



Klinische Prüfungen mit Biologika

DI Dr. Günter Waxenecker
Institut Wissenschaft & Information

AGES PharmMed-Tag 2010, Themenschwerpunkt: Biologische Arzneimittel
12.05.2010

Biologika



- ...machen etwa **30 Prozent aller Forschungsprogramme** in der Pipeline aus.
- ...werden **zu 74 Prozent häufiger** als klassische Pharmazeutika für **lebensrettende Therapien** oder Therapien im Endstadium eingesetzt.
- ...**wachsen in ihrem Marktwert doppelt so schnell** (Jährliches Wachstum etwa 15 Prozent vs. sechs bis sieben Prozent Pharmazeutika)
- ...waren in 2008 fünf von den sechs best-verkauften Arzneimittel, in 2000 eines (für 2014 sechs von sechs erwartet)

Biologika



- ...sind Prüfartzeimittel in mehr als 30 Prozent aller in Europa (und in mehr als 40 Prozent aller in Österreich) laufenden klinischen Studien.
- ...machen 50 Prozent (inkl. Vakzine) aller EMA-Zulassungen in 2009 aus waren (26 NCE, 24 Biologika und Vakzine)
- ...waren in mehr als 30 Prozent aller EMA-Scientific Advices unter österreichischer Beteiligung.

Biologika sind gross

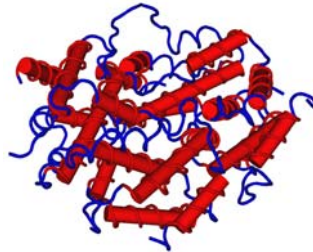


Aspirin®

$C_9H_8O_4$

180,16 D

<http://de.wikipedia.org/wiki/Aspirin>

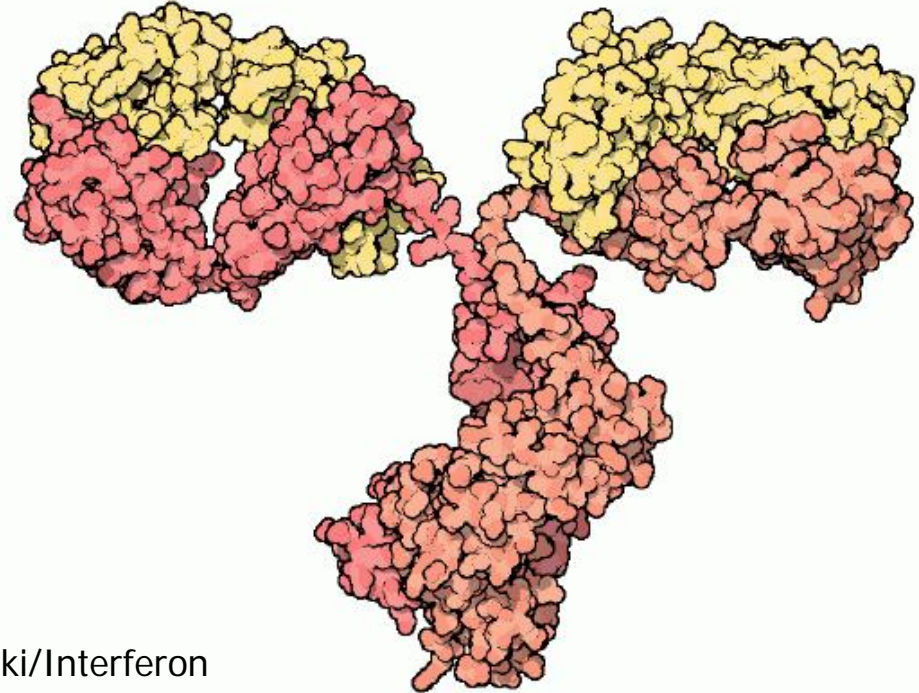


Imukin®

$C_{761}H_{1206}N_{214}O_{225}S_6$

22 kD

<http://de.wikipedia.org/wiki/Interferon>



- beweglich
- instabil (T° , pH, Ionenstärke,...)
- empfindlich (nur milde Puffer)
- potentiell immunogen
- Verdau statt Metabolisierung

Keine terminale Sterilisation durch Hitze / γ -Bestrahlung

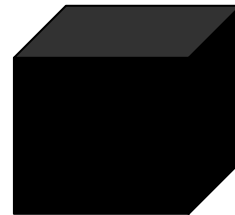
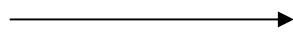
Biologika sind Produkte, ...



