

www.pei.de

Impfstoffzulassung Europäische und globale Verfahren

Ralf Wagner

Leiter Fachgebiet Virale Impfstoffe
Paul-Ehrlich-Institut in Langen

Dr. Ralf Wagner
FG Virale Impfstoffe



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.



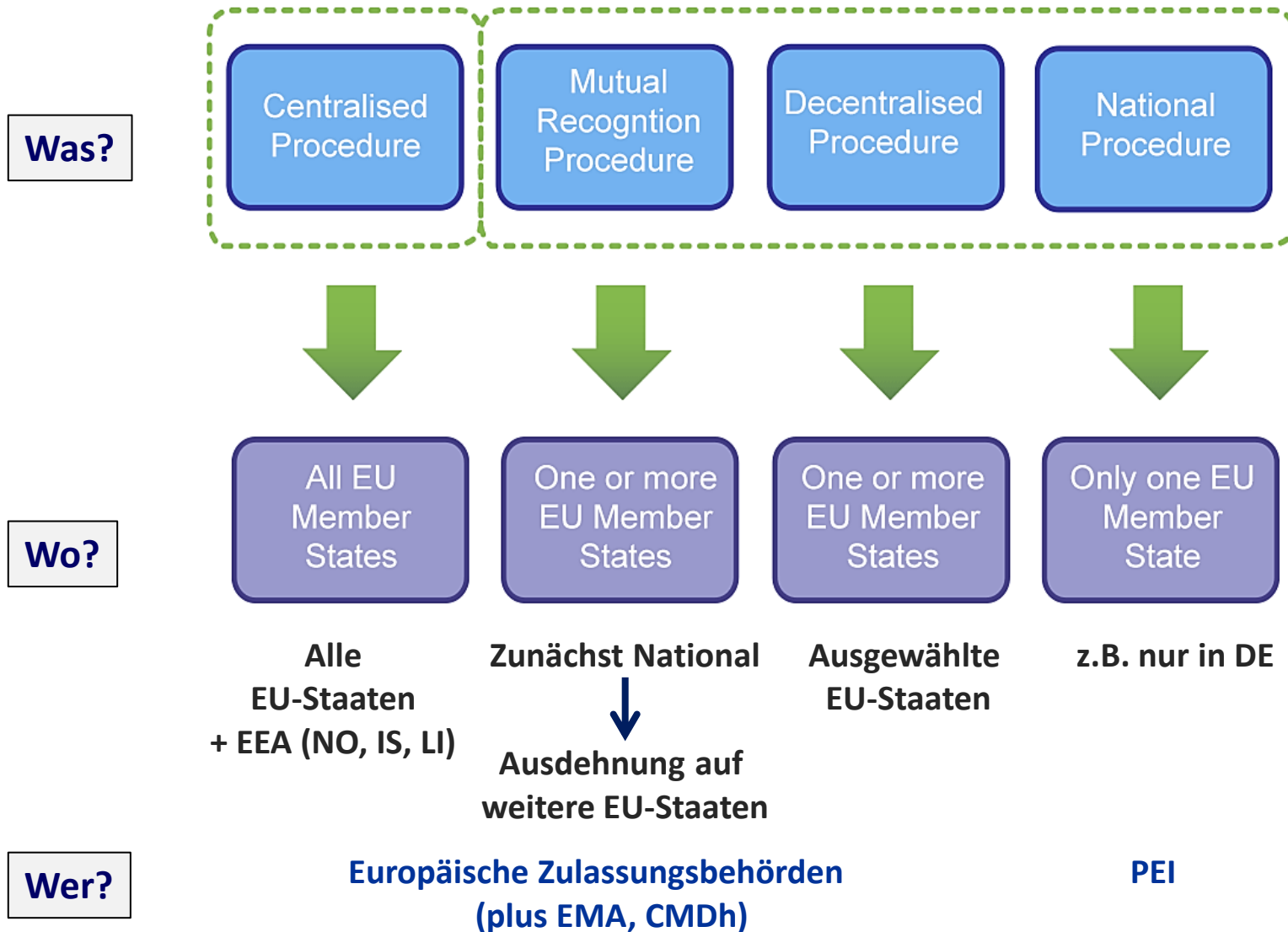
➤ **Inhalte des Vortrags:**

- Verfahrenstypen
- Regularien (gesetzliche Grundlagen)
- Verfahrensabläufe und beteiligte Akteure
- Inhaltliche Anforderungen
- Spezielle Regelungen



Verfahrenstypen und gesetzlichen Grundlagen

Übersicht über Zulassungsverfahren in Europa



CMDh: Coordination group for MR and decentralised procedures - human



➤ **AMG: Deutsches Arzneimittelgesetz**

...Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln

➤ **EU-Verordnung EG Nr. 726/2004:**

“...zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln...und zur Errichtung der europäischen Arzneimittel-Agentur”

⇒ **Prozedurales und juristisches Grundgerüst**

➤ **EU-Richtlinie 2001/83/EG:**

...zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel

Anhang I: Rechts- und Verwaltungsvorschriften über

- benötigte **Unterlagen** (Teil 1)
- **Qualität:** chemische, pharmazeutische und biologische Versuche (Teil 2)
- **Prälinik:** Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art (Teil 3)
- **Klinik:** Klinische Unterlagen (Teil 4)

zur Zulassung von Arzneimitteln.

