



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Biologisten lääkevalmisteiden prekliiniset tutkimukset - GLP arvioijan näkökulmasta

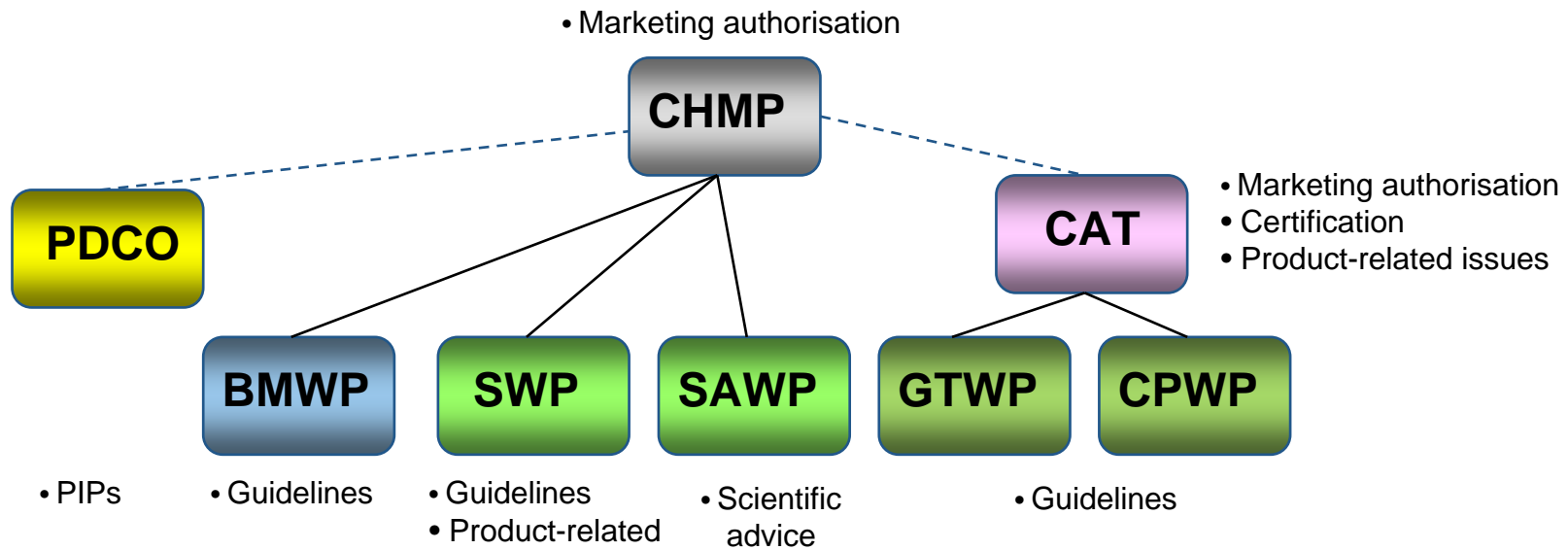
Tiina Palomäki
Fimea

GLP seminaari
16.2.2011

Biologiset lääkevalmisteet

- Rekombinanttiproteiinit
 - Kasvutekijät, sytokiinit, hormonit etc.
 - Monoklonaaliset vasta-aineet
- Rokotteet, allergeenit
- Kehittyneet terapiat
 - Soluterapia
 - Geeniterapia
 - Kudosmuokkaus
- Myyntiluvat myönnetään keskitetysti EU:ssa Euroopan lääkeviraston (EMA) koordinoimana

Non-kliniisten asioiden käsittely EMAssa



- CHMP** Committee for human medicinal products
- CAT** Committee for advanced therapy
- PDCO** Pediatric committee
- SAWP** Scientific advice working party
- GTWP** Gene therapy working party
- CPWP** Cell-based product working party
- BMWP** Biosimilar medicines working party
- SWP** Safety working party

Nonkliiniset farmako-toksikologiset vaatimukset

- **Farmakologia**
 - Primääri farmakodynamiikka (PD)
 - Sekundääri PD
 - Safety farmakologia
- **Farmakokinetiikka (ADME)**
- **Toksikologia**
 - Kerta-annostus ja toistuva annostus
 - Genotoksisuus
 - Karsinogeenisuus
 - Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
 - Paikallinen siedettävyys
 - Immunotoksisuus
 - Immunogeenisuus
 - Ympäristöriskin arviointi

Biologics vs. small chemicals

Small chemicals

- Low molecular weight
- Previous examples
- Species-independent
- Metabolized
- Specific mechanism
- Non-immunogenic
- Specific toxicity
- Maximum tolerated dose
- Oral route

Biologics

- High molecular weight
- Unique
- Species-specific
- Degraded
- Pleiotropic mechanism
- Immunogenic
- Exaggerated pharmacology
- Optimal dose
- Parenteral route

