

# Regulatory Affairs Newsletter

Ihr monatliches Update zu Gesetzen, Guidelines und Drafts nationaler Behörden und internationaler Gremien.



Volltextsuche

Webcode

Newsletter abonnieren

Kostenlose Fachinformationen via Newsletter erhalten Sie hier!

[Zur Newsletterverwaltung](#)

Login für Kunden

[Anmeldung mit bestehenden Benutzerdaten](#)  
[Registrierung für Neukunden](#)

[Home](#)

[März 2013](#)

[Februar 2013](#)

[Januar 2013](#)

[Dezember 2012](#)

[November 2012](#)

[Oktober 2012](#)

[September 2012](#)

[August 2012](#)

[Juli 2012](#)

[Juni 2012](#)

**[Mai 2012](#)**

[April 2012](#)

[März 2012](#)

[Februar 2012](#)

[Januar 2012](#)

[Dezember 2011](#)

[November 2011](#)

[Oktober 2011](#)

[September 2011](#)

[August 2011](#)

[Juli 2011](#)

[Juni 2011](#)

[Mai 2011](#)

[April 2011](#)

[März 2011](#)

[Februar 2011](#)

[Januar 2011](#)

[Dezember 2010](#)

[November 2010](#)

[Oktober 2010](#)

[September 2010](#)

[August 2010](#)

[Juli 2010](#)

[Juni 2010](#)

[Mai 2010](#)

[April 2010](#)

[März 2010](#)

[Februar 2010](#)



**Lesen Sie hier die komplette Mai Ausgabe des Regulatory Affairs Newsletters >>**

## Fachartikel - Auszug aus dem Mai Newsletter:

### 3,5 Jahre ATMP Verordnung und nur eine erfolgreiche Zulassung bei der EMA!

Rosmarie Gudenus

Seit dem Inkrafttreten der Verordnung 1394/2007 über „Arzneimittel für neuartige Therapien“<sup>[i]</sup> im Januar 2009 sind sieben solche Zulassungsanträge bei der EMA eingegangen. Von diesen erhielt bisher nur ein Produkt die Zulassung: ChondroCelect von TiGenix (Belgien) ist ein autologes Chondrozytenpräparat zur Behandlung von Knorpeldefekten am Knie. Ab 2013 - der Übergangsfrist für Gewebepreparationen - müssen sämtliche Therapien dieser Art über das zentrale Verfahren bei der EMA zugelassen werden.

Hinter dem etwas sperrigen Begriff „neuartige Therapien“ (im Englischen „Advanced Therapy Medicinal Products“ oder kurz ATMPs genannt) sind so unterschiedliche Therapieansätze wie somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebepreparationen zusammengefasst. Obwohl für diese Gruppe von Arzneimitteln dieselben regulatorischen Grundsätze wie für andere biotechnologische Arzneimittel gelten, wurde dennoch erkannt, dass Umfang und Art herstellungsrelevanter, präklinischer und klinischer Daten sehr spezifisch sein können. Aus diesen Gründen wurde mit der Verordnung 1394/2007<sup>1</sup> ein „*lex specialis*“ geschaffen.

Um der Innovation von ATMPs, dem Bedarf an Know-How und der Komplexität der Entwicklung dieser Arzneimittel Rechnung zu tragen, wurde bei der EMA ein eigener Ausschuss (das „Committee for Advanced Therapies“ – CAT) ins Leben gerufen. Dieses Komitee vereint Experten aus ganz Europa, welche bei der Beratung während der Arzneimittelentwicklung und in die Beurteilung von Zulassungsunterlagen eingeschaltet sind. Das CAT gibt eine Empfehlung zur Zulassungsfähigkeit eines ATMPs an das CHMP, ist in seiner Beurteilung diesem also vorgeschaltet.

