



Genehmigung klinischer Prüfungen mit biologischen Arzneimitteln

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde (BOB). Sie bewertet Nutzen und Risiko biologischer Humanarzneimittel im Rahmen der klinischen Entwicklung, Zulassung und Markteinführung. Biologische Arzneimittel unterscheiden sich in ihrer stofflichen Beschaffenheit und ihrer Wirkungsweise von chemisch charakterisierbaren Arzneimitteln, da ihr Wirkstoff aus einem biologischen Ursprungsmaterial extrahiert oder erzeugt wird. Monoklonale Antikörper (immunologisch aktive Proteine, die von einer Zelllinie produziert werden) stellen als innovative Arzneimittelgruppe gegenwärtig die am stärksten wachsende Produktklasse auf dem Biopharmamarkt dar.

Die Berücksichtigung international anerkannter Qualitätsanforderungen an die Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen soll die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse sicherstellen. Die bisherige Richtlinie 2001/20/EG [1] und deren Umsetzung in nationales Recht dienen der Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen an klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU). Hierdurch sollen die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen aller Teilnehmer an klinischen Prüfungen gewährleistet werden. Auch wenn gegenwärtig die Genehmigung klinischer Prüfungen in der Zuständigkeit einzelner Mitgliedstaaten steht, wird über den Ansatz von sog. „voluntary harmonized procedures“ (VHP) versucht, eine gemeinsame Basis für die Bewertung

von Anträgen auf europäischer Ebene zu finden. Dies wird mit Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014 [2] weiter verfolgt. Es ist absehbar, dass sich vor allem prozedurale Veränderungen im Ablauf der Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen ergeben werden. Die inhaltlichen Vorgaben, die sicherstellen sollen, dass die Prüfpräparate für die Probanden oder Patienten sicher und verträglich sind, sollten davon nicht beeinflusst werden.

Gegenwärtige rechtliche Rahmenbedingungen

Grundlagen der Entscheidung über die Genehmigung von klinischen Prüfungen sind derzeit das Arzneimittelgesetz (AMG) nach § 42 Abs. 2 AMG sowie die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP-V) [3] § 7 Abs. 1, 2, 4, 5, 6 und 7. Detaillierte Anforderungen an die Dokumentation finden sich in der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen [4]. Diese sind nur zu realisieren, wenn die Genehmigungsanträge möglichst einheitlich strukturiert sind und die Angaben und Unterlagen zu Prüfpräparaten so vorliegen, dass Nutzen und Risiko der Anwendung zeitnah bewertet werden können. Wie die EU-Verordnung 536/2014 unmittelbar national umgesetzt werden soll, lässt sich derzeit nicht abschätzen.

Bearbeitungsfristen

In § 42 AMG und in §§ 9 und 10 der GCP-V sind für spezifische Produktgruppen

unterschiedliche Genehmigungsverfahren bzw. -fristen vorgesehen. Kurze Bearbeitungsfristen im Genehmigungsverfahren helfen, klinische Prüfungen ohne Verzögerung beginnen zu können. Je nach Arzneimittelgruppe sind die Entscheidungen durch die BOB zurzeit innerhalb von 30 bis 90 Tagen nach ordnungsgemäßer Antragstellung durchzuführen. Für Arzneimittel, die mithilfe biotechnologischer Verfahren hergestellt werden, gilt eine 30-Tage-Frist. Bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP), z. B. somatische Zelltherapeutika und Gentransferarzneimittel, gilt eine 90-Tage-Frist, während für xenogene Zelltherapeutika keine Fristen bestehen. Arzneimittel, deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert, sind innerhalb von 60 Tagen zu bewerten.

Diese Fristen werden sich mit der neuen GCP-Verordnung (EU 536/2014) ändern. Die neue Verordnung sieht zur Bewertung durch die BOB eine Frist von maximal 45 Tagen vor. Diese kann für die Bewertung von ATMP um maximal weitere 50 Tage verlängert werden, um eine Beratung durch Sachverständige zu ermöglichen. Somit werden sich die Fristen für die Bewertung der eingereichten Dokumente, z. B. für monoklonale Antikörper, durch die BOB in Zukunft verkürzen, während die Fristen für ATMP bis auf 95 Tage verlängert werden können.