⇒ **Detaillierte Festschreibung der (inhaltlichen) Zulassungsanforderungen**

Spezielle Vorschriften zu ausgewählten/bestimmten Thematiken:

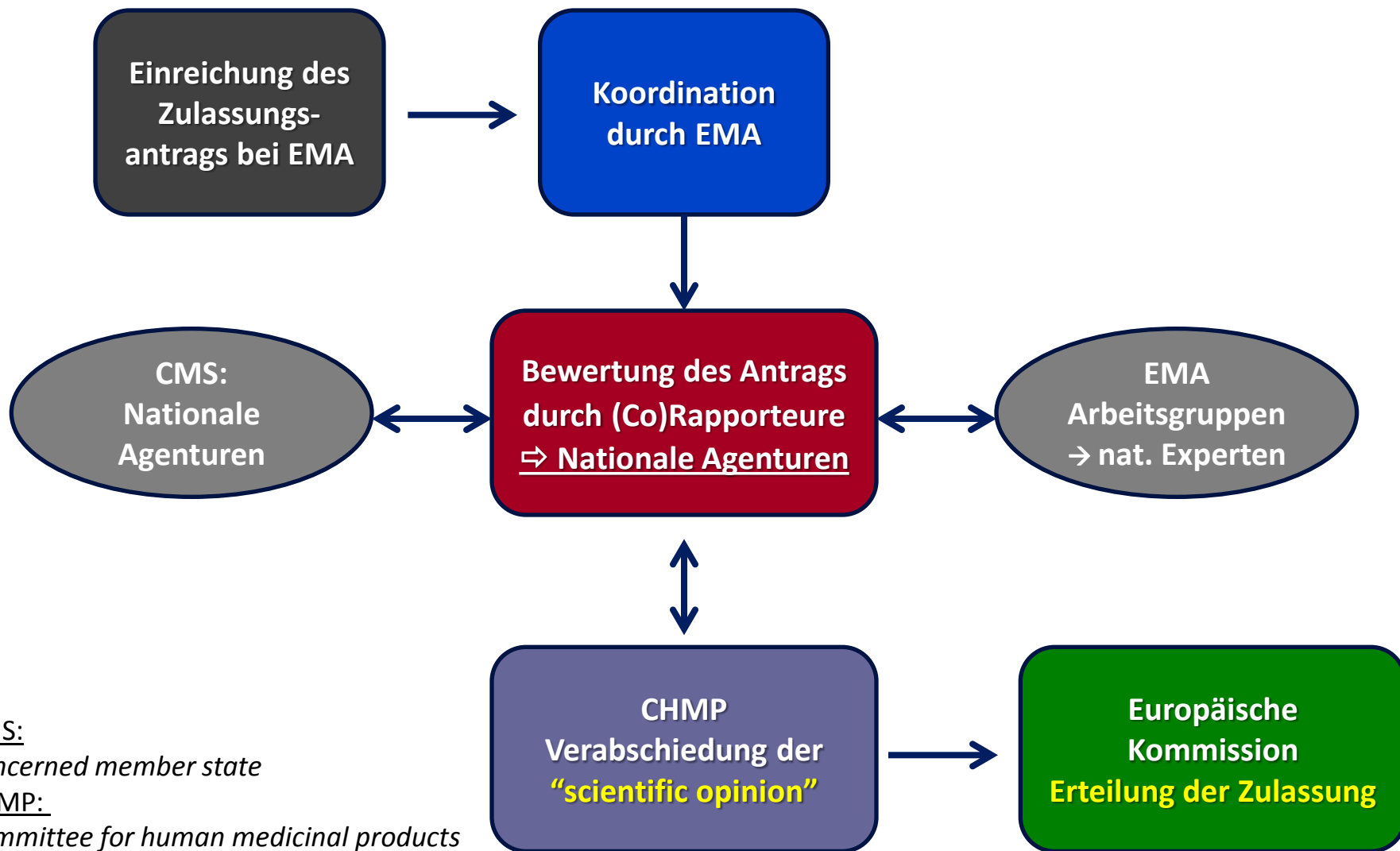
EMA-Arbeitsgruppen Leitlinien, WHO-Leitlinien und Empfehlungen, ICH-Leitlinien...



