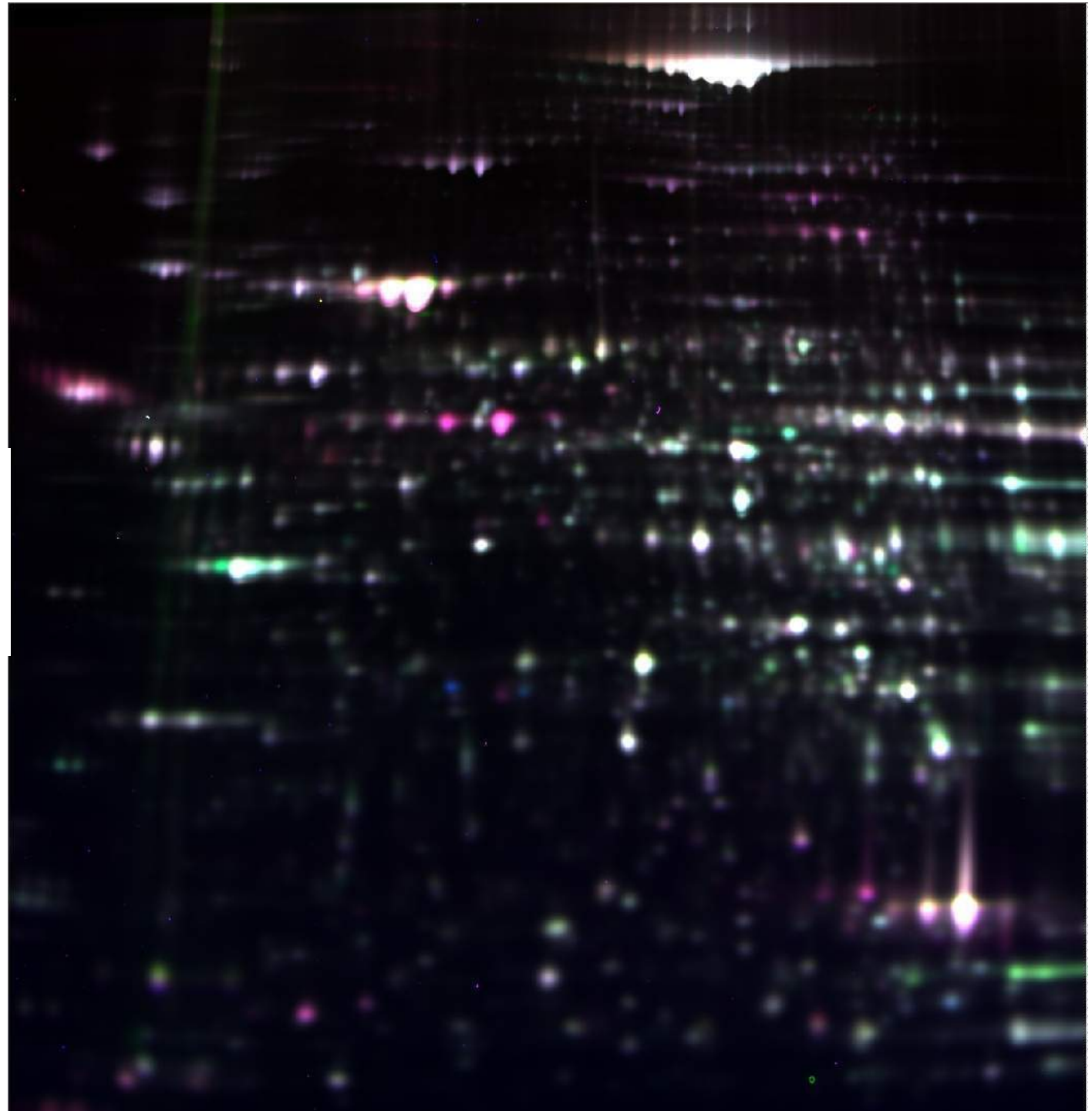
kindly provided by Dr. R. Westermeier, The Gel Company