Principles of non-clinical assessment

- Tick-box approach in testing of biologics may result in
 - performing a minimal set of tests leaving science-driven questions unanswered
 - Performing unnecessary tests and/or in non-relevant species leading to **false conclusions** and **unnecessary use of animals**
- Preclinical testing of biologics should be flexible and **science-based** and should be determined **case-by-case** taking into consideration
 - Biological basis
 - Disease or condition to be treated
 - Patient population
 - Availability of relevant animal models
- Preclinical testing of biologics should
 - Provide the **proof-of-concept** in a relevant animal species
 - Produce information for **dose selection** and **route of administration** in humans
 - Identify potential **target organs** for toxicity
 - Identify **safety parameters** to be evaluated in clinical studies
 - Determine **limits for safe clinical use**

Biologisten lääkevalmisteiden ja kehittyneiden terapioiden nonkliinisiä erityispiirteitä

- Tapauskohtainen arviointi
 - edellyttää molekyyliin liittyvää biologista, ja fysiologista ymmärtämystä sekä hoidettavan sairauden tuntemusta
- Lajispesifisiä; sekä farmakologinen vaikutus että toksisuus!
- Lajien välisten erojen ymmärryksen korostuminen
- Kehittyneiden terapioiden valmisteilla nonkliiniset tutkimukset enenevässä määrin integroituina kliiniseen tutkimukseen
- Useat aspektit tutkittavissa ainoastaan eläimissä
 - Biodistribuuutio
 - Siirrettyjen solujen kohtalo (kulkeutuminen, erilaistuminen)
 - Kudoksen histologinen analyysi, tehon arviointi

Biologisten lääkevalmisteiden erityispiirteitä GLP:n kannalta

Rekombinanttiproteiinit

- Bioanalyttiset menetelmät usein kyseiselle tuotteelle spesifisiä
 - Pitoisuusmittaukset
 - Vasta-ainemääritykset
 - Menetelmän kehitys ja validointi ei-GLP oloissa
 - Bioanalytiikka usein näiltä osin ei-GLP

Kehittyneet terapiat (solu- ja geeniterapia, kudospuokkaustuotteet)

- Täydellinen GLP ei aina mahdollista
 - hyväksyttävää perustelluissa tapauksissa
- Epätavalliset eläinlajit (tuotantoeläimet)
- Erityisvaatimukset tilojen ja laitteiden osalta
- Separaatio ei aina mahdollista
- Erityisvaatimukset esim. annostelutekniikassa; kirurgiset toimenpiteet
- Eläinten siirtäminen tiloista toiseen
- Sopimuslaboratoriot eivät sellaisenaan soveltuvia

- GLP:tä noudatettava niiltä osin kuin mahdollista!

Lääkevalmisteiden myyntilupahakemukset - GLP-komplianssin arviointi

- Safety farmakologia ja pivotaaliset toksisuustutkimukset suoritettava GLP-vaatimusten mukaisesti
- GLP:n arviointi
 - Tutkimusraportit
 - GLP sertifikaatit
 - Asiantuntijoiden CV:t

Testauspaikka ja henkilökunta

- Tutkimusraportin sisältämät tiedot
 - Testauslaboratorio
 - Sponsori
 - Tutkimuksen johtaja ja muut avainhenkilöt
 - Tutkimuksen johtajan vakuutus
 - Laadun varmistus ohjelma (QA)
- Ei mahdollista varmistaa
 - Tilojen soveltuvuus
 - Henkilökunnan pätevyys

Laadun varmistus ohjelma

- Tutkimusraportissa ilmettävä suoritettut tarkastukset ja auditoinnit
- QA vakuutus
- Varmistetaan allekirjoituksin

Tilat ja laitteet

- Arvioijalla ei käytännössä mitään mahdollisuutta varmistaa tilojen ja laitteiden soveltuvuutta
- Auktorisoitu GLP laboratorio

Testisysteemit (eläimet)

- Tutkimussuunnitelma ja –raportti
 - Eläinten alkuperä, laji, ikä, sukupuoli, paino, lukumäärä
 - Terveystilan tarkistaminen, mahdolliset lääkitykset, karanteeni
 - Eläinten randomisointi ja identifiointi
 - Eläinten tilat ja olosuhteet
 - Ravinto ja vesi
 - Mahdolliset virikkeet
 - Perusteltu lajivalinta

Testattava aine ja referenssiaine

- Analyysisertifikaatit testi- ja referenssimateriaaleista
- Eränumero; mahdollistaa jäljitettävyyden
 - Tuotantoprosessi
 - Epäpuhtaudet
 - Vertailtavuus kliinisissä tutkimuksissa käytettäviin eriin sekä kaupalliseen materiaaliin

SOPit

- Tutkimussuunnitelman liitteenä
- Ei useinkaan saatavilla
- SOPien noudattamista ei voi varmistaa
- Luotettava QA tarkastuksiin

Tutkimuksen suoritus

- Hyväksytty tutkimussuunnitelma
 - Hyväksytty ennen tutkimuksen aloittamista
 - Tutkimussuunnitelman muutokset (amendments) perusteltu ja hyväksytty
 - Poikkeamat suunnitelmasta perusteltuja ja niiden merkitys arvioitu
 - Tutkimussuunnitelman sisältö asianmukainen
- Tutkimussuunnitelma ei aina saatavilla!