Als Beispiel: Zentralisiertes europäisches Zulassungsverfahren (ZEZ)

- Akteure
- Verfahrensablauf
- Inhaltliche Anforderungen

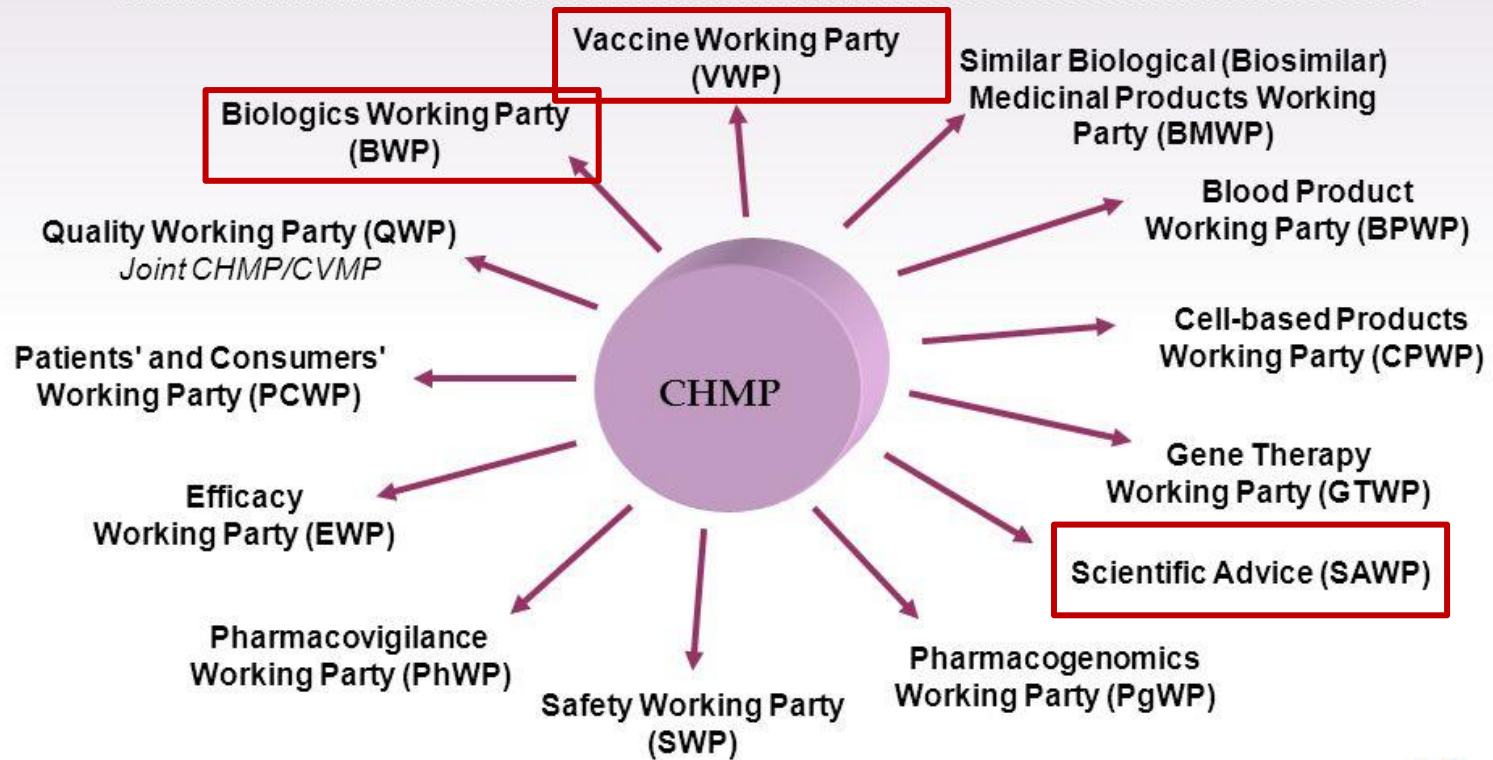
Akteure und Meinungsbildung im ZEZ



CMS:
Concerned member state

CHMP:
Committee for human medicinal products

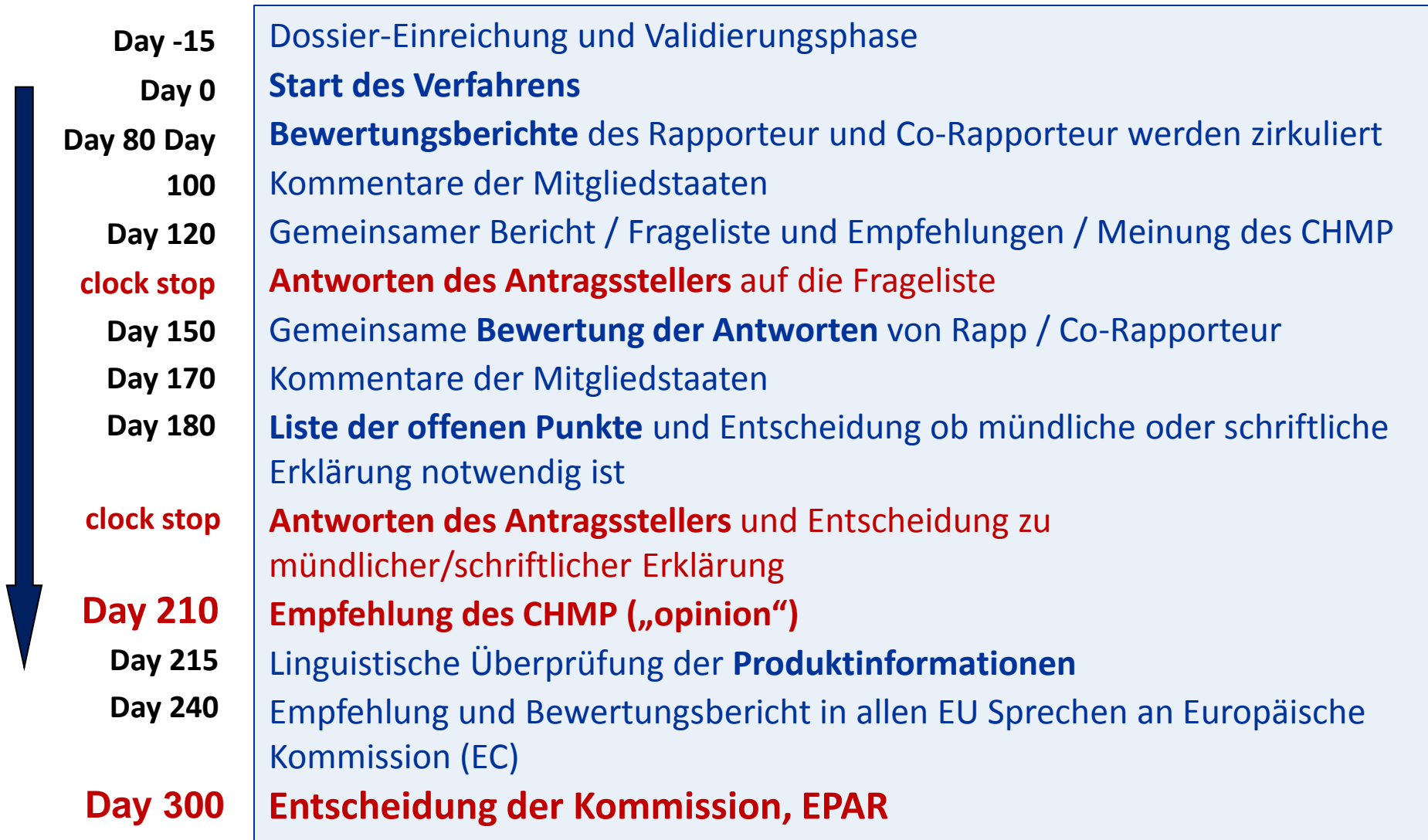
European Medicines Agency (EMA)



+ Specific ad-hoc working groups or subgroup meetings when needed



Zeitlicher Ablauf des zentralisierten Verfahrens





Verordnung 726/2004: Zulassung im zentralisierten Verfahren

➤ Verpflichtend:

- Rekombinante DNA Technologie
- Kontrollierte Expression von Genen für biologisch aktive Proteine in pro- oder eukaryotischen Zellen
- Hybridoma oder monoklonale Antikörpermethoden
- “Orphan Drugs” (< 5 aus 10.000 Personen betroffen)
- **Medikamente, die eine neue aktive Substanz enthalten gegen:**
 - AIDS
 - Krebs
 - Neurodegenerative Krankheiten
 - Diabetes
 - Autoimmun-Erkrankungen
 - Virale Erkrankungen (zur Zeit nur antivirale Medikamente keine Impfstoffe)



Verordnung 726/2004: Zulassung im zentralisierten Verfahren

➤ **Optional:**

- **Neue aktive Substanz**
- **Signifikante therapeutische, wissenschaftliche oder technische Innovation**
- **Interesse/Bedeutung für Patienten auf Gemeinschaftsebene**

