32. NZW HAMBURG

Proteinstabilität – Was können wir in der Praxis tun?

Dr. Franz Stadler und Dr. Thomas Wellenhofer

Stand Januar 2024

Disclaimer

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Stiftung für Arzneimittelsicherheit:

Unabhängig – nicht gewinnorientiert – Finanzierung aus nicht projektgebundenen Spenden

Finanzierung vorgestellte Studie:

Initiative der o.g. Stiftung

Honorierung der Publikationen:

Arch. Pharm. : nein DAZ Print: im üblichen Rahmen DAZ online: nein

Inhalt

1.Teil:

Wer sind wir? Was wollen wir?

2. Teil:

Was haben wir bereits getan?

3. Teil:

Was empfehlen wir?

Die Stiftung für Arzneimittelsicherheit

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Stiftungsziele:

Wir wollen:

- die Arzneimittelsicherheit von Medikamenten in Deutschland überprüfen und hinterfragen,
- unabhängige Informationen zur Verfügung stellen,
- unabhängig von behördlichen oder sonstigen Interessen agieren,
- aber trotzdem: behördliche Aufgaben unterstützen und ergänzen,
- eine nicht gewinnorientierte Organisation sein.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Unsere momentanen Projekte:

- **Analytische Projekte**:
  - Studie über den Einfluss von mechanischem Stress auf die Partikelformation in applikationsfertigen Infusionen mit MAK
  - Pilotprojekt zur Etablierung einer Fingerprintanalytik bei Fertigarzneimitteln

- **Münchner Arzneimittelgespräche**

- **Vortragsreihe** in Zusammenarbeit mit dem House of Pharma and Healthcare e.V.

- **Ulrich-Schwabe-Medienpreis**

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Unsere MAK-Studie, veröffentlicht im Mai 2023:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ardp.202300101

Received: 28 February 2023 | Revised: 2 May 2023 | Accepted: 2 May 2023

DOI: 10.1002/ardp.202300101

FULL PAPER

ARCH PHARM Archiv der Pharmazie DPhG

An exploratory study on the effect of mechanical stress on particle formation in monoclonal antibody infusions

Mona Abdel-Tawab[1,2] | Srijib Banerjee[3] | Roland Kirchner[3] | Thomas Wellenhofer[4] | Lukas Hahn[5] | Lorenz Meinel[5] | Ulrike Holzgrabe[5] | Manfred Schubert-Zsilavecz[2] | Andreas Seidl[3] | Franz Stadler[6]

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

TABLE 2 Overview of the commercial mAb products and the concentration subjected to mechanical stress in Phase I of the study.

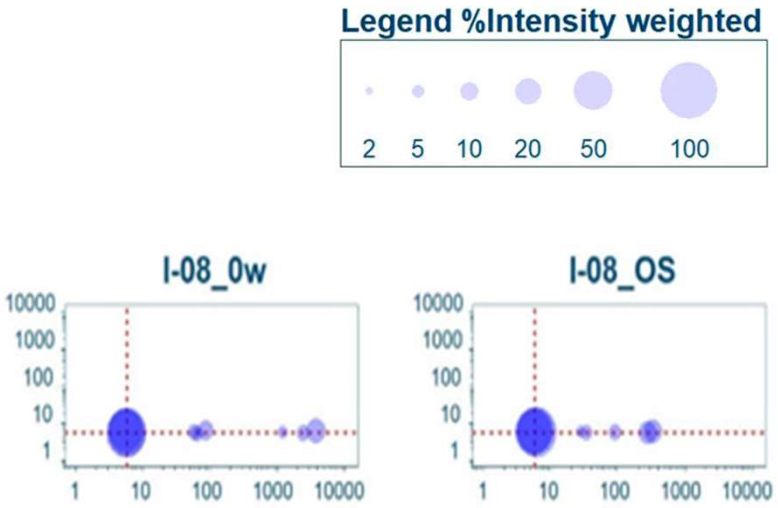
Sample ID No.	Monoclonal antibody	Drug trade name[a]	Manufacturer	Concentration tested[b]
I-01	Nivolumab	Opdivo (10)	Bristol-Myers Squibb	4.8
I-02	Nivolumab	Opdivo (10)	Bristol-Myers Squibb	2.4
I-03	Daratuzumab	Darzalex (20)	Janssen	2.0
I-04	Pertuzumab	Perjeta (30)	Roche	3.0
I-05	Atezolizumab	Tecentriq (60)	Roche	16.8
I-06	Rituximab	Rixathon (10)	Hexal	4.0
I-07	Bevacizumab	Mvasi (25)	Amgen	16.5
I-08	Bevacizumab	Mvasi (25)	Amgen	1.4
I-09	Trastuzumab emtansin	Kadcyla (20 after reconstitution)	Roche	2.0
I-10	Pembrolizumab	Keytruda (25)	MSD	10.0
I-11	Pembrolizumab	Keytruda (25)	MSD	1.0
I-12	Trastuzumab	Herzuma (21 after reconstitution)	Mundipharma	4.1
I-13	Infliximab	Remsima (21 after reconstitution)	Celltrion	4.0
I-14	Cetuximab	Erbitux (5)	Merck	0.8