Die in § 7 Abs. 2 und 4 GCP-V geforderten Angaben und Unterlagen werden formal einer Eingangsprüfung unterzo-

gen, bevor sie inhaltlich bewertet werden. Bezüglich der Bearbeitungsfristen zur Genehmigung klinischer Prüfungen seitens der BOB wird bei Einreichung nicht zwischen unterschiedlichen klinischen Phasen der Entwicklung unterschieden. Besonderes Augenmerk wird jedoch bei der inhaltlichen Bewertung auf Arzneimittel gelegt, die zur Erstanwendung am Menschen vorgesehen sind, auch wenn die Prinzipien der Bewertung für alle Prüfpräparate gelten. Primäres Ziel ist die Sicherheit der Probanden bzw. Patienten und ein wesentlicher Grundsatz bei der Bewertung der Anträge ist die Abschätzung bzw. Verhinderung des Risikos für Nebenwirkungen. Die Risikoabschätzung wird im Bewertungsbericht für jede Studie in einem eigenen Abschnitt diskutiert.

Dokumentation der Qualität des Prüfpräparats

Bezüglich der Qualität des Prüfpräparats erfolgt die Definition der Anforderungen in der Arzneimittelprüfrichtlinie 2003/63/EC [5] der Europäischen Kommission, in den relevanten Leitlinien des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH; CHMP/ICH-Leitlinien) sowie in den Monographien des Europäischen Arzneibuchs (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.). Im Zuge der Harmonisierung wurde seitens des CHMP mit der Leitlinie Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/BWP/534898/2008 [6] ein Dokument veröffentlicht, in dem die Mindestanforderungen an Herstellung, Charakterisierung, Kontrolle und Stabilität der aktiven Substanz und des fertigen Prüfpräparats definiert sind. Darüber hinaus wird gelistet, welche Änderungen bei der in der Herstellung bzw. Kontrolle der aktiven pharmazeutischen Wirkstoffe (API) bzw. des Prüfpräparats einer Genehmigung bedürfen. Grundsätzlich sollten die Angaben gemäß der Leitlinie ENTR/CT 1 der Europäischen Kommission in der Struktur des

„common technical document“ (CTD) präsentiert werden (Notice to applicants, Volume 2B, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier). Der Umfang des vorgelegten Datenmaterials sollte den Fortschritt in der Prozessentwicklung und analytischen Charakterisierung reflektieren. So wird beispielsweise eine Validierung des Herstellungsprozesses bzw. der analytischen Methoden in frühen Phasen der klinischen Entwicklung nicht erwartet, jedoch sollten die Abschnitte mit zunehmender Prozesskenntnis aktualisiert werden. Hinsichtlich der Identität und Reinheit wird aber bereits in den frühen Phasen klinischer Prüfungen eine umfassende Charakterisierung des Prüfpräparats erwartet. Diese umfasst sowohl die Angabe von Verunreinigungen, die aus dem Herstellungsprozess oder Produkt hervorgehen, sowie deren biologische Wirksamkeit. Zur Sicherstellung der Virussicherheit wird eine umfassende Validierung der Prozessschritte, die zur Virusinaktivierung/Virusabreicherung beitragen, gefordert. Die originalen Berichte sollen der Dokumentation beigelegt sein. Die Vorgaben für Prüfpräparate folgen der Leitlinie Guideline on virus safety of biotechnological investigational medicinal product, EMA/CHMP/BWP/398498/2005 [7].