False
color
representation

Overlay Mouse Liver Proteins

kindly provided by Dr. R.
Westermeier, The Gel Company

www.basg.at

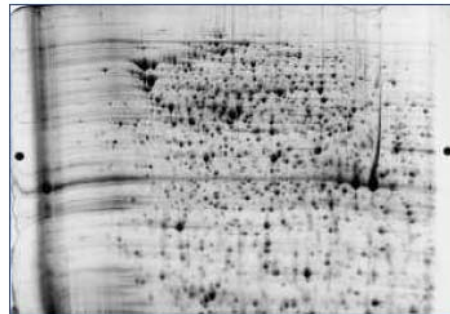


Protein identification

Internal standard



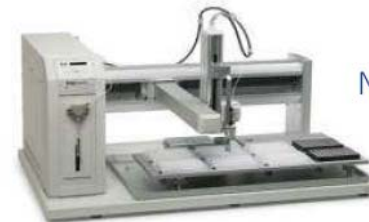
Preparative 2-D gel
(matched against
internal standard gel)



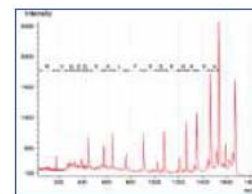
Automated spot picking



Spot digestion



MALDI target spotting



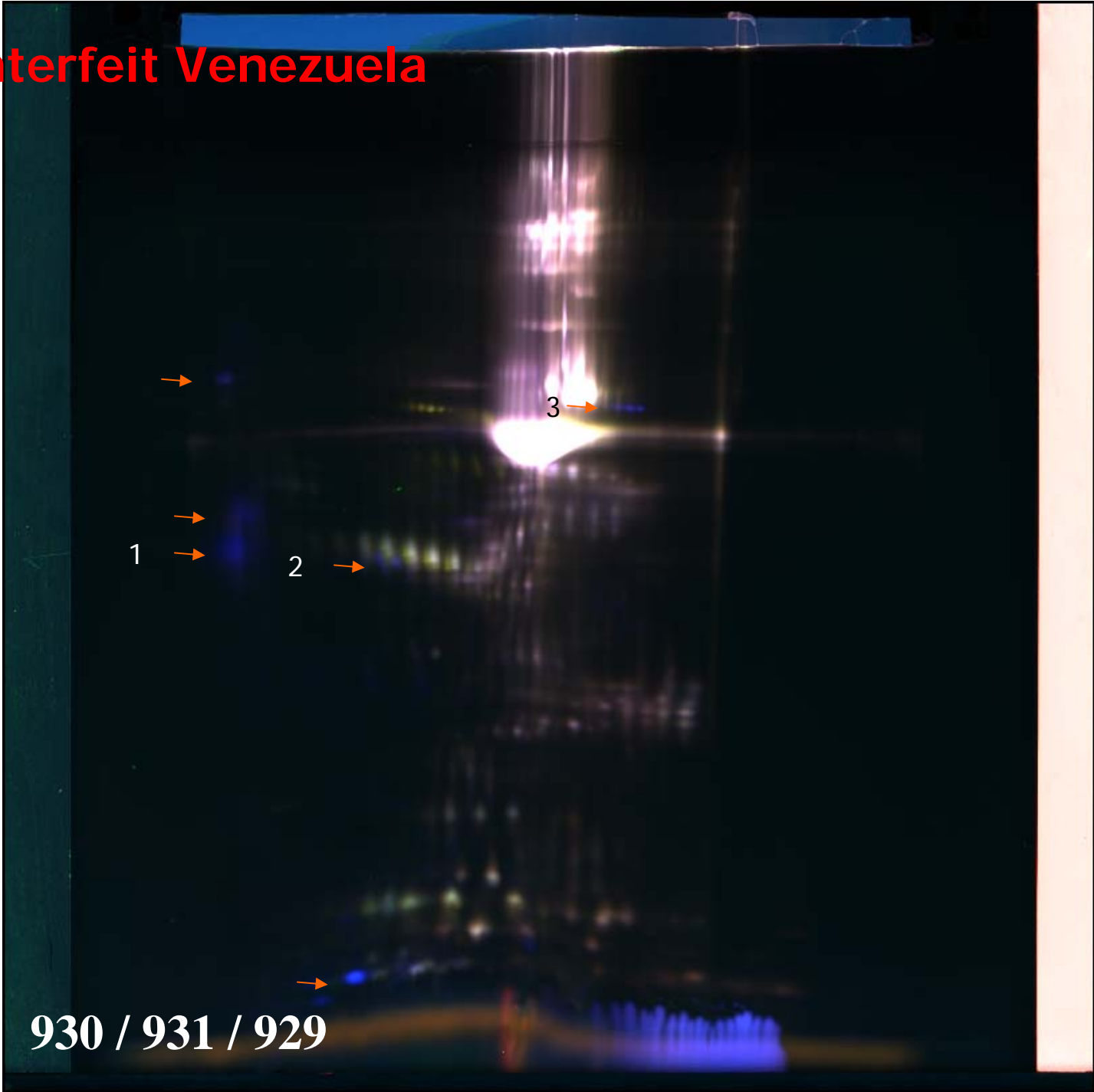
Identification with MS

Albumin Counterfeit Venezuela

2-D DIGE: Overlay

red arrows:
Originator
specific
Proteins

- 1: α 1-acid glycoprotein
- 2: Haptoglobin β -chain
- 3: Transferrin

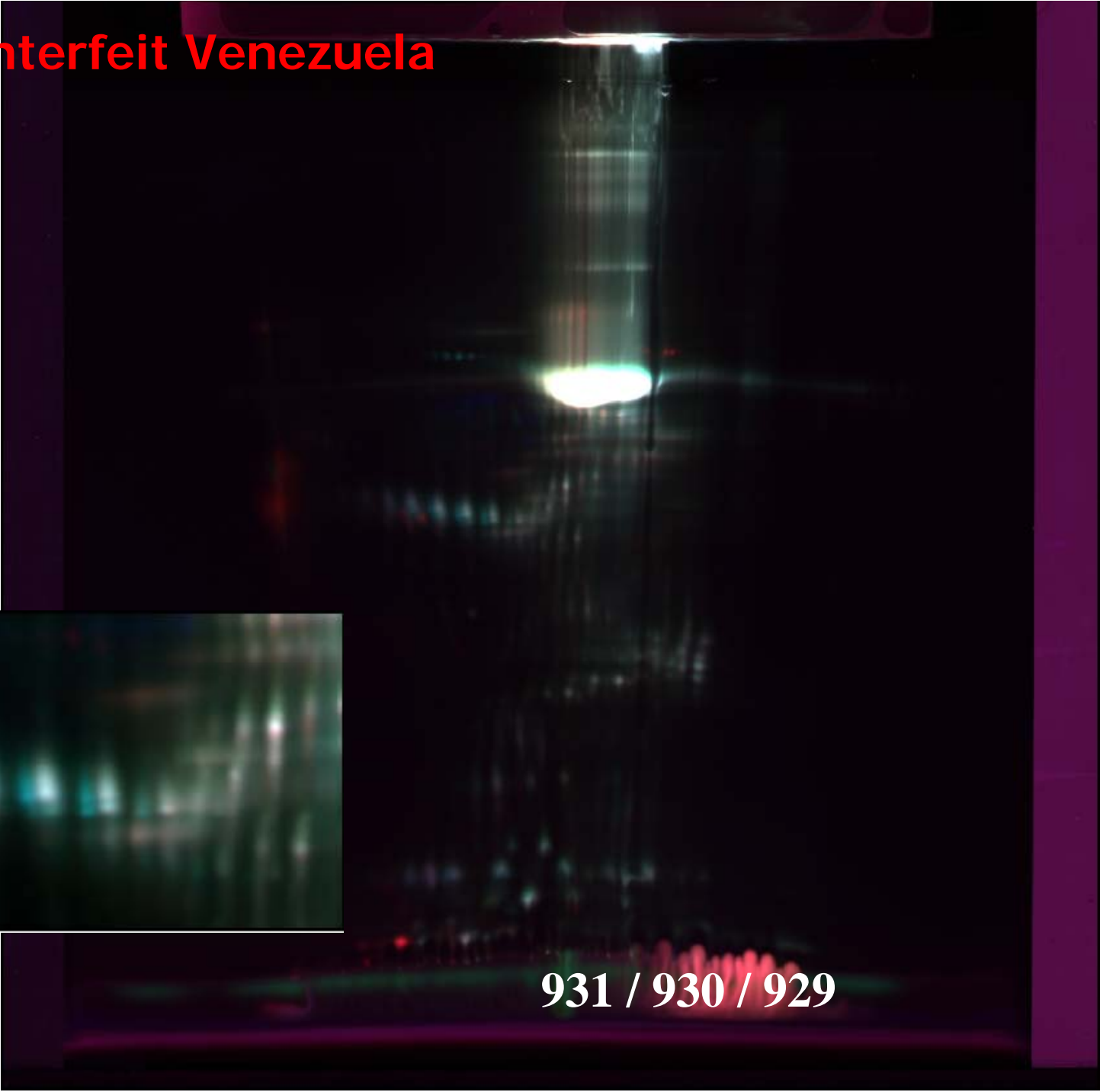
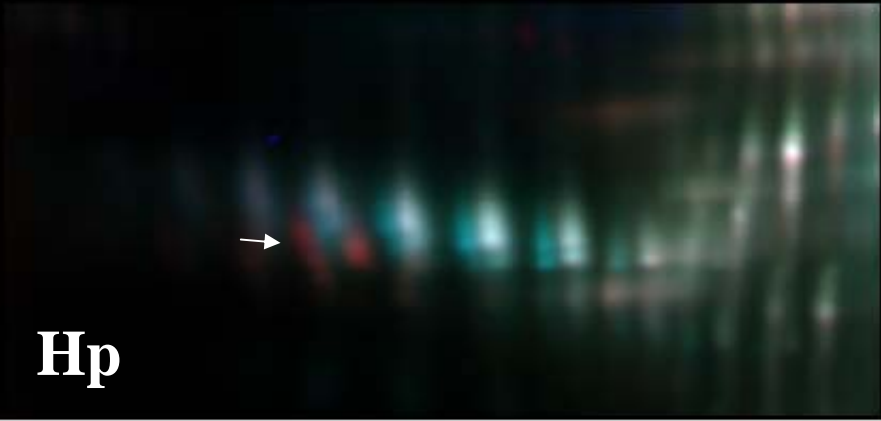