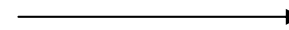
...die von **lebenden Organismen** hergestellt werden, z.B. prokaryontische oder eukaryontische Zelllinien (mit sehr unterschiedlichen Wachstumsbedingungen...)

?

Medium



Organismus



Produkt

**potentiell infektiös (Viren)?
Produktionsmaßstab?**

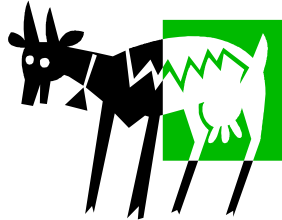
Biologische Arzneimittel



Bei **biologischen Arzneimitteln**, ist unter einem **Ausgangsstoff** jeder Stoff biologischen Ursprungs, wie Mikroorganismen, Organe und Gewebe sowohl **pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs**, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) menschlichen oder tierischen Ursprungs und **biotechnologische Zellgebilde** (Zellsubstrate, **rekombinant oder nicht**, einschließlich Primärzellen), zu verstehen.

Anhang I der RL 2001/83 EG geändert durch RL 2003/63/EG

Biologisches Arzneimittel



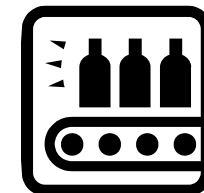
...ist ein Arzneimittel, dessen **Wirkstoff** ein **biologischer Stoff** ist.

Ein **biologischer Stoff** ist ein Stoff,

- der **biologischen Ursprungs** ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird.
- **Charakterisierung und Qualitätsbestimmung** physikalische, chemische und biologischer Prüfungen und die **Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle** erforderlich sind.

Der Herstellungsprozess ist entscheidend.

Der Prozess bestimmt das Produkt



Anhang I der RL 2001/83/EG geändert durch RL 2003/63/EG

Im Laufe der klinischen Entwicklung



...Entwicklung verändert sich der Prozess.

Forschung/Prälinik:
Rollerflaschen



www.integra-biosciences.com/cellroll_1_e.html

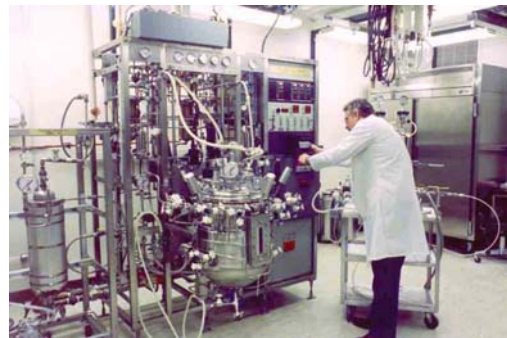
www.cebtechservices.com/apccA.htm

„Comparability Exercise“

Die exakte Struktur kann, v.a. für alle Produktvarianten noch unbekannt sein.

www.basg.at

Dr. Günter Waxenecker



Phase I and II:
400 L Bioreaktor



bpceng.com/design.php

Phase III / Markt:
10.000 L Bioreaktor

Biologische Arzneimittel umfassen



...**immunologische** Arzneimittel,

...aus **menschlichem Blut und Plasma** gewonnene Arzneimittel
entsprechend den Definitionen in Artikel 1 Absatz 4 und 10,

...Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der VO (EWG) Nr. 2309/93
fallen (s.a. VO (EG) 726/2004 Anhang; „Liste A Produkte“)

- Arzneimittel, die mit Hilfe eines der **folgenden biotechnologischen Verfahren** hergestellt werden:
 - — Technologie der rekombinierten DNS
 - — kontrollierte Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, von Genen...
 - — Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern