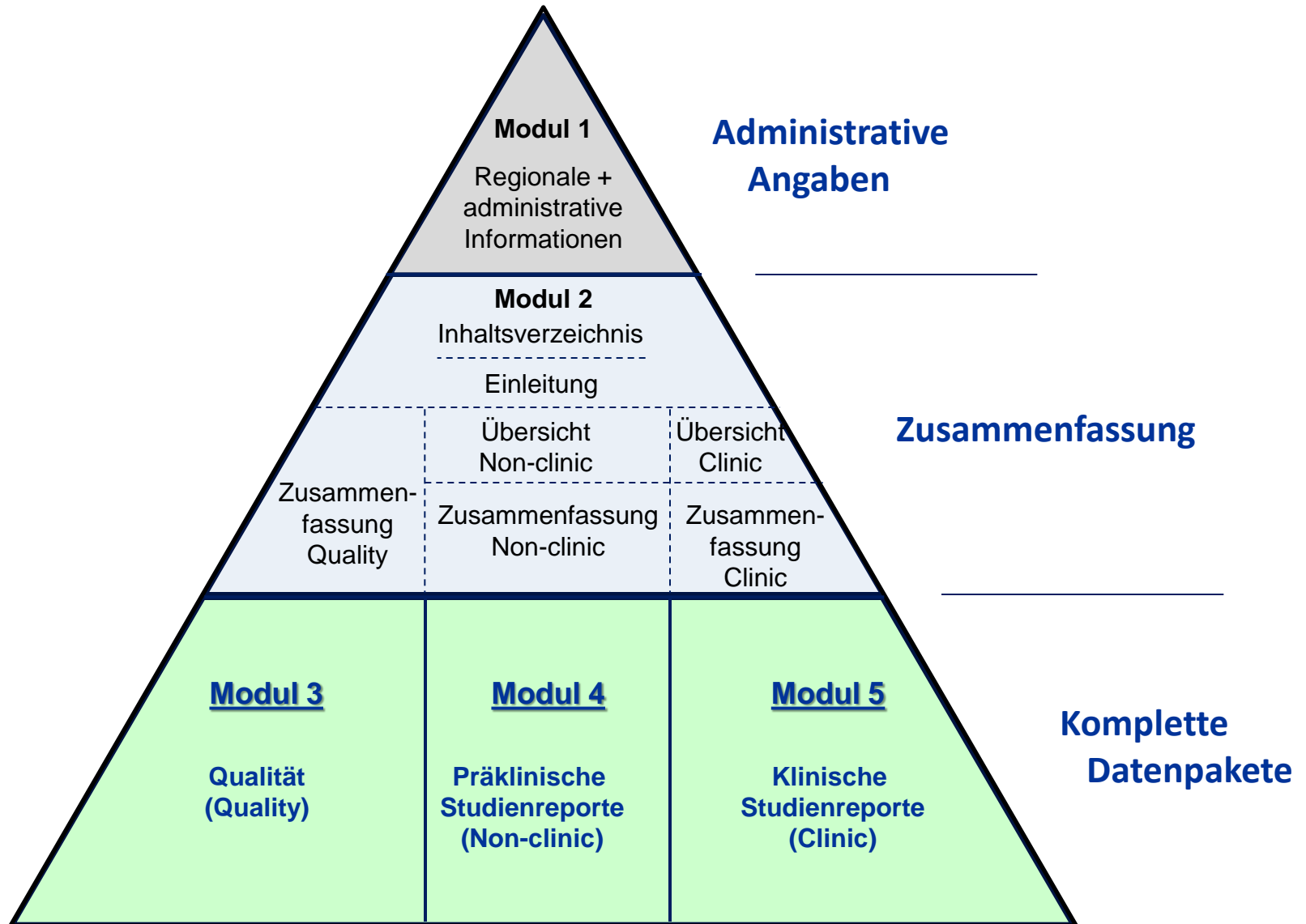
➤ **Hier besteht aber auch die Möglichkeit eines dezentralen Verfahrens**



Aufbau und Inhalt der Zulassungsunterlagen

Zulassungsunterlagen werden im CTD Format eingereicht

CTD: "common technical document"



QUALITÄTSANFORDERUNGEN FÜR ALLE (INNOVATIVE/NEUE) IMPFSTOFFE:

Komplette Beschreibung und Definition aller Qualitäts-bezogenen Eigenschaften ist ein Schlüsselkriterium:

- ❑ **Herstellungsprozess:** Umfassende Beschreibung, alle in-Prozess Tests und Spezifikationen
- ❑ **Konsistente und robuste Herstellung:** Validierung des Prozesse und der analytischen Methoden
- ❑ **Materialien und Substrate:** Qualität, Herkunft und Quelle (Zulieferer), Tests, Zertifikate
- ❑ **Entwicklungsschritte** der Herstellung und des genutzten Materials (Entwicklungsgeschichte)
- ❑ Abwesenheit von “**extraneous agents**” (**mikrobielle Kontaminationen**): Viren, Bakterien, TSE, ...
- ❑ **Komplette Charakterisierung** von (Zwischenprodukten) und finalen Produkten:
physiko-chemisch, funktional,...
- ❑ **Stabilität** von Zwischenprodukten und Endprodukten
- ❑ **Valider Wirksamkeitstest für Chargenprüfung** – Korrelation mit klinischer Wirksamkeit

**⇒ MUSS KOMPLETT ETABLIERT SEIN VOR EINEM ZULASSUNGSVERFAHREN
AUCH FÜR SEHR INNOVATIVE PRODUKTE**

Regulatory Guidance:

Numerous guidelines and recommendations for specific quality issues: WHO, Ph. Eur., USP, ICH,...
ICH Q6B: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for Biotechnological and biological products
EMA: GL on requirements for quality documentation concerning biological IMP in clinical trials