[a]Marketed concentration (mg/mL) in brackets.
[b]Concentration in (mg/mL).

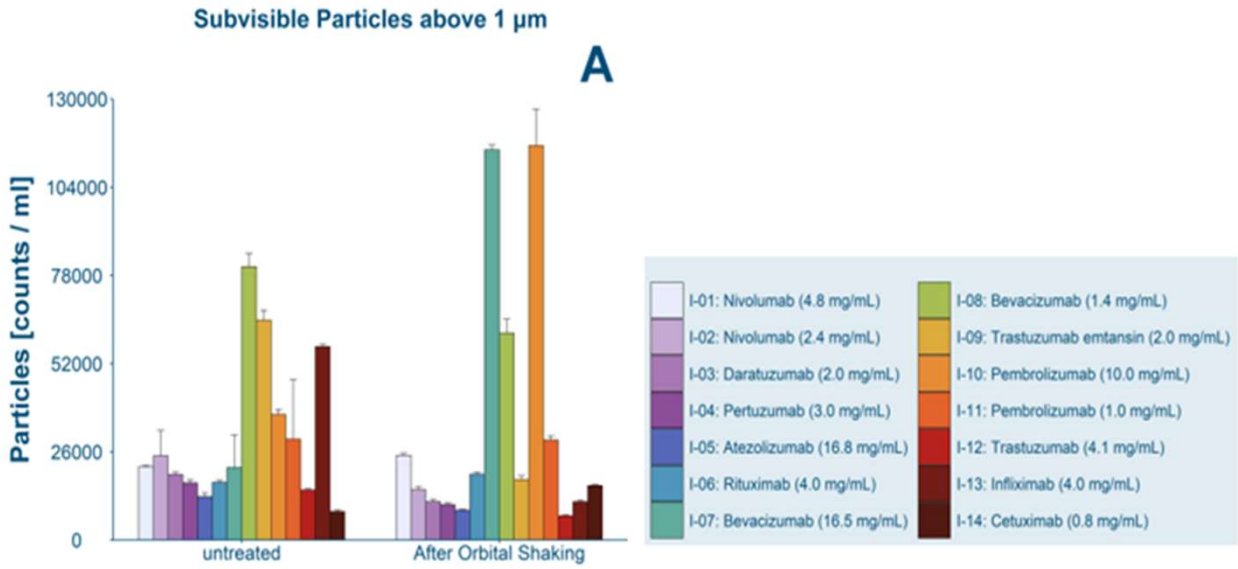
Liste der ausgewählten mAbs und der verwendeten Konzentrationen für Phase 1

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Beispielhafte Ergebnisse Phase 1: Screening ausgewählter mAbs mit DLS und FlowCam