Die Verordnung berücksichtigt aber auch das Umfeld, in welchem derartig innovative Therapien üblicherweise erfunden und entwickelt werden, nämlich vor allem Universitäten, Forschungszentren, kleine und mittelständische Biotechnologie-Unternehmen. Neben der wissenschaftlichen Expertise wird für die Entwicklung von ATMPs speziell regulatorische Erfahrung und eine sehr frühe Beratung mit den Behörden und deren Einbindung benötigt. Aus diesem Grund sieht die Verordnung einige Maßnahmen zur Unterstützung forschungsnaher Klein- und Mittelbetriebe vor. Sowohl bei der wissenschaftlichen Beratung durch die EMA, als auch bei Zulassungsanträgen sind finanzielle Erleichterungen festgelegt: für wissenschaftliche Beratungen werden Klein- und Mittelgroßen Unternehmen (KMU) eine Ermäßigung von 90%, sowie für andere Antragsteller eine Ermäßigung von 65% ermöglicht. Eine Ermäßigung der Zulassungsgebühr um 50% ist vorgesehen, wenn der Antragsteller ein Krankenhaus oder ein KMU ist und nachweisen kann, dass innerhalb der Gemeinschaft ein spezielles Interesse im Sinne der öffentlichen Gesundheit an dem Arzneimittel für neuartige Therapien besteht. Klein- und mittelständische Unternehmen müssen sich beim SME Office der EMA registrieren, um in den Genuss dieser Erleichterungen zu gelangen<sup>[ii]</sup>.

### Klassifizierung von ATMPs

Unter dem Sammelbegriff „neuartige Therapien“ sind verschiedenste innovative Therapieansätze zusammengefasst. ATMPs enthalten meist lebende Zellen, Bakterien oder Viren, welche genetisch verändert sein können und meist durch Zellkultur vermehrt worden sind. Häufig werden einem Spender bestimmte Zellen entnommen und später - nach Bearbeitung im Laboratorium - einem Patienten verabreicht: entweder dem Spender selbst (autolog) oder anderen Patienten (allogen).

Somatische Zelltherapeutika dienen der Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose einer Krankheit durch die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkweise der enthaltenen Zellen bzw. des enthaltenen Gewebes. Voraussetzung ist, dass die Zellen bzw. das Gewebe substanziiell manipuliert<sup>[1]</sup> wurden, so dass biologische Charakteristika, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften für die beabsichtigte klinische Anwendung geändert wurden. Außerdem werden die enthaltenen Zellen oder Gewebe im Empfänger nicht dieselben essentiellen Funktionen wie im Spender erfüllen.

Gentherapeutika<sup>[iii]</sup> sind definiert als eine Produktklasse, die eine aktive Substanz enthalten, die aus einer rekombinanten Nukleinsäure besteht oder diese enthält, mit dem Ziel, eine genetische Sequenz in einer Zelle zu addieren, regulieren, reparieren, ersetzen oder zu entfernen<sup>[2]</sup>. Der therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Effekt ist direkt auf die rekombinante Nukleinsäure zurückzuführen.

Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte enthalten Zellen oder Gewebe, um menschliches Gewebe zu regenerieren, reparieren oder zu ersetzen. Es kann sich dabei um lebende oder tote Zellen und Gewebe sowohl menschlichen als auch tierischen Ursprungs in der Gegenwart oder Abwesenheit weiterer Substanzen enthalten. Tote Zellen, die keine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkweise besitzen, fallen nicht in diese Produktklasse. So wie bei den somatischen Zelltherapeutika erfüllen die enthaltenen Zellen oder das Gewebe im Empfänger nicht dieselbe Funktion wie im Spender.

Die wissenschaftliche Beratung durch die Behörden beginnt häufig bei der Fragestellung, ob ein Produkt überhaupt unter die ATMP Verordnung fällt oder nicht. Obwohl die Begriffe - Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte - prinzipiell definiert sind, ist es oftmals ohne Spezialwissen nicht möglich eine eindeutige Einstufung als ATMP vorzunehmen. Außerdem werden ATMPs auch in Kombination mit Medizinprodukten oder Geräten angewandt. Auf der Webseite des Paul Ehrlich-Instituts (PEI) sind wertvolle Entscheidungsbäume<sup>[iv]</sup> zu finden, welche die Klassifizierung eines Arzneimittels als ATMP erleichtern. Die EMA Publikation eines „Reflection paper“<sup>s [v]</sup> im April 2012, hat das Ziel die Klassifizierung auf eine legale Basis zu stellen und mehr Klarheit in die Beurteilung zu bringen.

Eine kostenlose Einstufung kann auf Antrag auch durch das CAT vorgenommen werden. Das CAT verpflichtet sich ein Beurteilungsverfahren innerhalb von 60 Tagen nach Einreichung der entsprechenden Unterlagen abzuschließen. Seit 2009 wurden 51 solcher Anträge auf Beurteilungsverfahren beim CAT eingereicht<sup>[vi]</sup>. Davon wurden ein Drittel als somatische Zelltherapeutika eingestuft, ein weiteres Drittel als biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und etwa ein Fünftel als Gentherapeutikum. Der Rest waren keine ATMPs.