PRÄKLINISCHE ASPEKTE:

- Relevante Tiermodelle:** Pharmakodynamik vs Sicherheitsevaluation
- Validierte/zugelassene Methodik**
- Pharmakodynamik: „PROOF-OF-PRINCIPLE“ UNTERSUCHUNGEN**
 - **Immunogenität: Immunantworten** (adaptive: humorale, zelluläre; angeborene,...)
 - **Protektion:** Krankheitssymptome, Tod, Virusreplikation/Shedding (“Correlate of protection”)
- Pharmakokinetik:** normalerweise nicht benötigt für Impfstoffe, aber: *produktspezifische Abwägung*
- “Safety” Pharmakologie:** kardiovaskuläre, respiratorische Effekte, ...
- Toxikologie**
 - **Einzel- und Mehrfachdosen-Toxizität**
 - **Lokale und systemische Toleranz/Toxizität**
 - **Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**
(abhängig von den angestrebten Indikationen/Zielgruppen)

Zumindest die Safety-Studien unter GLP

WHO guidelines on the nonclinical evaluation of vaccines, 2005

EMA NfG on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, 1997 – to be replaced by WHO GL

ICH S6: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (basic considerations)

Specific guidance on individual topics: Repeated dose toxicity testing, local tolerance testing...



Klinische Aspekte:

- Berücksichtigung der **adäquaten Zielpopulation** (Altersgruppen, Prä-Immunistatus,...)
- Pharmakodynamik:**
 - **Immunogenität:** vollständige Charakterisierung der Immunantwort (Produkt-spezifische Überlegungen, z.B. IgG vs IgA,...)
 - **Schutz** vor Infektion, Krankheit (“Correlate of protection”), Wirksamkeit und Effektivität,
 - **Dosis-Wirksamkeits-Bestimmungsstudien**
- Sicherheit:** Datensammlung nach jeder Dosis, Überwachung von generellen AEFI und **potentiellen Produkt-spezifischen Risiken**
 - Detektion von “adverse events” mit Frequenzen von 1/100 bis 1/1000
→ Data von ca. 3000 Subjekten (sehr grobe Abschätzung)
(meist aber deutlich mehr: z.B. Rotavirus, HPV Impfstoff, HZV,...)

WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, 2017

EMA guideline on clinical evaluation of new vaccines, 2006 – currently under revision

EMA Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-man clinical trials... , 2017

First-in-human clinical trials with vaccines – what regulators want; Goetz et al., 2010, Nature Biotechnology

ICH S8: General considerations for clinical trials , 1997

EU clinical trials directive (2001/20/EC) and GCP guidance documents



Wichtigstes Ziel der regulatorisch/wissenschaftlichen Evaluation:

- ⇒ **Feststellung des POSITIVEN NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNISSES**
 - wissenschaftlich: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit
 - Keine Bewertung des wirtschaftlichen Nutzens

**POSITIVES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNISSES
ist Grundvoraussetzung für die Erteilung einer Zulassung**

Wichtige Schritte im Nachgang zur Zulassung



Antragsteller

PEI / (BfArM)