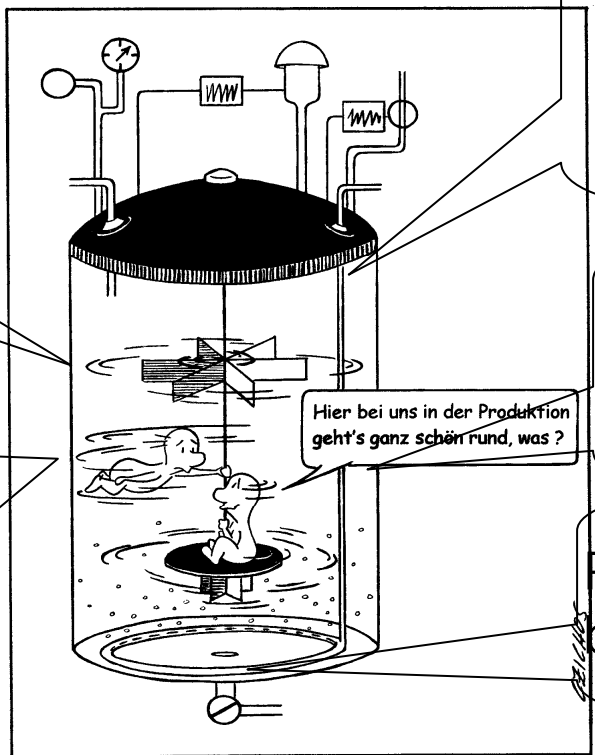
...und die in Teil IV dieses Anhangs definierten **Arzneimittel für neuartige Therapien.**

- Genterapeutika / Somatische Zelltherapeutika / Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Prozess / Produkt

Produktabh.
Verunreinigungen:
Abbauprodukte,
Aggregate

Prozessabh.
Verunreinigungen:
Medienbestandteile,
Additive



Wirtszellproteine:
Stimulationsfaktoren,
DNA, Endotoxine

Prozessänderungen:
können Q/S/E (scale up,
Zellbank, Produktionsort)

Reinheit, Verunreinigungen
bzw. Prüfmethode

- ICH Q5A-E
- ICH Q6B: Spezifikationen
- ICH Q7: GMP Leitfaden für arzneilich wirksame Bestandteile

Konzept der Heterogenität



- Die Wirksubstanz kann **aus mehreren verschiedenen molekularen Entitäten / Varianten** bestehen, die keinen schädlichen Einfluss auf Sicherheit und Wirksamkeit haben müssen.
- Festlegung und **nachgewiesene Konsistenz** des heterogenen Musters über die **für Präklinik und Klinik** verwendeten Chargen.
- Wenn ein konsistentes Heterogenitätsmuster (Präklinik und Klinik) präsentiert werden kann, **muss keine Bewertung der Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit der Einzelformen** vorgenommen werden.

Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological Products ICH Q6B

About CMDh

Statistics

Press Releases

Procedural Guidance

CMDh-Referrals

Product Information

Advice from CMDh

Templates

CMD subgroups /
working groups

Paediatric Regulation

Questions & Answers

Applications for MA

CMDh Referrals

Variations

Post referral phase

PSURs & Renewals

Product Information /
Information on
medicinal products

Generics & Usage

Contacts

Guidance for applicants on biologicals

June 2007

[show](#)/[hide](#) all

▣ **Question 1 (June 2007) What is the definition of a biological medicinal product?**

▣ **Question 2 (June 2007) How is this definition applied?**

▣ **Question 3 (June 2007, updated October 2007) Are there special requirements for biological medicinal products?**

Answer

Yes, the regulatory approach to biological medicinal products differs in several ways.

- For abridged applications of biological medicinal products the legal basis should be Article 10(4) of Directive 2001/83/EC.
- Given the complexity of the characterisation of the product, bibliographic applications according to Article 10a of Directive 2001/83/EC are normally not applicable. In that case, a full application according to Article 8(3) of Directive 2001/83/EC would be the appropriate legal basis. In exceptional cases however, Article 10a might be considered based on the available bibliographic data and should in that case be discussed with the RMS well in advance of submission to give the RMS the opportunity to discuss this in CMD(h).
- Due to this complexity, it is also not possible to use the ASMF-procedure (see Guideline CPMP/QWP/227/02 rev 2). With regard to variations, specific conditions apply for biological medicinal products because of their complexity. (EC/1084/2003 and EC/1085/EC).
- Separate guidelines are available for biological medicinal products. These can be accessed at the EMEA website (www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm).
- Biological medicinal products can be registered through the mutual recognition or decentralised procedures, provided that they do not fall within the Annex to Regulation (EC) No 726/2004 - Medicinal products to be authorised by the Community, in which case the centralised procedure has to be followed.