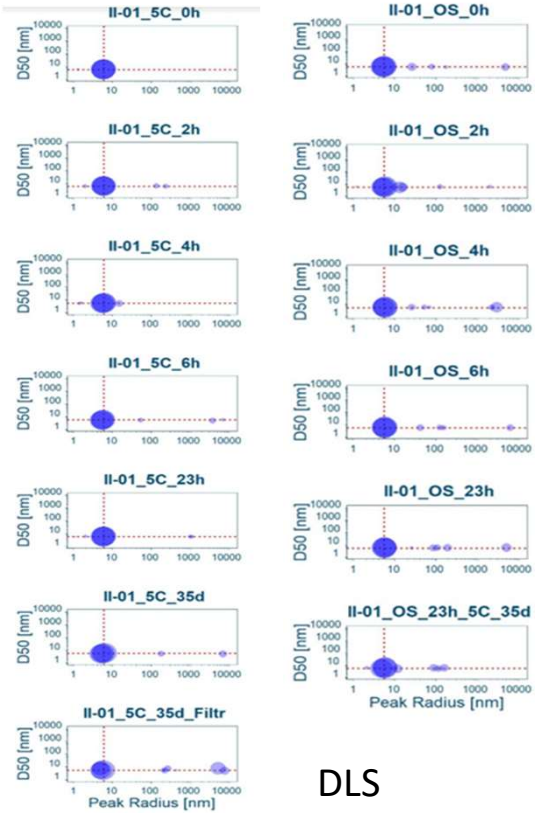
DLS



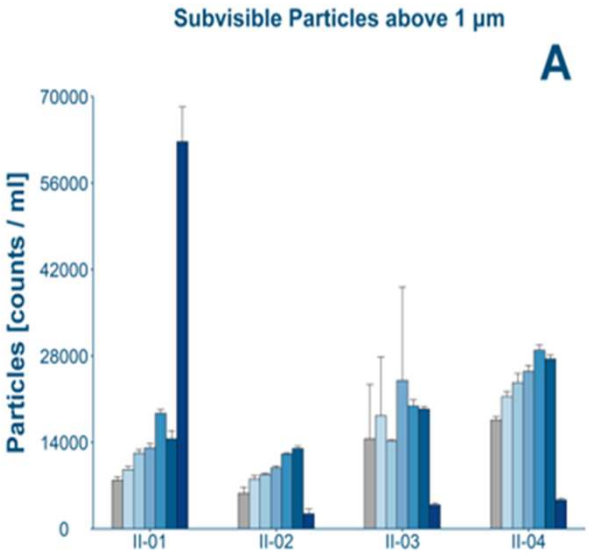
FlowCam

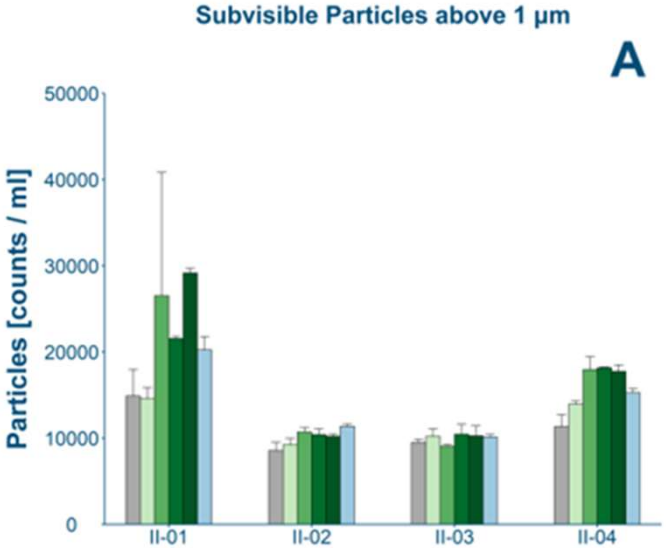
Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Beispielhafte Ergebnisse Phase 2: Bevacizumab