Nichtklinische Dokumentation

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie sind gemäß den Bestimmungen zur Guten Laboratoriums Praxis (GLP) durchzuführen. Diese werden in den Leitlinien ICH M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95; [8]) und ICH S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998; [9]) gefordert. Ein besonders sorgfältig durchgeführtes präklinisches Programm ist eine unbedingte Voraussetzung zur Risikominimierung. Dazu gehören die Relevanzdemonstration des Tiermodells bzw. der Beleg der Nichtrelevanz gängiger Tiermodelle. Die Suche nach einem relevanten Tiermodell muss ausführ-

lich begründet sein. Die Relevanzdemonstration beinhaltet den Vergleich der Aminosäuresequenz (Primärstruktur) der Zielstruktur von Mensch und relevanter Spezies, vergleichende Affinitätsmessung Mensch/relevante Spezies und den Vergleich funktioneller Daten (Downstream-Effekte), d. h. primärer und sekundärer pharmakodynamischer Daten zum Beleg der Relevanz. Dies ist erforderlich, da ein hoher Grad an Homologie in der Primärstruktur nicht notwendigerweise mit ähnlichem pharmakologischem Effekt gleichzusetzen ist. Bei Prüfpräparaten mit multiplen biologischen Funktionen, wie z. B. monoklonalen Antikörpern, sind Daten zur Funktionalität nicht nur des antigenbindenden Anteils des Antikörpers (Fab), sondern auch des konstanten Fc-Teils einzubeziehen, der für verschiedene Effektoormechanismen verantwortlich ist. Ist dies bei der Zielspezies nicht gegeben oder die Erhebung von Daten nicht möglich, so sind geeignete alternative Daten, z. B. funktionelle In-vitro-Assays mit relevanten Zellen zu erheben. Die Etablierung einer Dosis-Wirkung-Beziehung pharmakologischer Effekte in einem geeigneten System mit ausreichender Titration im Niedrigdosisbereich ist essenziell, um distinkte pharmakologische Effekte geringer Dosen zu erfassen und Rückschlüsse auf die in der Klinik gewählte Dosis ziehen zu können. Die Dokumentation sollte eine Übersicht aller relevanten präklinischen Studien sowie alle relevanten Daten zu Methoden, Ergebnissen und deren Diskussion beinhalten. Um die Entwicklung von Arzneimitteln für Indikationen fortgeschrittener Krebserkrankungen zu beschleunigen und einer veränderten Nutzen-Risiken-Abwägung Rechnung zu tragen, ist nach der Leitlinie ICH S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/646107/2008; [10]) ein verkürztes nichtklinisches Entwicklungsprogramm möglich.

Zur Findung der Erstdosis am Menschen wird üblicherweise der klassische Berechnungsansatz verwendet, der auf einem Sicherheitsabstand zur toxischen Reaktion im Tier basiert (No-observed-adverse-effects-Level-Ansatz: höchste

Dosis eines Stoffes, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Wirkungen bzw. Schäden hinterlässt). Dieser lässt sich aus den Toxikologiestudien im Tiermodell ableiten. Bezüglich des Sicherheitsprofils müssen die Toxikologiestudien eine ausreichende Dauer aufweisen. Die pharmakokinetischen Daten sind mit den Befunden einer Immunantwort gegen das Produkt (Immunogenität) zu korrelieren, um eine Abschätzung der Exposition zu ermöglichen. Für Prüfpräparate mit einem hohen Risikopotenzial für akute Nebenwirkungen, z. B. superagonistische Antikörper, sollte ein alternativer Ansatz verfolgt werden, der die biologische Wirkung in verschiedenen Modellen in den Vordergrund stellt. Prinzipiell hat nicht jedes neu entwickelte Arzneimittel – auch nicht jedes mit einem neuartigen Wirkmechanismus – ein hohes Risikopotenzial für akute Nebenwirkungen. Herangezogene Kriterien sind der (neuartige) Wirkmechanismus, das Vorhandensein relevanter Tiermodelle und das Format des Prüfpräparats. Eine Variante der Dosisberechnung für Prüfpräparate mit einem erhöhten Risiko für akute Nebenwirkungen ist der Minimum-anticipated-biological-effect-Level(MABEL)-Ansatz. Das Prinzip dieses Ansatzes ist, dass es sich weder um Nebenwirkungen noch um Wirksamkeitshinweise handeln muss, die der Dosisberechnung zugrunde liegen, sondern um biologische Wirkungen gleich welcher Art. Diese können schon bei sehr viel geringeren Dosierungen zu beobachten sein. Die Dokumentation der relevanten Assays sollte ausreichend detailliert sein, um eine eigenständige Bewertung der Ergebnisse durch die Bundesoberbehörden vornehmen zu können. Der MABEL-Ansatz sollte vor allem bei geplanten Studien zur Erst-anwendung im Menschen, sog. First-in-Man(FIM)-Studien mit gesunden Probanden angewendet werden. Abweichungen von diesem Ansatz sind bei Studien möglich, in denen schwerkranke Patienten eingeschlossen werden, bei denen man schon einen pharmakologischen Effekt erreichen möchte [10]. Die Akzeptanz der Erstdosis erfolgt konservativ: Ergeben verschiedene Me-

