

Biologika und Biosimilars

Unterschiede und Umsetzung der regulatorischen Anforderungen in der Europäischen Union und in den USA mit besonderem Schwerpunkt auf der Analyse, der Umsetzung und der Verbesserung von Sicherheitsstandards

Dossier zur Erstellung einer Dissertation

Eingereicht zur Bewerbung um eine Promotion bei

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn

von

Marlene Schulzensohn

September 2013

Inhalt

1	Einleitung	3
2	Wissenschaftliche Aspekte	4
3	Regulatorische Aspekte	5
3.1	Definitionen.....	5
3.1.1	Europäische Union.....	5
3.1.2	USA.....	6
3.2	Regularien- Europäische Union.....	6
3.3	Regularien – USA.....	7
3.4	Sicherheitsstandards	7
3.4.1	Sicherheitsstandards in der Europäischen Union.....	7
3.4.2	Sicherheitsstandards in den USA.....	8
4	Inhalt und Ziele der geplanten Dissertation	9
5	Zeitraumen.....	10

1 Einleitung

Biotechnologie beruht auf den Erkenntnissen von Biochemischen und Biologischen Abläufen, kombiniert mit modernen Methoden aus der Molekularbiologie und der Gentechnik. Mittels Stoffsynthesen durchführender Mikroorganismen oder Zellkulturen können Biotechnologisch Substanzen, meist große, komplexe, rekombinante und nicht-rekombinante Proteine und Polypeptide, hergestellt werden. Chemisch sind diese hochinnovativen Substanzen nur bedingt oder gar nicht herstellbar.

Nach geltender Definition gemäß Richtlinie 2001/83/EG sind biologische Arzneimittel Produkte, deren aktiver Wirkstoff aus einer biologischen Quelle erzeugt oder extrahiert wird. Die zur Herstellung eingesetzten Prozesse erfordern einer strengen Beurteilung, Überwachung und Kontrolle, die zusammen mit dem Einsatz physikochemisch-biologischer Prüfungen die Stoffcharakterisierung und Qualitätsbestimmung der erzeugten Substanzen ermöglichen.

In Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG sind die Produkte aufgeführt, die als biologische / biotechnologische Arzneimittel zu berücksichtigen sind. Konkret sind das Produkte wie z.B. rekombinante Proteine, Monoklonale Antikörper, Blutprodukte, Immunologische Arzneimittel wie Sera, Impfstoffe, Allergene und Produkte für neuartige Therapien.

Der typische Herstellungsprozess besteht aus einem Upstream- und einem Downstream Prozess. Vereinfacht erfolgt im Upstreamprozess, basierend auf einer Zellbankkultur, die Zucht des Produktionsstammes, die Fermentation von Biomasse (Protein) und deren Ernte. Anschließend erfolgen Schritte wie Filtration, Solubilisierung und Neufaltung der Proteine und Strukturen. Durch chromatographische Trennverfahren wie Affinitätschromatographie, Ionenaustauschchromatographie und Gelfiltration wird das Zielprotein isoliert. Im anschließenden Downstreamprozess erfolgen durch Filtrationen (Ultra- und Nanofilter) die Abreicherung und Aufreinigung sowie die bioanalytischen Prüfungen und die galenische Formulierung des Zielproduktes.

Die biotechnologische Produktion der Proteine und Polypeptide ist ein hochkomplexer Vorgang der neben dem Wissen und der Erfahrung des Herstellers

vor allem auch eine präzise und zuverlässige Qualitätskontrolle, detaillierte Produkt- und Prozesscharakterisierung und in-Prozess Kontrollen erfordert.

2 Wissenschaftliche Aspekte

Chemisch-synthetische Wirkstoffe bestehen aus kleinen Molekülen einfacher 3-D Struktur die mittels definierten Ausgangsmaterials chemisch synthetisiert und deren Verunreinigungen mit wenigem Aufwand beseitigt werden können.