DLS

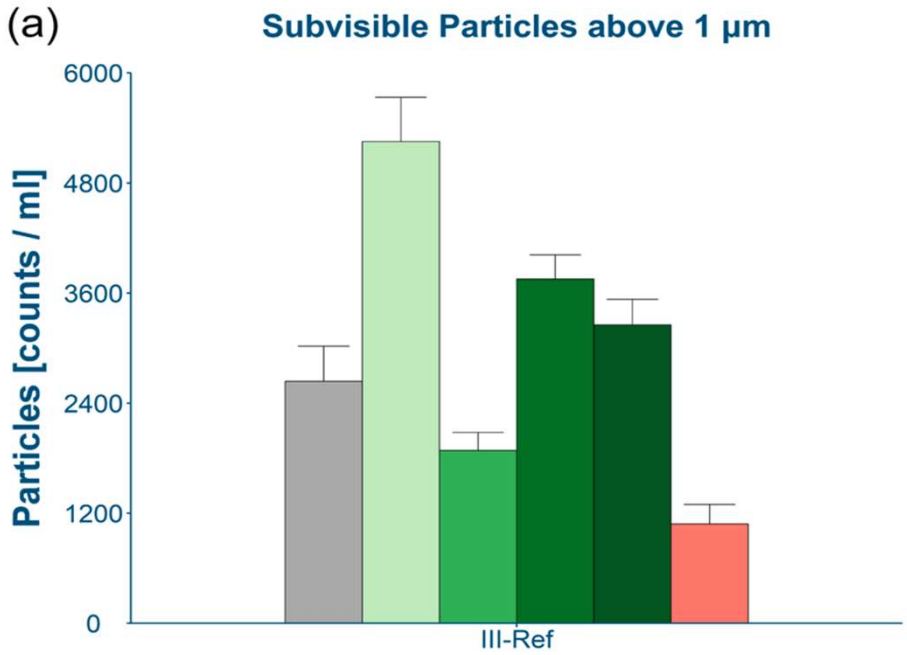




FlowCam

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Phase 3: Der Einfluss der Verwendung von verschiedenen Spritzen auf die Partikelzahlen



Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Zusammenfassung Literatur und Studien in unserer DAZ-Publikation vom 10.08.2023:

(Fast) wie ein rohes Ei

Von Franz Stadler und Thomas Wellenhofer

https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2023/daz-32-2023/fast-wie-ein-rohes-ei

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

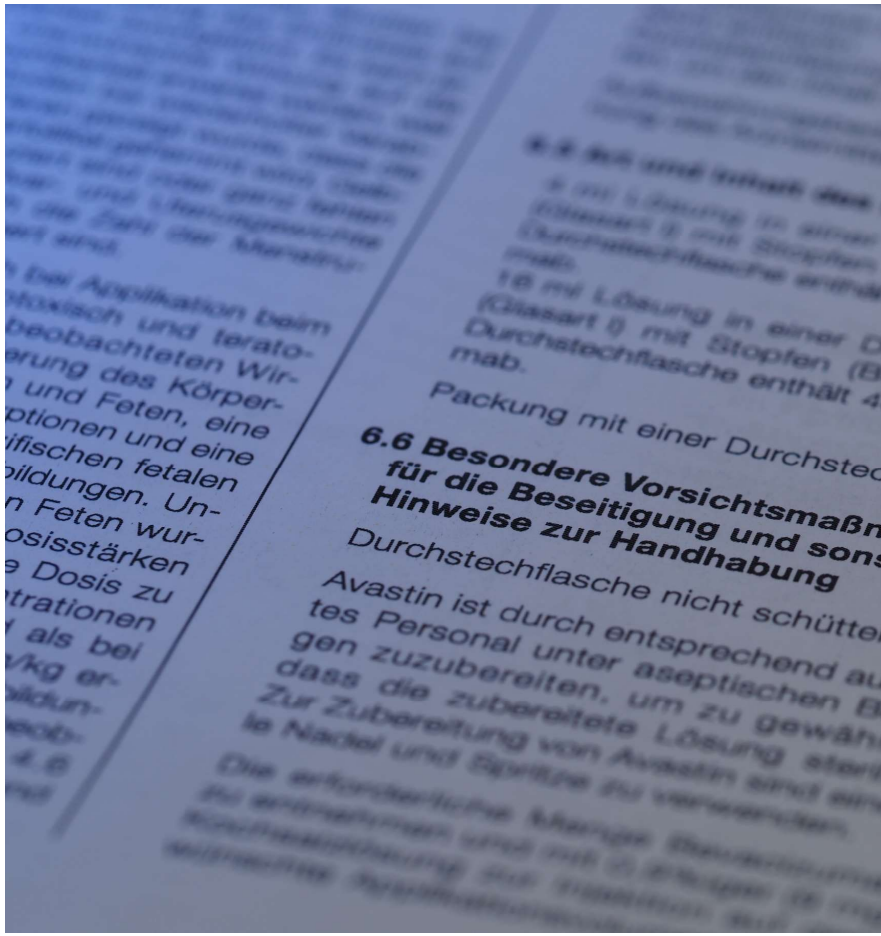
1. Strikte Einhaltung der Angaben der jeweiligen Fachinformationen
2. Grenzflächenreduzierung, wo möglich
3. Vermeidung unnötiger Energiezufuhr
4. Vermeidung lichtassoziierter Proteindegeneration
5. Vermeidung von Aggregationskeimzellen
6. Vorspülen von silikonölhaltigen Spritzen
7. Just-in-time-Produktion
8. Vermeidung von Bewegungsenergie

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

1. **Strikte Einhaltung der Angaben der jeweiligen Fachinformationen**:

- Stabilitätsstudien Dritter sind mit Vorsicht zu genießen.
- Schlussfolgerungen sind nicht auf jede Situation übertragbar.



Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

2. Reduzierung von Grenzflächen:

Der Luftrest im Infusionsbeutel (Headspace, Abb.) sollte vor der Zugabe des Konzentrates der monoklonalen Antikörper entfernt werden.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

3. Vermeidung unnötiger Energiezufuhr

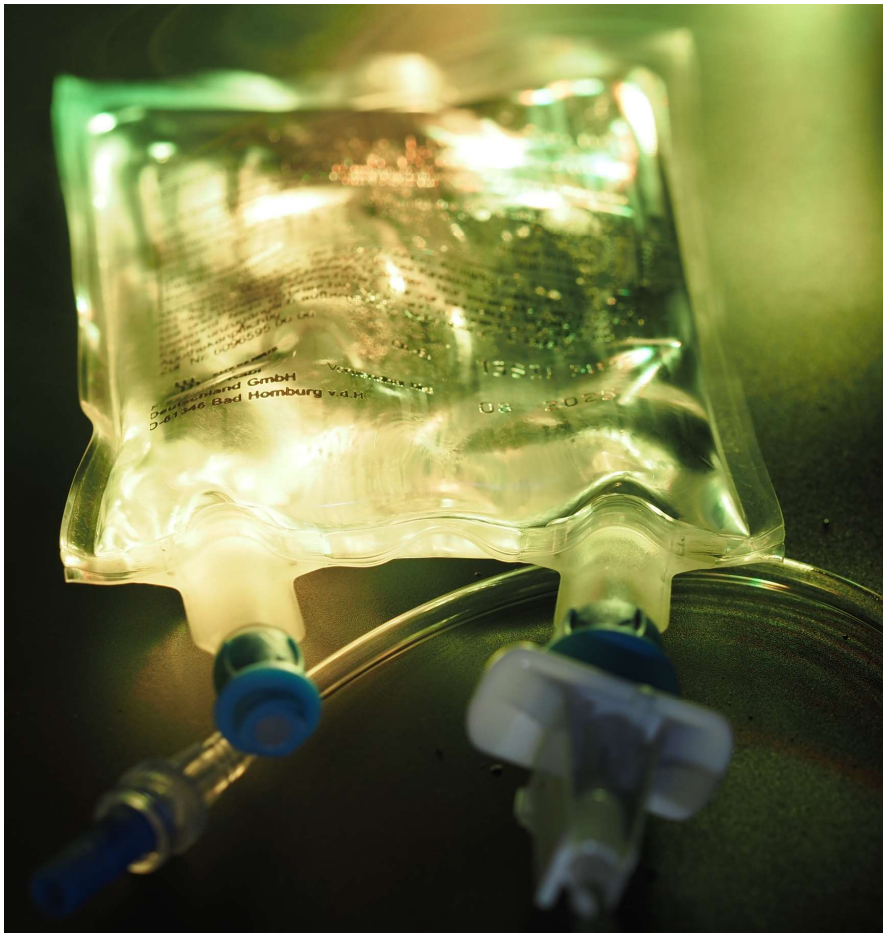
- Licht, Wärme, mechanischer Stress etc. vermeiden;
- Energiezufuhr ist zeitkritisch und möglichst kurz zu halten.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

4. Vermeidung lichtassoziierter Proteindegeneration:

- LED-Lampen verwenden
- Anbringung von UV-Schutzfolien an den Fenstern der Reinräume



Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

5. Vermeidung von Aggregationskeimzellen:

- Partikeleintrag bei der Produktion vermeiden (Stopfenabriebe, Silikontröpfchen etc.)

