



Spritze mit Blutprobe

Foto: Amgen

EMA will weltweite ethische Standards für klinische Studien

Die European Medicines Agency (EMA) fordert, dass klinische Studien, die außerhalb der Europäischen Union (EU) durchgeführt werden, dennoch den hier geltenden ethischen Anforderungen und Bestimmungen der Good Clinical Practice (GCP) entsprechen müssen. Dazu stellt die EMA fest, dass Pharmaforschung immer globalisierter werde und klinische Studien an allen Orten der Welt stattfinden. Orte, an denen es ganz andere gesetzliche Bestimmungen und auch kulturelle Unterschiede gebe. Doch auf die Ergebnisse dieser Studien müssten sich weltweit alle Ärzte und Patienten verlassen können. Die EMA will konkrete Schritte in die Wege leiten, um eine internationale Zusammenarbeit zur Regulierung der klinischen Forschung zu erreichen. Mit folgenden Aktionen will die EMA sicherstellen, dass die in der EU anerkannten ethische Prinzipien und Standards überall beachtet werden:

- Werden die Rechte, die Sicherheit und Unversehrtheit von Personen oder die Qualität und Integrität von Daten beschädigt, dann werden die Ergebnisse der Studien verworfen und/oder behördliche Sanktionen eingeleitet
- Ergebnisse von klinischen Studien, für die kein Protokoll an eine unabhängige ethische Kommission übermittelt wurde, bleiben bei einer Bewertung unberücksichtigt
- Das gilt genauso für Studien, bei denen von den Probanden keine Einwilligungserklärungen vorliegen
- Als Teil des Zulassungsantrags sollen Pharmaunternehmen die EU-Zulassungsbehörden mit Informationen versorgen, die die Durchführung der Studie und die Einhaltung der ethischen Bestimmungen und GCP-Standards zusammenfassen
- Der Bericht soll eine Begutachtung enthalten, wie und in welchem Umfang ethische und GCP-Standards eingehalten wurden

Inhalt

NachrichtenSeite 33
Meldung von Nebenwirkungen, Erforschung multimorbider Patienten, klinische Prüfungen von Medizinprodukten, Bayer lagert Forschung aus, deutsche Biotech-Branche, Nutzenbewertung für Medizintechnik, evidenzbasierte Pharmazie, Compound Management, Nachbesserungen bei der Nutzenbewertung

Klinische Prüfung von advanced therapy medicinal products

von Dr. Rosmarie Gudenus, Granzer Regulatory Consulting & ServiceSeite 37

Eine Bilanz des freiwilligen Harmonisierungsverfahrens für klinische Prüfungen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat eine erste Bilanz gezogen. Seite 41

Frühe Nutzenbewertung: „Ein lernendes System verlangt Fairness von beiden Seiten!“

Was Dr. Rainer Hess, unparteiischer Vorsitzender des G-BA, zur frühen Nutzenbewertung zu sagen hat.....Seite 43

Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen

Konsenspapier von drei medizinischen Fachgesellschaften.Seite 45

Seltene Erkrankungen: VersorgungsmängelSeite 46

Kann Telemedizin die Versorgung verbessern?Seite 46

Fehlversorgung von Patienten mit DemenzSeite 46

Klinische Prüfung von advanced therapy medicinal products

von Dr. Rosmarie Gudenus, Principal Consultant, Granzer Regulatory Consulting & Services

Seit Anfang 2009 sind in der Europäischen Union „neuartige Therapien“ unter einem Sammelbegriff gruppiert und durch die Verordnung Nr. 1394/2007 einem gemeinsamen Regelwerk unterstellt. „Neuartige Therapien“ (advanced therapy medicinal products – ATMPs) umfassen so unterschiedliche Arzneimittel wie somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebezubereitungen. Allen gemeinsam ist der Einsatz modernster naturwissenschaftlicher Methoden, wie der rekombinanten Biotechnologie, Stammzellenforschung, Gentransfer, Zell- und Gewebekultur, Tumorbilogie und der daraus entstandenen „personalisierten“ Medizin. All diese neuartigen Therapien verbindet nicht nur der hoch innovative Einsatz modernster Technologien. Sowohl die Herausforderungen bei der Herstellung als auch die Erforschung von Wirksamkeit und Sicherheit von ATMPs ist äußerst komplex und erfordert besondere Expertise die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel betreffend.