Data: I. Miller, Institute for
Medicinal Chemistry

Albumin Counterfeit Venezuela

2-D DIGE: Overlay

Originator specific proteins in the Haptoglobin beta chain (red)

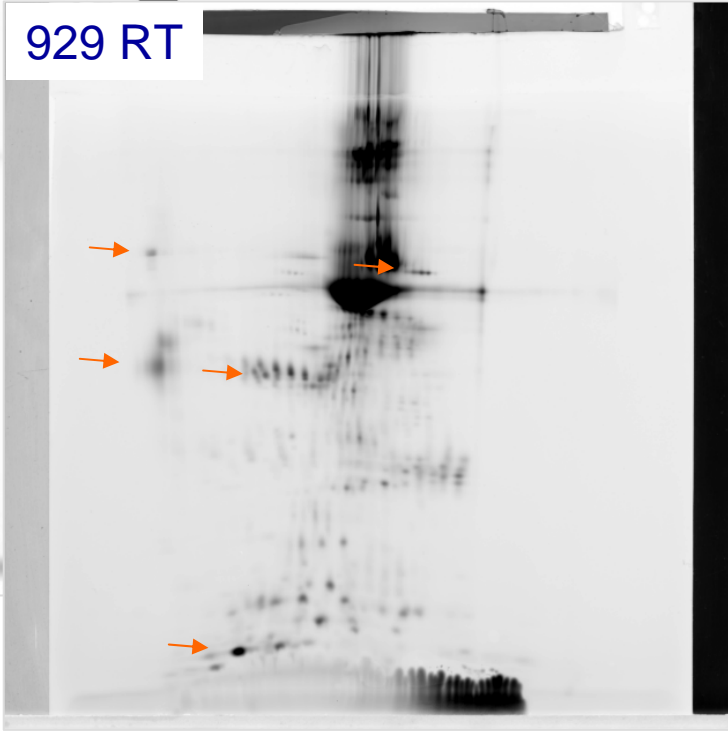
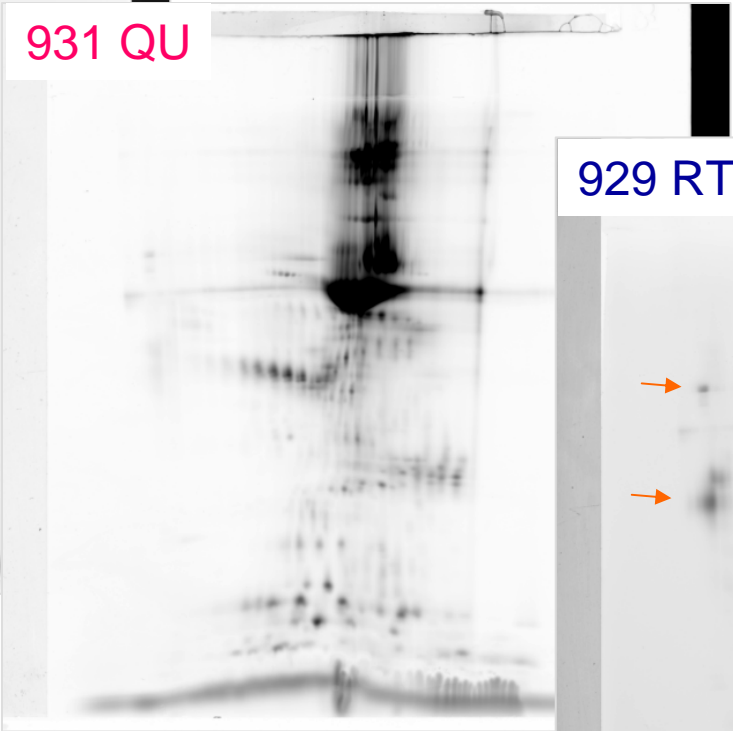
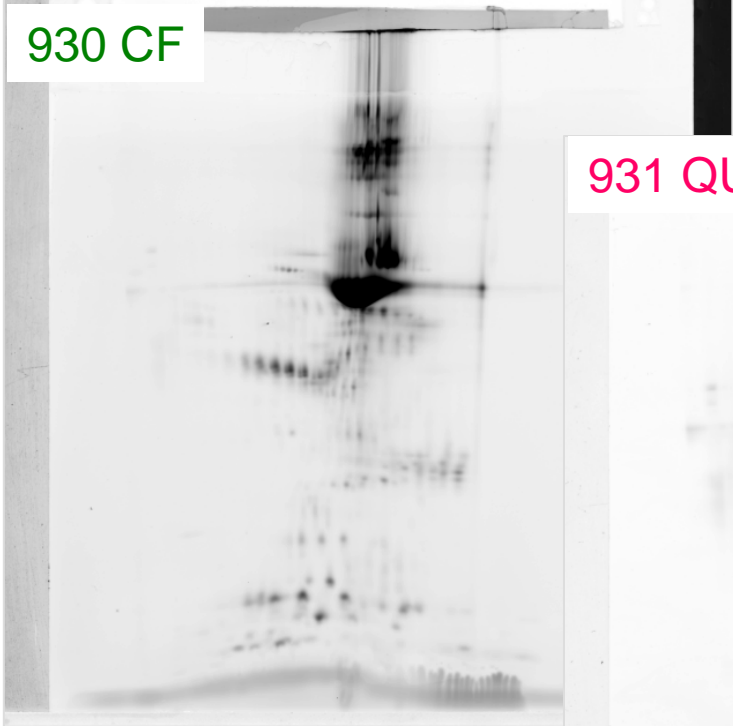


931 / 930 / 929

Data: I. Miller, Institute for
Medical Chemistry

Albumin Counterfeit Venezuela

2-D DIGE: Channel Separation (SW)



Originator specific proteins
(arrows)

Data: I. Miller, Institute for Medicinal Chemistry

Human Albumin 20 % 50 ml



- Suspicious facts

- Clinic in Venezuela notified Baxter Venezuela of a counterfeited human albumin
- Label shows data from a batch manufactured at Baxter AG, Vienna in 2005 and released by AGES PharmMed: lot VNA3A021

- Manufacturer

- Baxter AG Austria

- Results

- Protein pattern and final container similar to a HA produced in Venezuela by a local manufacturer (Quimbiotec)

- Classification

- Counterfeit medicine



Original
Ampoule

Counterfeit
Ampoule



Immunoglobulin i.m.