=> möglichst wenige Manipulationen am Infusionsbeutel oder mit den verwendeten Hilfsmitteln

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

6. Vorspülen von silikonölhaltigen Spritzen:

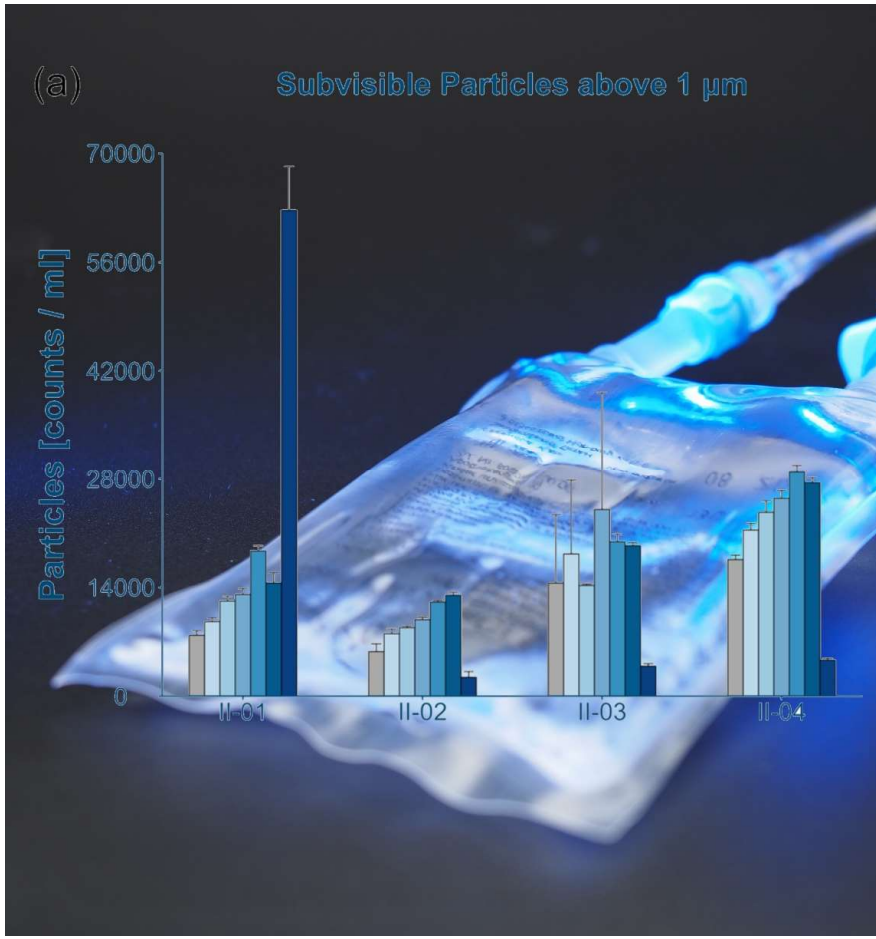
- Silikonölhaltige Spritzen sind einmal mit NaCl-Lösung vorzuspülen (oder silikonfreie einzusetzen).

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

7. Just-in-time-Produktion:

Die Zeitspanne zwischen Zubereitung der Infusionen und deren Anwendung sollte so kurz wie möglich gehalten werden.



Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Empfehlungen für die Praxis:

8. Vermeidung von Bewegungsenergie:

Keine Rohrpostanlagen oder Transporte über lange Strecken mit energiereichen Schockereignissen etc.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Was sollten wir in Zukunft tun?

1. Wir brauchen mehr Untersuchungen/Stabilitätsstudien über den Einfluss der verwendeten Hilfsmittel (Chemospike, Inline-Filter, etc.).
2. Kleinere Aggregate/Partikel im Nanobereich sollten verstärkt in den Fokus genommen werden.
3. Die Anforderungen der Pharmakopöen, die sich bisher nur auf Partikelgrößen über 10 µm (!) beziehen, sollten angepasst werden.
4. Wir sollten über andere Lösungsmittel (nicht Kochsalz- oder Glukoselösungen) für die Anwendung von monoklonalen Antikörpern nachdenken.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Internationale Unterstützung:

DAZ online am 14.12.2023: Mehr Sicherheit bei proteinhaltigen Arzneimitteln!