Der richtige Zeitpunkt die Qualifizierung eines innovativen Therapieansatzes als ATMP klarzustellen, ist relativ früh in der Entwicklung eines Produktes. Es müssen noch keine präklinischen oder gar klinischen Daten vorliegen. Allerdings muss ein Produkt vorhanden und beschrieben werden können, denn Konzepte können nicht klassifiziert werden. Spätestens aber vor dem Beginn einer klinischen Studie sollte klar sein, ob es sich um ein „Advanced Therapy Investigational Medicinal Product“ (ATIMP) handelt oder nicht, da die nationale Gesetzgebung in der EU unter denen die Genehmigung klinischer Studien läuft, oft auch spezielle Anforderungen an ATIMPs hat. Auch der Eintrag in die EudraCT Datenbank, welcher Voraussetzung für eine Genehmigung einer klinischen Studie ist, erfordert die Ausweisung als ATMP.

#### Klinische Entwicklung neuartiger Therapien

Die regulatorischen Grundprinzipien für die Entwicklung gelten für ATMPs gleichermaßen wie für alle anderen Arzneimittel. Voraussetzung für den Beginn einer klinischen Prüfung mit einem ATMP sind das Vorliegen ausreichend nichtklinischer Daten und die entsprechende Dokumentation der chemisch-pharmazeutischen und biologischen Charakterisierung des Prüfpräparates. Darüber hinaus gelten spezifische zusätzliche Anforderungen an klinische Studien, die von der EU Kommission Ende 2009 veröffentlicht wurden<sup>[vii]</sup>. Darin wird beschrieben, wie vor allem mit Prüfpräparaten, welche aus Geweben und Zellen bestehen, umzugehen ist. Im speziellen wird die Entnahme bis zur neuerlichen Verabreichung manipulierter Zellen und Geweben an Patienten und einschließlich der Entsorgung geregelt. Neben der lückenlosen Verfolgung eingesetzter Materialien ist die Nachbeobachtung von behandelten Patienten über das Studienende hinaus wichtige Punkte der EU Richtlinie.

Die Anforderungen an die Genehmigung klinischer Prüfungen mit ATIMPs sind nach wie vor in den einzelnen EU Mitgliedsstaaten im Detail unterschiedlich geregelt. Obwohl die entsprechenden EU Richtlinien<sup>[viii],<sup>[ix]</sup>,<sup>[x]</sup>,<sup>[xi]</sup>,<sup>[xii]</sup></sup> im Wesentlichen in allen Mitgliedsstaaten umgesetzt wurden, gibt es dennoch national-spezifische Abweichungen. Das betrifft z.B. das ATMP-spezifische Labelling, die Genehmigung von Gewebearbeitungen und den Umgang und die Anforderungen für genetisch-modifizierte Organismen. Der Zeitraum und Aufwand für die Erteilung der Genehmigung durch alle Staaten, die an einer multizentrischen Studie beteiligt sind, kann somit im Falle von ATIMPs erheblich anwachsen.

Von der Organisation der Heads of Medicines Agencies (HMA) wurde im Januar 2009 ein neues Verfahren zur Beschleunigung von Genehmigungsverfahren für multi-zentrische Studien mit ATIMPs in mehreren Mitgliedsstaaten ins Leben gerufen. Die Voluntary Harmonisation Procedure<sup>[xiii]</sup> (VHP) erlaubt es, dass ein einziger Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die Behörden der EU-Mitgliedsstaaten gemeinsam geprüft wird. Erste Erfahrungen mit diesem Verfahren zeigten, dass die Zeitspanne bis zur Genehmigung einer multinationalen klinischen Prüfung in allen beteiligten EU-Staaten auf unter drei Monate gesenkt werden konnte<sup>[xiv]</sup>.

#### Zulassung von ATMPs

Die Verordnung 1394/2007 sieht vor, dass ATMPs - so wie übrigens auch Arzneimittel, die mittels eines biotechnologischen Prozess hergestellt werden - mit dem zentralen Zulassungsverfahren, also durch die EMA, zugelassen werden.

Für Genterapeutika und in den meisten Fällen auch für somatische Zelltherapeutika bedeutete das keine wesentliche Umstellung, da sie häufig auch unter die Kategorie „biotechnologisch hergestellt“ fielen oder zumindest in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten als Arzneimittel angesehen wurden. Ganz anders liegt der Fall für Gewebeprodukte: diese waren oftmals eigenen nationalen Regularien für Gewebe oder Medizinprodukte unterworfen, die sich in den einzelnen EU Staaten deutlich unterschieden. Klinische Studien wurden für derartige Produkte selten durchgeführt. Mit der Einbeziehung von Gewebeprodukten in die ATMP Verordnung verfolgt die EMA das Ziel unkontrollierten Therapien mit Stammzellen einen Riegel vorzuschieben<sup>[xv]</sup>.