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:826–829 DOI 10.1007/s00103-017-2586-x
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

S. Gross · N. Jost · J.-P. Hartmann

Genehmigung klinischer Prüfungen mit biologischen Arzneimitteln

Zusammenfassung

Biologische Arzneimittel sind von chemisch charakterisierbaren Arzneimitteln abgrenzbar. Ihr Wirkstoff wird entweder aus biologischem Ursprungsmaterial extrahiert oder erzeugt. Monoklonale Antikörper stellen gegenwärtig die am stärksten wachsende Produktklasse auf dem Biopharmamarkt dar. Das Paul-Ehrlich-Institut als Bundesoberbehörde hat die Aufgabe, Nutzen und Risiken biologischer Humanarzneimittel im Rahmen der klinischen Entwicklung, der Zulassung und nach Markteinführung zu bewerten. Um die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse klinischer Prüfungen sicherzustellen, gibt es international anerkannte Qualitätsanforderungen an die Planung, Durchführung und Aufzeichnung der Prüfungen. In den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) sollen die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen aller Teilnehmer an klinischen Prüfungen gewährleistet werden. Um eine

gemeinsame Basis für die Bewertung auf europäischer Ebene zu erlangen, wird die Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen an klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln angestrebt. Mit dem vollständigen Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014 bis zum 4. Quartal 2018 wird dieses Ziel weiter verfolgt. Es ist absehbar, dass sich dadurch vor allem prozedurale Veränderungen im Ablauf der Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen ergeben werden. Die inhaltlichen und fachlichen Vorgaben, die sicherstellen sollen, dass die Prüfpräparate für die Probanden oder Patienten sicher und verträglich sind, sollten davon nicht beeinflusst werden.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfung · Harmonisierung · „Voluntary harmonized procedures“ · Patientensicherheit · Monoklonale Antikörper

Approval of clinical trials with biological medicinal products

Abstract

Biological medicinal products can be distinguished from chemically characterized medicines. Their active substance is either extracted or manufactured from organic source materials. Monoclonal antibodies are currently the fastest growing product class in the pharmaceutical sector. The Paul Ehrlich Institute (PEI), an independent federal authority, has the task of assessing the benefits and risks for the purposes of clinical development and approval and after launch onto the market.

To ensure the credibility of the results of clinical trials, there are internationally accepted quality requirements for the planning, execution and recording of the trials. The rights, safety and well-being of all participants in clinical trials are to be ensured in the Member States of the European Union

(EU). To achieve a common basis for the evaluation at a European level, the goal was to harmonise the regulatory requirements for clinical trials of human drugs. With full entry into force of EU regulation 536/2014 by the fourth quarter of 2018, this objective is being pursued. It is expected that this will result in procedural changes in the course of processes leading to the approval of clinical trials. The content and technical specifications that should ensure that the investigational products are safe and compatible for the subjects or patients should not be influenced by this.

Keywords

Clinical trial · Harmonization · Voluntary harmonized procedures · Patient safety · Monoclonal antibodies

thoden unterschiedliche Abschätzungen für eine sichere Dosis im Menschen, so ist als Startpunkt für erste Erprobungen im Menschen die geringste Dosis zu wählen. Im Fall, dass nichtklinische Daten nur wenige Anhaltspunkte für In-vivo-Effekte im Menschen ergeben,

wird die Startdosis immer zugunsten der Sicherheit gewählt.