[To top](#)

Verschiedene Biologika-Produktklassen

AGES



- Hormone
- Blutprodukte
- Zytokine und Wachstumsfaktoren
- Antagonisten/Inhibitoren
- Monoklonale Antikörper und verwandte Produkte
- Modifizierte humane Proteine
- Vakzine / Allergene
- AM für neuartige Therapien
 - Gentherapeutika
 - somatische Zelltherapeutika
 - biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

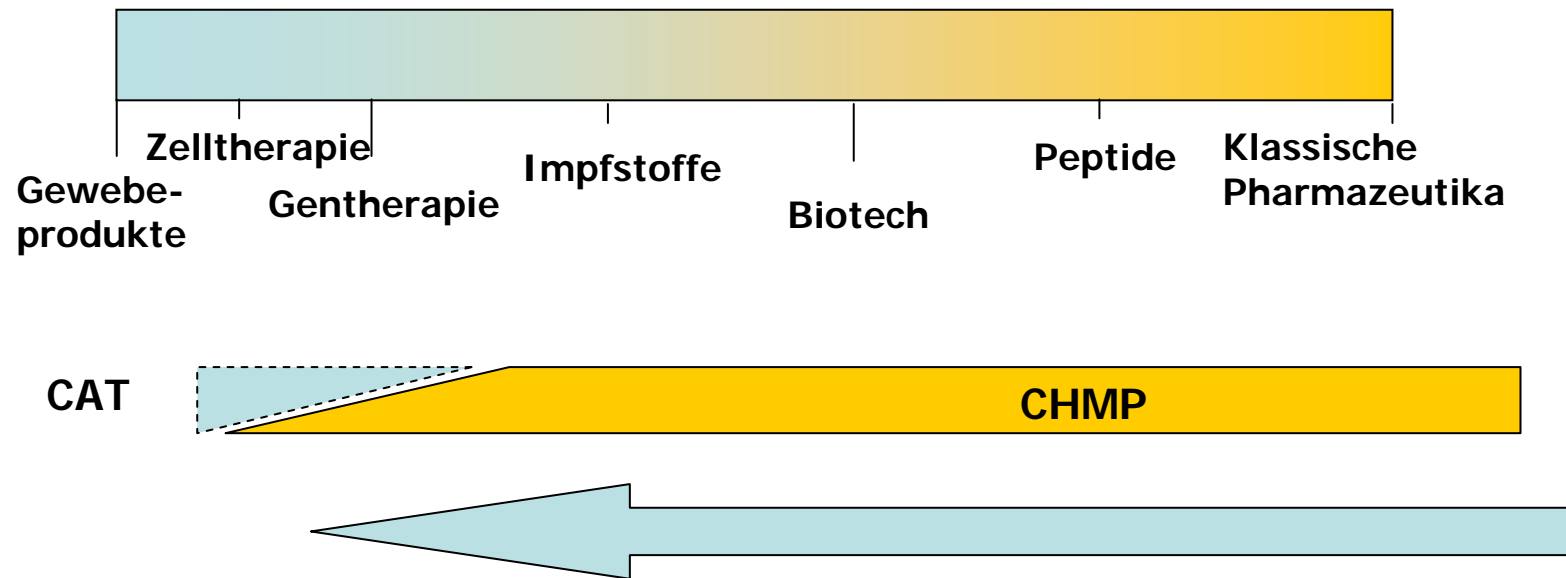
Identisch mit humanen Proteinen
Eng verwandt
Entfernt verwandt oder fremd

adapted from: Cavagnaro et al. 2002

Bandbreite struktureller Komplexität



Arzneimittel für neuartige Therapien (RL 2009/120/EG)