Es hatte sich gezeigt, dass derartige innovative Therapieansätze überwiegend von universitären Forschungseinrichtungen, kleinsten Start-ups und mittelgroßen Unternehmen entwickelt werden, deren primärer Fokus meist wissenschaftlicher Natur, aber nicht unbedingt auf die spezifischen Anforderungen der Medikamentenentwicklung ausgerichtet ist. Dazu kam, dass die Behörden der einzelnen europäischen Staaten unterschiedliche Sichtweisen vertraten und die wissenschaftliche Expertise nicht gleichermaßen gegeben war. Diese Situation hatte in den vergangenen Jahren trotz vieler guter Ideen zu einer Stagnation der Entwicklung neuartiger Therapien in Europa geführt.

Mit der Verordnung Nr. 1394/2007, welche am 30. Dezember 2008 in Kraft trat, hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ein Maßnahmenpaket zur Förderung innovativer Therapieansätze geschaffen. Im Wesentlichen beinhaltet die ATMP-Verordnung die Definition und Klassifizierung von „neuartigen Therapien“ und die Notwendigkeit der zentralisierten Zulassung über die EMA. Dazu kommt, dass für das Zulassungsverfahren ein eigener Ausschuss (das „Committee for Advanced Therapies“ – CAT) ins Leben gerufen wurde, welcher Experten aus ganz Europa vereint. Vor allem aber wurden mehrere Bestimmungen eingeführt, die die Entwicklung von innovativen Therapien speziell für universitäre Organisationen, Klein- und Mittelbetriebe erleichtern sollen.

Klassifizierung von neuartigen Therapien

Hinter diesem Sammelbegriff verbergen sich moderne Therapieansätze wie beispielsweise aus humaner Leber gewonnene Progenitorzellen, welche Patienten mit einem angeborenen Defekt im Lebermetabolismus verabreicht werden. Oder Arzneimittel, welche aus genetisch-veränderten, lebenden Bakterien bestehen, die Stoffe produzieren, die zur Behandlung von Mucositis nach Chemotherapie oder Bestrahlung bei Krebspatienten eingesetzt wer-

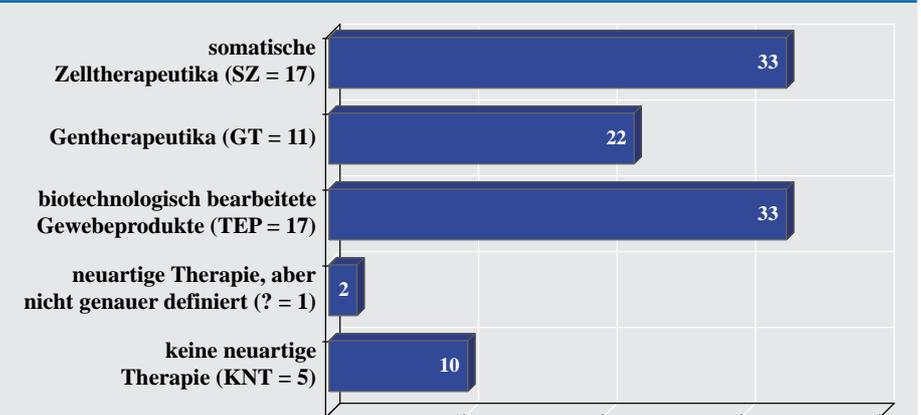
den. Humane Fibroblasten, welche auf einer biologisch abbaubaren Matrix kultiviert werden und in der Dermatologie eingesetzt werden können, sind ein Beispiel für eine biotechnologisch bearbeitete Gewebezubereitung (auch Tissue-Engineering-Produkte – TEP).

ATMPs enthalten meist lebende Zellen, Bakterien oder Viren, welche entweder genetisch verändert und meist durch Zellkultur vermehrt werden. Häufig werden einem Spender bestimmte Zellen entnommen und später – nach Bearbeitung im Labor – einem Patienten verabreicht (entweder dem Zellspender selber – autolog – oder einem anderen Patienten – allog).

Die Kriterien, nach denen ein Arzneimittel als ATMP eingestuft wird, sind zwar in der Verordnung beschrieben, erfordert häufig ganz spezielle Fachkenntnisse. Zusätzlich werden ATMPs auch öfter in Kombination mit Medizinprodukten oder Geräten angewandt. Um eine einheitliche Kategorisierung zu ermöglichen, ist vorgesehen, dass im Zweifelsfall diese Einstufung durch das CAT vorgenommen werden kann. Das CAT verpflichtet sich, ein Beurteilungsverfahren innerhalb von 60 Tagen nach Einreichung der entsprechenden Unterlagen abzuschließen.