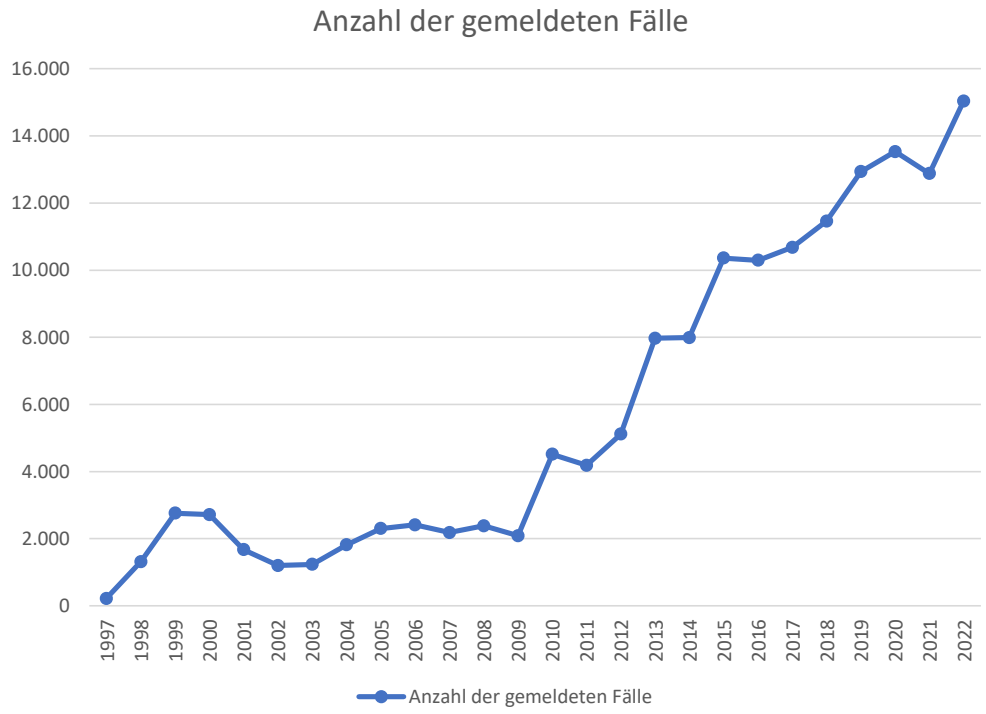
https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/12/14/mehr-sicherheit-bei-proteinhaltigen-arzneimitteln

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Epidemiologische Hinweise: Auswertung einer FDA-Nebenwirkungsdatenbank (FEARS):

5 ausgewählte Reactions (Nebenwirkungseffekte) wurden ausgewertet und zeigen einen dramatischen Anstieg (besonders ab 2010):

- Therapeutic Response Decreased,
- Therapeutic Product Effect Decreased,
- Therapeutic Response Shortened,
- Drug Tolerance Decreased
- Drug Specific Antibody Present



Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Mögliche Schlussfolgerungen:

1. Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen der Partikelgröße von Proteinen und deren Immunogenität.
2. Es gibt epidemiologische Hinweise auf eine klinische Relevanz dieser Immunogenitäten (vor allem bei wiederholter Anwendung).
3. Unter den zehn häufigsten Wirkstoffen, die diese fünf Nebenwirkungseffekte zeigen, sind acht Proteine.

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

4. Im Vergleich mit den Gesamtmeldungen für die jeweiligen Wirkstoffe führen prozentual:
   - Onabotuliumtoxina (9,13%),
   - Golimumab (8,66%)
   - Tocilizumab (7,85%)
5. Von den durch uns untersuchten mAbs:
   - Infliximab: 6 %
   - Rituximab: 3,6 %
6. Wahrscheinlich werden methodisch bedingt nicht alle Wirkverluste erfasst.

Es gibt auch in Zukunft genügend Herausforderungen!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

ARZNEIMITTELSICHERHEIT JETZT UNTERSTÜTZEN!

Unsere Ziele

- zusätzliche Kontrollinstanz für Bürgerinnen und Bürger
- Schäden durch schlecht gelagerte, verunreinigte oder falsch eingesetzte Medikamente verhindern
- Wissenschaft, Forschung und Verbraucherschutz zu dem Thema vernetzen und fördern

Unsere Projekte

Studie zu proteinhaltigen Arzneimitteln mit konkreten Empfehlungen für die Praxis

Verbesserung der Fertigarzneimittelprüfung durch die Etablierung eines Fingerprintsystems

Förderung von exzellenter Berichterstattungen mit dem Ulrich-Schwabe-Medienpreis

Stiftung für Arzneimittelsicherheit
Beatrix und Dr. Franz Stadler

Fördern Sie uns als gemeinnützige, unabhängige, private Stiftung mit Ihrer Spende!

www.stiftergemeinschaft.de/info/stiftung/beatrix-und-franz-stadler-stiftung-fuer-arzneimittelsicherheit.html