Dagegen sind Komplexität und Größe eines biotechnologisch hergestellten Wirkstoffes um ein vielfaches höher, während dieser zugleich leicht abbaubar ist und eine chemische und physikalische Instabilität (z. B. ggü. pH- Wert oder Temperaturschwankungen) aufweist. Proteine verfügen über eine komplexe, dynamische 3-D Struktur die nicht nur die pharmakologische Aktivität der Substanz bestimmt, sondern die auch umgebungsabhängig ist d. h. nach der Translation noch veränderbar (z.B. in der menschlichen Zelle) ist.

Das Ausgangsmaterial ist nicht immer vollständig klar definiert, der Wirkstoff wird in einer in vivo Synthese und / oder Extraktion hergestellt und eine mehrere Schritte umfassende Abreicherung und Aufreinigung (siehe oben) sind notwendig, um das Zielprodukt zu erhalten.

Nicht selten ist es unmöglich den Wirkstoff, seine Verunreinigungen oder das Produkt komplett zu analysieren und damit einen vollständigen Beleg der Qualität zu erbringen. Durch das regulatorische Leitbild, dass der Herstellungsprozess eines biotechnisch hergestellten Arzneimittels die Qualität dieses Produktes bestimmt, werden in der Praxis besondere Anforderungen an den Herstellungsprozess und an die Stabilitätstestungen gestellt. Schon kleinste Änderungen in einem einzelnen Prozessschritt, können zu veränderter Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit führen.

Herstellungsprozesse wie Fermentation, Reinigung oder Filtrationen müssen validiert sein (ICH Q8-10). Für kritische Prozessparameter müssen Akzeptanzkriterien definiert, und diese mittels geeigneten in-Prozess Kontrollen überwacht werden, um die Kontinuität der Prozesse sicherzustellen und die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen und Produkten nach Änderungen zur RICHTLINIE DES RATES 90/385/EWG vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte, kurz AIMDD, ergänzt durch Richtlinie

2007/47/EG gewährleisten (ICH Q5E, ICH Q6B). Es ist notwendig, und je nach Komplexität des Proteins mehr oder weniger aufwändig, dass die Proteine charakterisiert werden, um die Spezifikationen festzulegen (ICH Q6B). Dabei werden nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik, physiko-, biologische- und immunochemische Eigenschaften, Reinheit und Verunreinigungen charakterisiert sowie mittels Bioassays die biologische Aktivität bestimmt. Aus den daraus resultierenden Erkenntnissen, werden die Akzeptanzkriterien für die Spezifikationen (z. B. für die Freigabe der Arzneimittelsubstanz, die Freigabe des fertigen Arzneimittels, Haltbarkeit, etc.,) festgelegt.

3 Regulatorische Aspekte

3.1 Definitionen

3.1.1 Europäische Union

Die in der Europäischen Union geltende regulatorische Basis und Definition von biologisch und biotechnisch hergestellten Arzneimitteln findet sich in der Richtlinie 2001/83/EG im Teil I Anhang I. Gemäß dieser Definition ist ein Biologika ein Arzneimittel dessen aktiver Wirkstoff biologischen Ursprungs ist. Dabei wird der aktive Wirkstoff von einer biologischen Quelle erzeugt oder extrahiert. Um den aktiven Wirkstoff zu charakterisieren und qualitativ zu bestimmen bedarf es einer physiko-chemisch-biologischen Testung und der Kontrolle der Herstellungsprozesse.

Gemäß der EMA Definition im “Draft guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev. 1) besteht ein Biosimilar in einem Teil aus einer Version einer aktiven Substanz eines bereits auf dem Markt befindlichen Biologika.

3.1.2 USA

In den Regularien der USA definiert der Abschnitt 351 des Public Health Service (PHS) Act (vgl. auch 42 United States Code § 262 (i)(1)) den Begriff des biologischen Erzeugnisses („biological product“).

Der Begriff „biosimilar“ wird im 42 United States Code § 262 (i)(2) definiert als ein biologisches Erzeugnis („biological product“), welches einem bereits zugelassenen biologischen Referenzprodukt sehr ähnlich ist (ungeachtet kleiner Unterschiede bei klinisch inaktiven Bestandteilen) und welches keine klinisch relevanten Unterschiede (Sicherheit, Reinheit, Wirksamkeit) zum Referenzprodukt aufweist.