Shape
„Top of ampoule“

Shape/Dimension
“Shoulder of
ampoule”



Bekannte Biologika Fälschungen

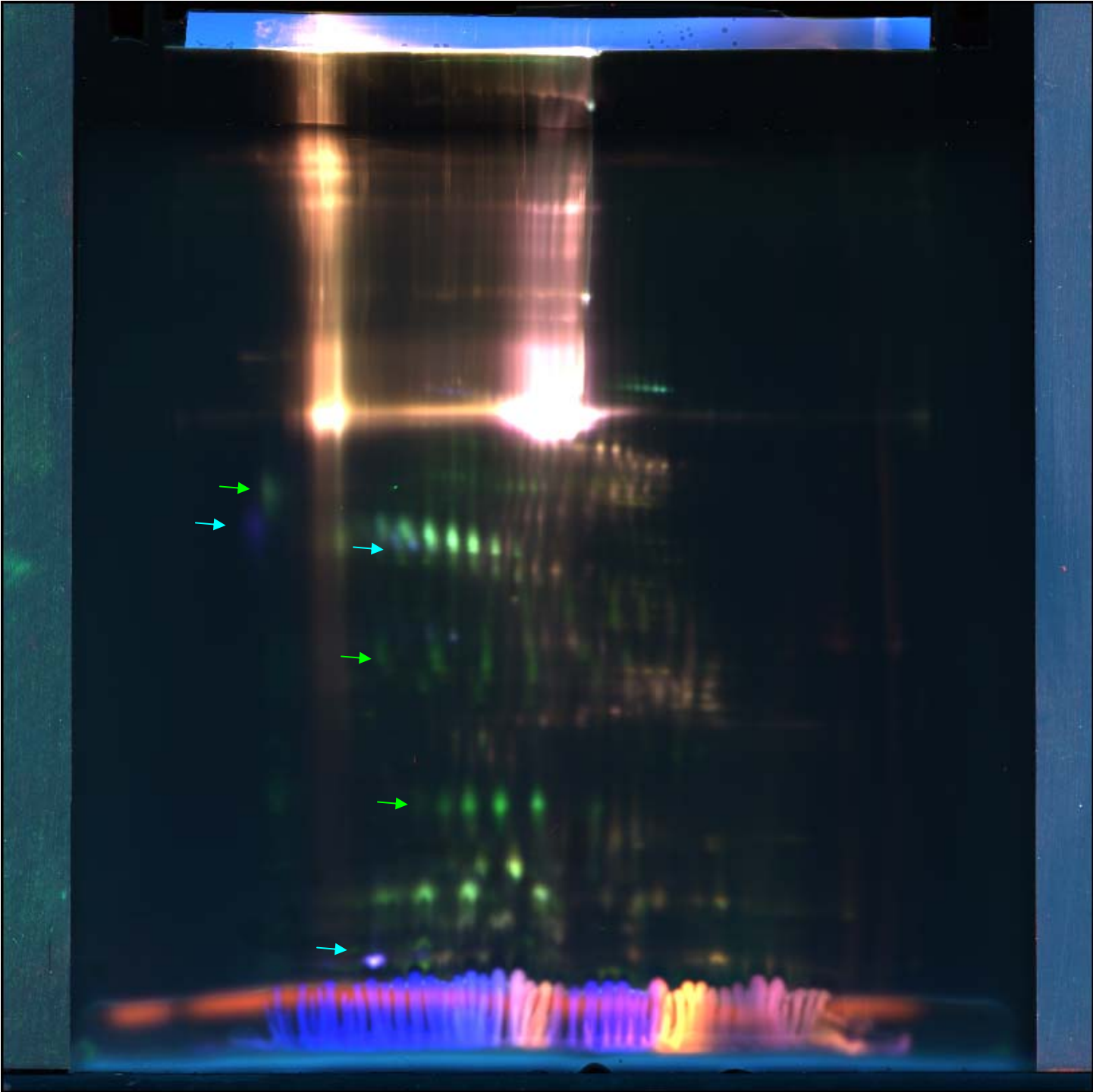


- Impfstoffe (Influenzaimpfstoff USA)
- Wachstumshormone, Erythropoetin (USA)
- Albumin (China, Venezuela)
- Immunglobulin (Kosovo)
- Gerinnungsfaktor VIII (Argentinien)
- Albovina Humanalbumin, Immunglobuline (Österreich 1997)

Human Albumin 2 Originators

2D924a

Octa →
+ Probe
+ VNA3G052 →



Data: I. Miller, Institute for
Medicinal Chemistry



*Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!*