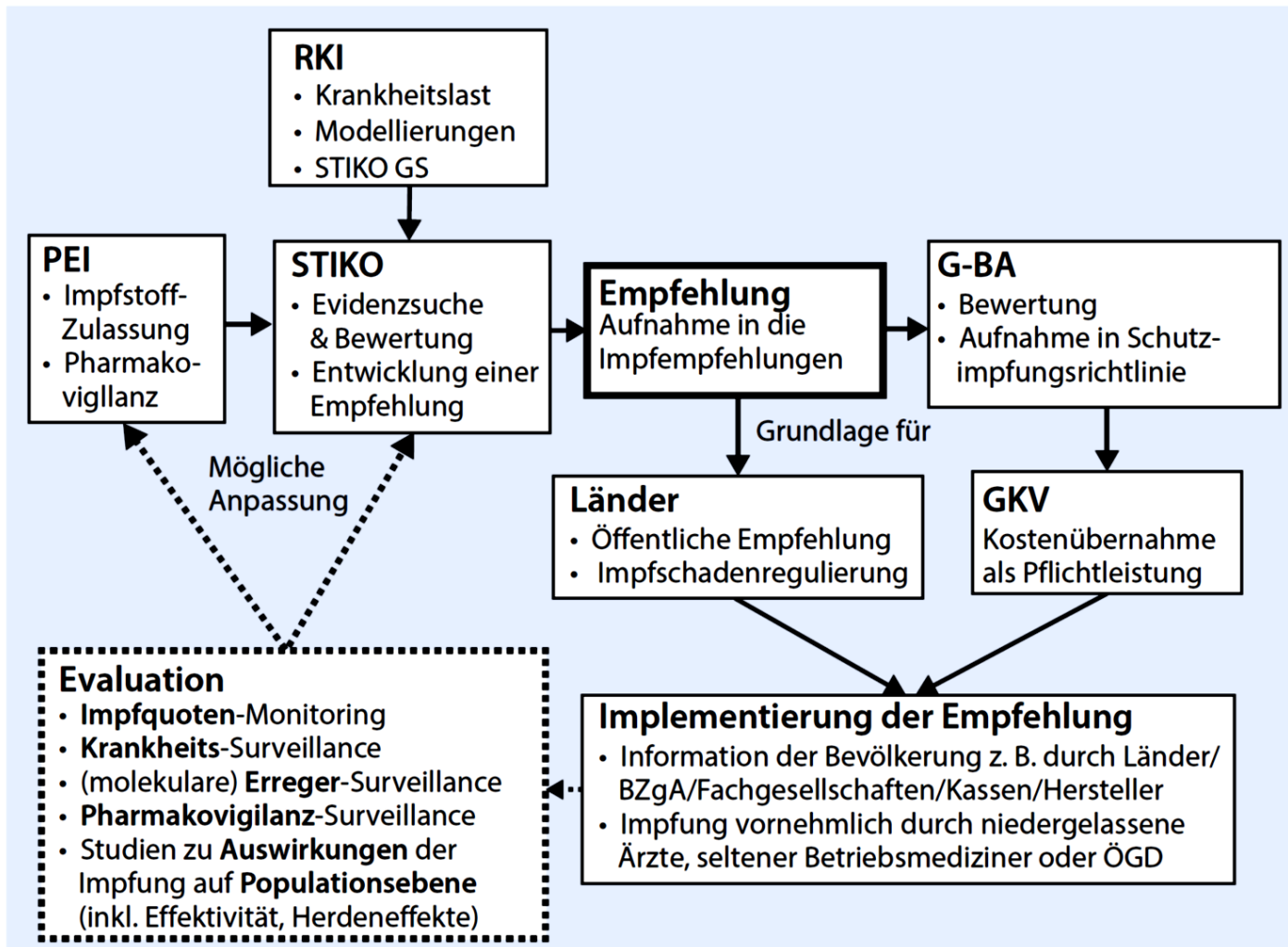
Beratungen, Untersuchungen, Einschätzungen, Entscheidungen durch nachgeschaltete Gremien und Institutionen

→ **Kosteneffektivität**

→ **Verfügbarkeit**

→ **Impfempfehlung**

Beteiligte im Impfsystem in Deutschland



Aus: Pfeleiderer et al, Bundesgesundheitsbl 2014



Spezielle Regelungen und Verfahren



“Accelerated Assessment”

- Produkte
 - **therapeutische Innovation** oder
 - von **großem Interesse für öffentliche Gesundheit**können verkürztes Zulassungsverfahren durchlaufen
- **150 Tagen statt 210 Tagen** bis zur Empfehlung des CHMP
- für medizinische Produkte zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose
- Der Antragsteller muss zu Beantragung des verkürzten Verfahrens eine Begründung von etwa 5-10 Seiten liefern wie z.B.
 - Ungedeckter medizinischer Bedarf („**unmet medical need**“!)
 - Gründe warum von großem Interesse für **öffentliche Gesundheit**
- Während der Begutachtung kann der CHMP auch entscheiden zu einem Standardverfahren zu wechseln



PRIME-Verfahren: Priority Medicines

- Zur Unterstützung der Entwicklung von Medikamenten die
 - einen **ungedeckten medizinischen Bedarf** zu bedienen oder
 - klaren **therapeutischen Vorteil** haben gegenüber existierenden Medikamenten

- Verfahren basiert auf **vermehrter Interaktion und frühzeitigem Dialog** mit Zulassungsbehörden , früher wissenschaftliche Beratung, Hilfestellung beim Design klinischer Studien

- Proaktive Unterstützung durch **frühe Benennung eines Rapporteurs**, der das Verfahren kontinuierlich unterstützt und begleitet

- die Möglichkeit zum **verkürzten Bewertungsverfahren**



Conditional Marketing Authorization

- der Vorteil des Marktzugangs eines Medikaments überwiegt Risiken **nicht vollständiger vorhandener Daten** (meist klinisch)
- Gilt für **1 Jahr** und kann jährlich erneuert werden
kann bei ausreichender Datenlage später in eine „**normale Zulassung**“ überführt werden
- In Frage dafür kommen Medikamente, die:
 - **lebensgefährliche Krankheiten** verhindern/behandeln/diagnostizieren
 - für **Notfallsituationen** gedacht sind
 - **seltene Krankheiten** bedienen („orphan medicines“)
- Zulassung ist unter diesen Umständen möglich, wenn:
 - **Nutzen-Risiko Verhältnis** positiv ist
 - Es wahrscheinlich ist, das der Antragsteller **vollständige Daten nachliefern** kann
 - Ein **ungedeckter medizinischer Bedarf** bedient wird
- Beispiel: Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca