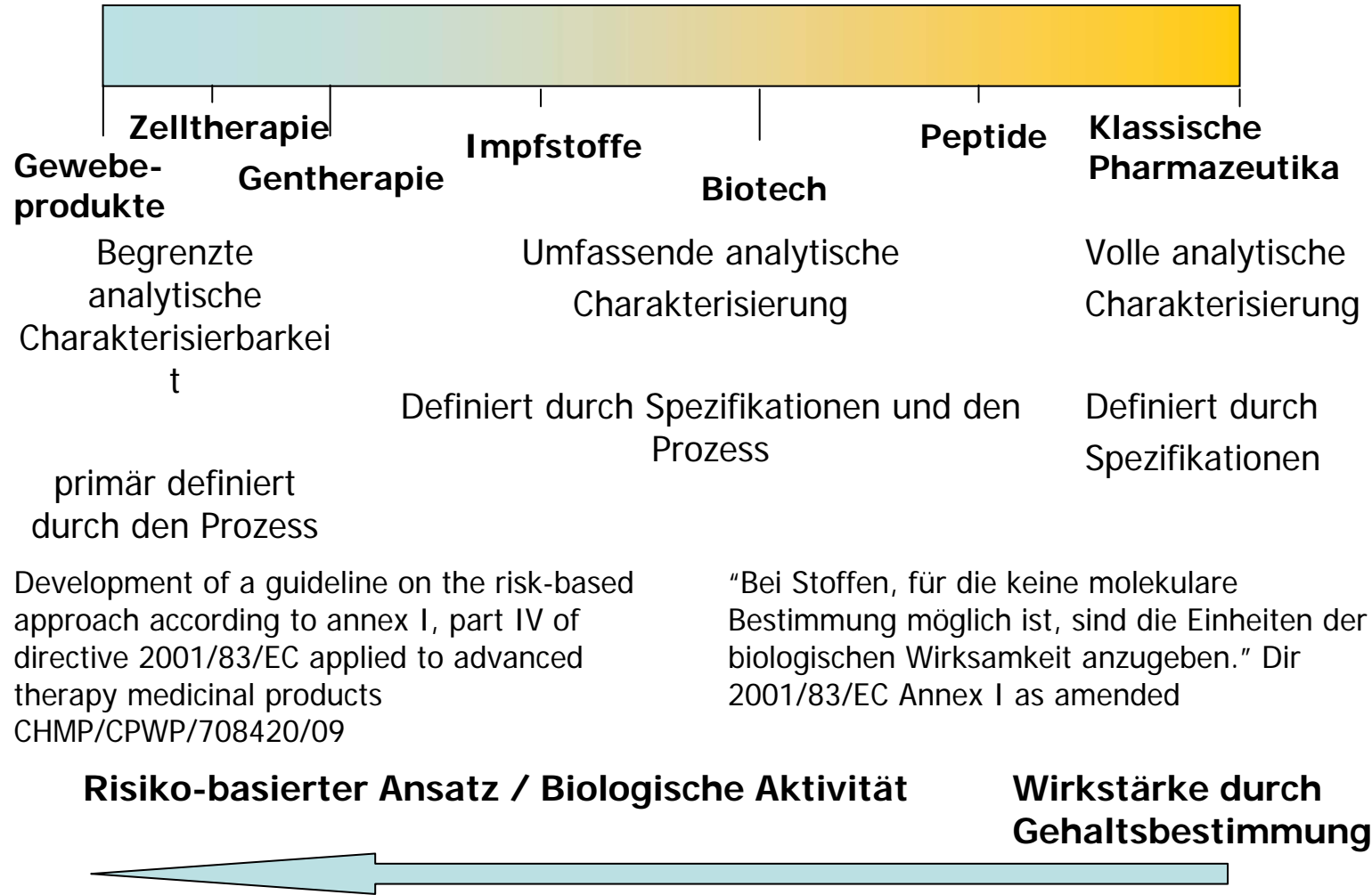


Zunehmende Komplexität
Zunehmendes Molekulargewicht
Abnehmende Vorhersagbarkeit präklinischer Daten

Adapted from

http://www.ema.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/cat_atmp_workshop_apr2009/01_The_ATMP_Regulation.pdf

Relevanz der Qualitätsdaten



Steigende Anforderungen an klinische Daten

Zuständigkeit



Zentrale
Zulassungsverfahren
VO EG/726/2004

Klinische Prüfungen
RL 2001/20/EG



Leitlinien zur Qualität von Prüfartzneimitteln



European Medicines Agency - Scientific Guidelines for Human Medicinal Products - Biologicals Gu - Windows Internet Explorer

http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm

European Medicines Agency - Scientific Guidelines for ...

Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products	◆	CPMP/BWP/2879/02 Rev 1	June 2004	June 2004	Ender revision, see EMEA/CHMP/BWP/253246/09
Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products	◆	EMEA/CPMP/BWP/2879/02	Feb 2003	Feb 2003	Superseded by EMEA/CPMP/BWP/2879/02 Rev 1
New Variant CJD and Plasma-Derived Medicinal Products	◆	CPMP/PS/201/98	Feb 1998	Feb 1998	Superseded by CPMP/BWP/2879/02
Investigational Medicinal Products					
Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials	◆ ◆	EMEA/CHMP/BWP/534898/08	Release for consultation Feb 2010		Deadline for comments 31 Aug 2010
Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products	◆ ◆ ◆ ◆	EMEA/CHMP/BWP/398498/05	July 2008	Feb 2009	
GMO					
Environmental Risk Assessments for Medicinal Products containing, or consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs) (Module 1.6.2)	◆ ◆ ◆	EMEA/CHMP/473191/06 Corr	Dec 2006	1 July 2007	
Title	C D A O	Reference Number	Publication Date	Effective Date	Other Remarks

5-2010 European Medicines Agency | [Contact Us](#) | [Privacy Policy](#) | Page last updated: 12 March, 2010

Fertig, es sind Fehler auf der Seite aufgetreten.