3.2 Regularien- Europäische Union

Bezüglich der regulatorischen Quellen sind die Notice to Applicants Volume 2A-2C, die EMA CHMP Leitfäden und die ICH Leitfäden, hier vor allem die speziell für die biotechnologisch hergestellten Arzneimittel geltenden Leitfäden Q5A, Q5B, Q5C, Q5D, Q6B, Q5E und S6, sowie die European Pharmacopoeia und die EU-GMP Richtlinien zu beachten. Biologika werden auf dem Europäischen Markt ausschließlich durch das Zentrale Verfahren zugelassen.

Neben Abschnitt 4, Teil II, Anhang 1 der Direktive 2001/83/EC und den o.g. regulatorischen Quellen definieren allgemeine und produktspezifische EMA CHMP Leitfäden (z.B. CHMP/437/04 Rev. 1) spezifische Anforderungen an Biosimilars und deren Marktzulassung. Eine Reihe der für Biosimilars geltenden CHMP Leitfäden sind derzeit in Überarbeitung.

Da Biosimilars unter anderem aufgrund unterschiedlicher Zellstämme unterschiedliche Eigenschaften des Zielproteins und daraus resultierend, andere pharmakokinetische Eigenschaften als das Originalprodukt generieren (siehe auch S.48 „Definition of a New Active Substance“ im Anhang I, Chapter 1 der NtA Volume 2A, Rev. 4, June 2013) sowie durch die zum Originalprodukt variierenden Verfahren im Downstreamprozess, müssen Biosimilars gegenüber herkömmlichen Generika immer durch das Zentrale Verfahren zugelassen werden.

Die in RL 2001/83/EG Artikel 10(4) aufgezeigte verkürzte Einreichung ist praktisch nicht anwendbar. Ebenso ist eine bibliographische Einreichung nach RL 2001/83/EG Artikel 10a nicht anwendbar.

3.3 Regularien – USA

Die Zulassung eines „biological product“ ist im 42 United States Code 262(a) „Biologics license“ geregelt und findet seine rechtliche Basis im Abschnitt 351 des Public Health Service Act. Die Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für eine „Biologics License Application“ / „Therapeutic Biologic Applications“ sind in 21 CFR 601.2 definiert. Die Zulassungsvorschriften für „biological products“ erfordern die Einhaltung der 21 Code of Federal Regulations Parts 600 – 680 und hier insbesondere die der Parts 600, 601 und 610. Eine Reihe behördlicher Richtlinien bezüglich biologischer Erzeugnisse stehen zur Verfügung in welchen die Ansichten der FDA dargelegt sind.

Die Zulassung von Biosimilars ist in 42 United States Code 262(k) geregelt und findet seine rechtliche Basis im Abschnitt 351(k) des Public Health Service Act. Gegenüber der Zulassung eines Biologika findet für Biosimilars eine verkürzte Zulassung statt. Weitere behördliche Richtlinien, vor allem bezüglich der Entwicklung von „biosimilar“ Produkten, stehen zur Verfügung in welchen die FDA ihre Ansichten dargelegt hat.

3.4 Sicherheitsstandards

3.4.1 Sicherheitsstandards in der Europäischen Union

Per Verordnung 726/2004/EG sind biotechnisch hergestellte Arzneimittel und Produkte in deren Herstellungsprozess rekombinante Proteine verwendet werden (siehe Volume 2A „Procedures for marketing authorization“ Chapter 4 „Centralised Procedure“, 1.1., vom April 2006) grundsätzlich durch das Zentrale Verfahren zuzulassen wobei gegenüber der Zulassung herkömmlicher Arzneimittel eine Vielzahl regulatorischer Besonderheiten wie zum Beispiel strengere behördliche

(Dossier-) Anforderungen, erweiterte Testungen oder die Beachtung spezifischer Leitfäden bestehen. Besondere Aufmerksamkeit erfährt der gesamte Herstellungsprozess eines Biotechnisch hergestellten Arzneimittels mit seinen Prozessvalidierungen und (in-Prozess-) Kontrollen. Die Bewertung sowie die Genehmigung von klinischen Prüfungen, erfolgt aufgrund fehlender Harmonisierung durch die nationalen Behörden. Als Leitfaden hier anzuwenden ist das Dokument EMA/CHMP/BWP/534898/2008 „Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials“, welches im Mai 2012 im Eudralex Volume 10 veröffentlicht wurde.