Tulosten raportointi

- Tutkimusraportti
 - Kaikki tutkimussuunnitelmassa ilmoitetut tulokset raportoitu
 - Riittävä määrä raakadataa
 - Päivämäärien varmistus
 - Eläinten käsittely vastaa ilmoitettuja tutkimuksen aloitus- ja lopetuspäivämääriä
 - Muutokset hyväksytyt
 - Menetelmien validointi suoritettu ennen mittauksia

Datan ja materiaalin säilytys ja arkistointi

- Tutkimussuunnitelmassa ja –raportissa ilmoitettu arkistoitava materiaali, paikka ja aika

Esimerkkitapauksia

1 Tutkimussuunnitelma puuttuu

- Hakemuksen yhteenveto-osassa kuvattujen tutkimusten tuloksia ei löydy tutkimusraportista
- Pyydetään hakijalta puuttuvaa tutkimussuunnitelmaa, jotta voidaan varmistua
 - Onko ko. tutkimuksia tehty ollenkaan
 - Virhe yhteenveto-osassa
 - Tuloksia ei haluta näyttää
- Hakija ei toimita tutkimussuunnitelmaa vedoten siihen, että ko. tutkimuksissa ei ilmennyt mitään raportoitavaa
- Hyväksytään sillä perusteella, että ei turvallisuuden arviointiin vaikuttavia löydöksiä
- Sponsorin vetäminen hakemuksen pois muusta syystä

2 Bioanalyttisen menetelmän validointi jälkikäteen

- Menetelmän validointi suoritettu useassa vaiheessa, tutkimusraportin liitteenä useita amendmentteja ja niihin amendmentteja
- Päivämäärien perusteella validointi tehty myöhemmin kuin varsinaiset mittaukset ko. menetelmää käyttäen
- Pyydetään hakijalta selvitys, onko validointi vaikuttanut tulosten tulkintaan
- Hakija esittää menetelmän hyväksymisrajat, ei merkittävää vaikutusta tulosten tulkintaan
- Hyväksytään

3 Kontrollieläinten mahdollinen kontaminaatio

- Testiainetta tai vasta-aineita testiaineelle löytyy kontrollieläimistä
- Pyydetään hakijaa varmistamaan, ettei kontrollieläinten kontaminaatiota testiaineella ole tapahtunut
 - Asianmukainen separaatio
 - Bioanalyyttisten menetelmien spesifisyys
- Hakija vakuuttaa, että kontaminaatiota ei ole päässyt tapahtumaan ja että GLP on kunnossa
- Positiivinen testitulokset artefakta tai ei voida selittää
- Hyväksytään, jos ei merkittävää vaikutusta tulosten tulkintaan

4 Dokumentaation epäselvyydet

- Tutkimussuunnitelma ja raportti allekirjoitettu samana päivänä
- Tutkimussuunnitelmaan tehty amendmenteja ja deviaatioita vaikka tutkimussuunnitelmaa ei ollut olemassa tutkimusta suoritettaessa
- Tutkimusraportin liitteenä (annex) osaraportti, joka merkitty eri tutkimusnumerolla
- Hakemuksessa viitataan samaan tutkimukseen eri tutkimusnumeroilla
- Samat eläimet esiintyvät hakemuksen useissa eri tutkimuksissa
- Tutkimusraportissa viitataan SOPeihin, jotka päivätty myöhemmin kuin tutkimukset

- Pyydetään hakijaa selvittämään epäselvyydet
- Hakija myöntää virheellisyydet toisen lisäselvityskierroksen jälkeen

- Ei GLP-tarkastusta, koska hakija ei esitä GLP-komplianssia
- Kyseisten tutkimusten tulokset arvioitiin epävarmoiksi ja painoarvo vähäiseksi

Yhteenvetoa

- GLP:n arviointi lääkevalmisteiden myyntilupahakemusten prekliinisten tutkimusten osalta perustuu pääasiassa luottamukseen:
 - Tutkimuksen johtajan ja QA vakuutukset allekirjoituksin
 - Lisäselvityspyyntö epäselvyyksistä
 - Pyydetään GLP-tarkastus mikäli syytä epäillä merkittäviä puutteita
- Täydellinen GLP ei biologisilla lääkevalmisteilla aina kaikilta osin perustellusta syystä käytännössä mahdollista
 - Non-komplianssi perusteltava ja merkitys arvioitava
- Kliinisten lääketutkimusten osalta prekliinisten tutkimusten GLP-komplianssia ei arvioija voi tarkistaa millään tavoin!
 - Tutkimusraportteja ei liitetä CTA:han