Start | Guenter Waxenecker ... | European Medicines... | ATMP | GA Ausbildung RegAsp... | von F homes | biol IMPs | DE | 17:07

1 18 February 2010
2 EMA/CHMP/BWP/534698/2008
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 **Guideline on the Requirements for Quality Documentation**
5 **Concerning Biological Investigational Medicinal Products**
6 **in Clinical Trials**
7 **Draft**

Draft Agreed by Biologic Working Party	January 2010
Adoption by <Committee> for release for consultation	18 February 2010
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2010
Agreed by Biologic Working Party	
Adoption by Committee for Medicinal Products for Human Use	
Date for coming into effect	

8
9
10
Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to katerina.bursikova@ema.europa.eu

Keywords	<i>Biological product, investigational medicinal product (IMP), clinical trial, quality</i>
----------	---

Entwurf: Leitlinie zur Q von biologischen PrüfAM 1/5



- Verfügbare LLen beziehen sich überwiegend auf **Anforderungen zur Zulassung.**
- Biologika beinhalten eine Reihe von Produktvarianten und prozessabhängigen Verunreinigungen...**schwierige Prädiktivität** zur Sicherheit und Wirksamkeit
 - **Anders als chemische Entitäten** sind Verunreinigungen nicht generell problematisch
 - Sicherheitsbedenken bzgl. **Wirkmechanismus und Immunabwehrreaktionen**
- Keine Anleitung für generelle Entwicklungsstrategien von Biologika.

Entwurf: Leitlinie zur Q von biologischen PrüfAM 2/5



Fokus

- Bei Marktzulassung: Herstellung einer konsistenten, state-of-the-art Produktqualität (Sicherheit-Wirksamkeit)
- Bei Prüfartzeimitteln: Patientensicherheit - Qualitätsattribute unter Berücksichtigung
 - der Natur des Produkts
 - Entwicklungs- / Klinische Phase
 - Patientenpopulation
 - Natur und Schweregrad der Erkrankung
 - Art und Dauer der Klinische Prüfung

Entwurf: Leitlinie zur Q von biologischen PrüfAM 3/5



- Dokumentation im **CTD Format** (ICH M4)
- Anforderungen gelten für rekombinante Proteine und Polypeptide, ihre Derivate und entsprechende Ingredienzien;
 - Prinzip ist auch für andere Biologika anwendbar
- Zur Gewährleistung der Patientensicherheit immer konsistente GMP Qualität
- in größer werdendem Maßstab: finalisierter scale-up vor Beginn pivotaler Studien
 - Vergleichbares, repräsentatives Prüfmaterial ... entsprechend der Entwicklungsstufe

Entwurf: Leitlinie zur Q von biologischen PrüfAM 4/5



- Welche Charge wird in der Klinische Prüfung eingesetzt?
- Prozessvalidierung für den kommerziellen Maßstab gefordert
- Begründungen für die gewählten Spezifikationen
- Charakterisierung des Wirkstoffs und Fertigarzneimittels
- Für besonders innovative / komplexe Technologien detailliertere Angaben

Entwurf: Leitlinie zur Q von biologischen PrüfAM 5/5



Stabilität

- Daten zumindest für die relevante Charge; unterstützend sind Daten früherer Chargen
- Relevante Daten in Tabellenform, Werte für quantitative Parameter; Trends diskutieren;
- Für Phase III Produkte wird ein umfassendes Wissen zur Stabilität erwartet;

Haltbarkeitsdauer: entsprechend ICH Q5C (Langzeit, Echtzeit, real-condition); darüber hinausgehende Verlängerung auf Basis eingereicherter Daten möglich,
Verpflichtung zur begleitenden Stabilitätsprüfung

Außerdem.....



Aspekte zur **Qualität:**

...dürfen keine Risikoquelle bzgl. Patientensicherheit darstellen

- Bestimmung der **Wirkstärke und biologischen Wirksamkeit**
- Produktcharakterisierung in der **Prälinik**
- Verlässlichkeit bei **sehr kleinen Dosen**

Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products CHMP/SWP/28367/07