Für Biosimilars definiert der Abschnitt 4, Teil II, Anhang 1 der Direktive 2001/83/EC die Besonderheiten von Biosimilars gegenüber herkömmlichen Arzneimitteln (z. B. mit chemisch –synthetischen Wirkstoffen) hinsichtlich ihrer Marktzulassung und legt fest, dass je nach Art und Merkmalen eines Biosimilars auf einer Fall-zu-Fall Basis anhand der wissenschaftlichen Leitlinien über zusätzliche Studien und zusätzlich erforderliche Daten entschieden wird.

3.4.2 Sicherheitsstandards in den USA

Innerhalb einer BLA Zulassung definiert 21 CFR 601.2 die Anforderungen an die Inhalte der Zulassungsunterlagen für eine „Biologics license“. Es sind sowohl Herstellungs- und Herstellerbezogene Daten als auch Produktspezifische und Klinische Daten erforderlich mit dem Ziel sicherzustellen, dass das Produkt und die Herstellungsprozesse geeignet sind um eine konstante Sicherheit, Reinheit und Wirksamkeit des biologischen Produktes zu gewährleisten. Klinische Studien müssen im Rahmen einer „Investigational New Drug Application“ (IND) gemäß 21 CFR 312 zugelassen und klinische Daten innerhalb der IND erhoben werden.

Die Anforderungen an die Inhalte der Zulassungsunterlagen für die Zulassung eines Biosimilars sind im 42 USC 262(k) klar definiert und erfordern Produktspezifische-, Klinische- und Herstellungsbezogene Daten. Diese Daten müssen in der Lage sein, sowohl die Biosimilarität zum Referenzprodukt als auch die Sicherheit des „Biosimilars“ zu beweisen. Dazu gehören laut dem o.g. 42 USC 262(k) zum Beispiel

analytische Daten, Tierstudien, geeignete klinische Studien (im Rahmen einer IND) die die Sicherheit, Reinheit und Wirksamkeit des Biosimilars demonstrieren, etc.,.

4 Inhalt und Ziele der geplanten Dissertation

Der Inhalt der geplanten Dissertation wird sich nach einem kurzen historischen Abriss zur Entwicklung der Biotechnologie mit der Definition, den Besonderheiten von biologischen Arzneimitteln sowie deren Herstellungsbesonderheiten befassen. Danach erfolgt ein Regulatorischer Überblick über die Zulassung von Biologika und Biosimilars in der Europäischen Union und in den USA. Regelungsdichte, Unterschiede in der Regulierung und die Umsetzung der Regulierungen werden sowohl zwischen Biologika und Biosimilars als auch zwischen der EU und den USA herausgearbeitet. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Analyse und der Umsetzung von Sicherheitsstandards in beiden Regelungsbereichen. Ziel ist es anhand der Analyseergebnisse eigene Ideen zur Verbesserung des Sicherheitsstandards von Biosimilars abzuleiten.

5 Zeitrahmen

Der geplante Zeitrahmen zur Erstellung der Dissertation wird zirka 2 1/3 Jahre betragen.

- Januar bis April 2014 Literaturrecherche
- Mai 2014 Erstellung des historischen Abrisses
- Juni bis Juli 2014 Definition, Besonderheiten und Herstellungsbesonderheiten von biologischen Arzneimitteln
- August bis Oktober 2015 regulatorischer Überblick über die Zulassung von Biologika und Biosimilars in der Europäischen Union
- November 2014 bis Januar 2015 Regulatorischer Überblick über die Zulassung von Biologika und Biosimilars in den USA
- Februar bis Mai 2015 Vergleich der Regelungsdichte, Unterschiede in der Regulierung und der Umsetzung der Regulierungen in den beiden Märkten
- Juni bis September 2015 Analyse und der Umsetzung von Sicherheitsstandards in beiden Regelungsbereichen
- Oktober bis Januar 2016 Ableitung von Ideen zur Verbesserung des Sicherheitsstandards von Biosimilars
- Februar bis April 2016 Fertigstellung der Dissertation