- **Fehlenden Daten können auch nach der Zulassung nicht vollständig erbracht** werden
 - im Gegensatz zu „conditional marketing authorization“ kann sich aufgrund der dauerhaft fehlenden Daten keine „normale“ Zulassung entwickeln
- Zulassung wird **jährlich erneut bewertet** hinsichtlich des Nutzen-Risiko Verhältnisses
- Für Produkte, die **folgende Kriterien** erfüllen:
 - Ausgewählte „orphan products“, deren Zielkrankheiten so selten sind, dass keine schlüssige Evidenz zu Sicherheit und Effizienz geliefert werden kann
 - Der wissenschaftliche Wissensstand keine schlüssigen Daten erlaubt
 - Es gegen gängige Ethikstandards verstoßen würde, die geforderten Daten zu erheben
- Die Zulassung wird unter **spezifischen Anforderungen** bzgl. der Sicherheit des Medikaments gewährt, d.h. vorgegebene Verfahren bei Sicherheitsbedenken, Informationen an die Behörden und Aktionspläne
- Beispiel: „Imvanex“ (Pocken, MVA) - Ausbruchsbekämpfung



- Pandemic Preparedness (PP) Verfahren zur Zulassung eines **Muster-Impfstoffs** zum Schutz vor einer **zukünftigen Pandemie**
- PP(Muster)-Impfstoffe mit **Influenzastamm**, dem wenige Menschen ausgesetzt waren (**immunologisch naiv**), jedoch mit **Pandemie-Potenzial** (Infektion von Menschen nachgewiesen)
- Die **Immunogenität** des PP-Impfstoffs wird gegen den enthaltenen Stamm getestet
- In der **Pandemie erfolgt die Einbringung des tatsächlichen Pandemie-Stamms** in den Impfstoff (Variationsverfahren); (zur Zeit gibt es vier PP-Impfstoffe, die in der EU zugelassen sind)
- Eine „**emergency procedure**“ ist ein Schnellverfahren zur Zulassung von neuen Impfstoffen während einer Pandemie, die eine schnellere Bewertung von 70 Tagen anstelle von 210 Tagen garantiert



Artikel 58 Verfahren

- **Art. 58 in Verordnung EG Nr. 726/2004**
- Verfahren in **Kooperation mit der WHO** - Zur Unterstützung von Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen
- **Wissenschaftliche Evaluation und Empfehlung der EMA/CHMP** für Medikament, das ausschließlich für den nicht-europäischen Markt zugelassen werden soll
- **Bewertung des Produkts wie bei zentralisiertem Verfahren** inklusive öffentlichem Bewertungsbericht - jedoch **ohne Zulassung durch EU-Kommission**
- Die Länder, in denen das Medikament zugelassen werden soll, sind über WHO an Verfahren beteiligt und haben Zugriff auf alle Bewertungsberichte
 - Die Zulassung muss aber von den jeweiligen Ländern selbst erteilt werden
- Beispiel: „Mosquirix“ (Malaria, Hep B)



Präqualifizierungs-Verfahren der WHO

- Ziel ist die Sicherstellung **einheitlicher globaler Standards** für Medikamente bezgl. Qualität, Sicherheit und Effizienz
- Transparente wissenschaftliche Bewertung, meist durch **Experten aus den nationalen Behörden** (auch des PEI im Rahmen der WHO-CC-Aktivitäten)
- Verfahren beinhaltet die **Inspektion der Herstellstätten**
- Präqualifizierte Medikamente werden in die **WHO “List of Prequalified Medicinal Products”** aufgenommen, zusammen mit Bewertungs- und Inspektionsbericht
- Diese Informationen werden z.B. von der UN genutzt, um Entscheidung über den Erwerb/Verteilung des Medikaments zu treffen



Nationale Zulassung:

- FSME-Impfstoffe,
- Tollwut-Impfstoff – recht alte, lange bestehende Zulassungen
- Varizellen

MRP:

- Die meisten trivalenten saisonalen Influenza-Impfstoffe
- Viele weitere Impfstoffe
 - Einfachimpfstoffe: Gelbfieber, Polio,...
 - Mehrfachimpfstoffe: MMR(V), DTP..., Hepatitis, Varizellen,...

DCP:

- Jüngst zugelassene tetravalente saisonale Influenza-Impfstoffe

ZEZ:

- Die meisten der in den letzten Jahren zugelassenen „neuartigen“ Impfstoffe
- Zellbasierter saisonaler trivalenter Influenza-Impfstoff
- Lebend-attenuierter tetravalenter saisonaler Influenza-Impfstoff
- Malaria/Hepatitis B-Impfstoff (Art. 58)
- Herpes Zoster Impfstoffe
- Influenza Pandemie-Impfstoffe

PEI: Im Mittelpunkt steht die Gesundheit



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!!
Fragen, Anmerkungen, Kommentare...???**