Klinische Dokumentation

Hinsichtlich der klinischen Dokumentation sind entsprechend der Leitlinie ENTR/CT 1 alle relevanten Daten aus

den bis zum Zeitpunkt der Antragstellung durch den Sponsor durchgeführten klinischen Prüfungen sowie aus gegebenenfalls vorher erfolgten Anwendungen am Menschen vorzulegen. Die erforderliche klinische Dokumentation als Voraussetzung für die Durchführung von einzelnen Phasen klinischer Prüfungen ist im Detail in der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen gelistet.

Insbesondere bei Anträgen für FIM-Studien folgt das PEI einer speziellen Bewertungsstrategie. Innerhalb von 10 Tagen nach Eingang des Dossiers wird eine PEI-Expertengruppe einberufen, um mögliche Sicherheitsprobleme basierend auf Produkteigenschaften, Wirkmechanismus sowie weiterer theoretischer Überlegungen zu identifizieren. Auf Basis dieser Bewertung können sich spezielle Anforderungen an das Design der Studie ergeben. Wichtige Aspekte umfassen die Auswahl der Studienpopulation. Der Einschluss von gesunden Probanden oder Patienten ist ausführlich zu begründen. Als weitere Sicherheitsmaßnahme sind die Studienteilnehmer in der Regel sequenziell einzuschließen. Dies gilt für alle Probanden der ersten Dosiskohorte, die die erste und niedrigste Dosis erhält. Da allerdings das Auftreten von Nebenwirkungen nach einer Dosissteigerung nicht abschätzbar ist, gilt dies prinzipiell auch für die weiteren Dosiskohorten. Ausreichende Sicherheitsabstände zwischen den jeweiligen Probanden einer Kohorte als auch zwischen den Kohorten sind unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik einzuhalten. Die Berechnung der Erstdosis muss durch geeignete nicht-klinische Daten belegt sein. Für die Begründung der Dosissteigerung muss ein wissenschaftlich fundiertes Konzept präsentiert werden, dass das Risiko für die Studienteilnehmer minimiert. Dieses Konzept wird durch die Experten des PEI genauestens auf die Einhaltung der gesetzlichen und wissenschaftlichen Vorgaben und Erkenntnisse geprüft. Sehr wichtig ist ebenfalls, dass Prüfzentren, an denen solche Studien durchgeführt werden, bestmöglich auf potenzielle, unerwünschte Ereignisse vorbereitet sind und ein sofortiges Erkennen und Eingrei-

fen bei einem solchen Umstand möglich ist. So ist beispielsweise die Überwachung des Probanden während der Studie nach bestimmten Vorgaben durchzuführen und zu dokumentieren.

Im Zuge eines europaweiten einheitlichen Vorgehens bei der Bewertung von FIM-Studien begann die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Sichtung bereits existierender nationaler Vorschriften, um essenzielle Voraussetzungen für die Genehmigung und Durchführung von FIM-Studien zu identifizieren und zu definieren [11].

Korrespondenzadresse

S. Gross

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Deutschland
steffen.gross@pei.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Gross, N. Jost und J.-P. Hartmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. RICHTLINIE 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
2. VERORDNUNGEN VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
3. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V*) vom 9. August 2004
4. 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zum Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sowie § 7 der Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V), zur Anzeige nachträglicher Änderungen während der Durchführung klinischer Prüfungen nach § 10 sowie zur Anzeige der Beendigung einer

klinischen Prüfung nach § 13 Abs. 8 und 9 dieser Rechtsverordnung vom 10. August 2006

5. Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
6. Guideline on the Requirements for Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials, EMA/CHMP/BWP/534898/2008
7. Guideline on virus safety of biotechnological investigational medicinal product, EMA/CHMP/BWP/398498/2005
8. ICH M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)
9. ICH S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998)
10. ICH S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/646107/2008)
11. EMA Pressemitteilung (2016) Improving safety of first-in-human clinical trials. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002538.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1. Zugegriffen: 27.05.2016