Umso erstaunlicher ist es, dass gerade ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt als erstes die Zulassung in Europa erreicht hat. Von den sieben seit Januar 2009 bei der EMA eingegangenen Zulassungsanträgen für ATMPs haben immerhin zwei eine negative Beurteilung erhalten und zwei weitere wurden wieder zurückgezogen. Ganz anders liegt der Fall bei Glybera von Amsterdam Molecular Therapeutics (Holland). Bei Glybera handelt es sich um ein Genterapeutikum, bei dem mit Hilfe eines attenuierten Virusvektors bei Patienten mit Lipoproteinlipase-defizienz - einem seltenen Gendefekt - das fehlende Enzym ersetzt wird. Das ATMP erhielt zunächst eine negative Beurteilung durch das CAT. Nach weiteren Beratungen gab das CAT 2011 eine positive Empfehlung. Diese Meinung wurde allerdings vom CHMP nicht geteilt und das Produkt wurde negativ beurteilt. Auch nach weiteren Beratungen durch das CHMP und der Bereitstellung zusätzlicher klinischer Daten bestätigte das CHMP kürzlich seine negative Meinung<sup>[xvi]</sup>. Nun obliegt es der EU Kommission eine entsprechende Entscheidung zu treffen.

#### Autorin

Rosmarie Gudenus, Principal Consultant  
 Granzer Regulatory Consulting & Services  
 Zielstattstr. 44  
 D-81379 München  
 www.granzer.biz

#### Literatur

[1] Im Annex I der Verordnung 1394/2007 sind solche Manipulation angeführt, die nicht als substantiell gelt, zB das Zerschneiden, Mahlen, Zentrifugieren, etc. von Zellen/Geweben.

[2] Arzneimittel, die diese beiden Eigenschaften zwar erfüllen, jedoch als Impfung gegen Infektionskrankheiten eingesetzt werden, werden nicht als Genterapeutikum klassifiziert.

[i] „Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004“.

[ii] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000059.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc) (Zugriff 06-05-2012).

[iii] Granzer U.; "Advanced Therapies" am Beispiel der Genterapie: was bei der Zulassung zu beachten ist. Forum Newsletter April 2011.

[iv] [http://www.pei.de/cdn\\_236/nn\\_1743502/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/entscheidungsbaum-atmp/templateId=raw,property=publicationFile.pdf/entscheidungsbaum-atmp.pdf](http://www.pei.de/cdn_236/nn_1743502/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/entscheidungsbaum-atmp/templateId=raw,property=publicationFile.pdf/entscheidungsbaum-atmp.pdf) (Zugriff 06-05-2012).

[v] Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500126681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500126681.pdf). (Zugriff 06-05-2012).

[vi] Summaries of scientific recommendations on classification of advanced-therapy medicinal products

([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0)) (Zugriff 06-05-2012).

[vii] European Commission (2009). Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products (03/12/2009, ENTR/F/2/SF/DN D(2009) 35810).

[viii] European Medicines Agency (EMA) (2009) Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products. (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)

[ix] Commission Directive 2006/17/EC; of 8 February 2006; implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

[x] Commission Directive 2006/86/EC; of 24 October 2006; implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

[xi] Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004; on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. L 102/48–58.

[xii] Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells from 13 April 2012 (EMA/CHMP/GTWP/671639/2008).

[xiii] Clinical Trials Facilitation Group (2008). Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications. Pilot Phase proposed by CTFG [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2010\\_03\\_VHP\\_Guidance\\_v2.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2010_03_VHP_Guidance_v2.pdf) (Zugriff: 06-05-2012).

[xiv] Krafft H, Bélorgey C, Szalay G (2012): Experience and further development with the Voluntary Harmonization Procedure for multinational clinical trials in the European Union. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 426 (2010).

[xv] Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells (EMA/763463/2009); vom 16 April 2010; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2010/04/WC500089472.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/04/WC500089472.pdf). (Zugriff: 06-05-2012).

[xvi] Refusal of the marketing authorisation for Glybera (alipogene tiparvovec); vom 19. April 2012; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002145/WC500125710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002145/WC500125710.pdf) (Zugriff: 06-05-2012).