Seit 2009 hat das CAT 51 Anträge auf Beurteilungsverfahren erhalten, davon wurden ein Drittel als somati-

ATMP-Klassifizierung durch CAT



Stand Nov. 2011

Quelle: EMA. Grafik: PM

Zentrale Zulassungsanträge von ATMPs bei der EMA

	2009	2010	2011	2012	Total
beantragt	3	1	2	1	7
positive Stellungnahme	1	0	1 ¹	0	2
negative Stellungnahme	1 ²	0	1	0	2
zurückgezogen	1	1	0	0	2

¹ Gutachten zur erneuten Überprüfung
Stand Nov. 2011

²Anmeldung nachträglich zurückgezogen

Quelle: EMA. Grafik: PM

sche Zelltherapeutika eingestuft, ein weiteres Drittel als biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und etwa ein Fünftel als Gentherapeutikum (Abb. 1).

Zulassung nach dem zentralen Verfahren der EMA

Bisher waren einige neuartige Arzneimittel, zum Beispiel Gewebeprodukte, der nationalen Gesetzgebung unterworfen und deren Zulassung wurde in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten unterschiedlich gehandhabt: in vielen Fällen galten solche Produkte nicht als Arzneimittel, sondern als Medizinprodukte, für die bei der Zulassung keine Daten aus klinischen Studien vorliegen mussten.

Für bereits am Markt befindliche Produkte räumt die Verordnung Übergangsfristen für eine zentrale Neuzulassung ein: Produkte, die in die Kategorie „somatische Zelltherapeutika“ oder „Gentherapeutika“ fallen und in einem der Länder bereits am Markt sind, mussten bis zum 30. Dezember 2011 eine Zulassung durch die EMA erhalten, um weiter vermarktet werden zu können, für biotechnologisch bearbeitete Gewebepreparaten gilt diese Frist bis 30. Dezember 2012 (von der zentralen Zulassung durch die EMA ausgenommen sind nicht routinemäßig hergestellte ATMPs).

Seit dem Inkrafttreten der ATMP-Verordnung hat ein einziges derartiges Arzneimittel eine zentrale Zulassung durch die EMA erhalten: ChondroCelect (von TiGenix N.V.) besteht aus autologen, kultivierten Knorpel-

zellen, die aus dem Knie des Patienten entnommen werden und in Zellkultur vermehrt werden. ChondroCelect wird zur Behebung einzelner symptomatischer Knorpeldefekte in der Femurkondyle des Knies bei Erwachsenen angewendet. Bereits im Juni 2009 gab die EMA eine positive Empfehlung für die Marktzulassung des ersten ATMPs.

Seither hat das CAT sieben weitere Zulassungsanträge erhalten, von denen zwei negativ beurteilt wurden und zwei Anträge vorzeitig zurückgezogen wurden. Ein weiterer Antrag ist derzeit noch in Evaluierung. Interessanterweise gab das CAT letztes Jahr für ein weiteres ATMP eine positive Beurteilung, welche aber vom CHMP, dem übergeordneten Gremium der EMA, abgelehnt wurde. Es handelt sich dabei um Glybera (von Amsterdam Molecular Therapeutics BV), einem Gentherapeutikum. Bei diesem Arzneimittel wird bei Patienten mit Lipoproteinlipasedefizienz – einem seltenen Gendefekt – mit Hilfe eines attenuierten Virusvektors das fehlende Enzym ersetzt. Das Zulassungsverfahren wurde nun in eine neuerliche Prüfung aufgenommen.

Spezielle Anforderungen an klinische Prüfungen mit ATMPs

Obwohl die Verordnung Nr. 1394/2007 explizit betont, dass die GCP-Kriterien, die in der Richtlinie 2005/28/EC niedergelegt sind, für alle Entwicklungsprodukte gleich gelten und auch den international festgelegten Regeln folgen müssen, gelten für Prüfpräparate mit ATMPs

(ATIMP) dennoch einige spezielle zusätzliche Anforderungen. Deshalb wurden Ende 2009 von der EU-Kommission weitere Richtlinien veröffentlicht, um der speziellen Situation von ATMPs gerecht zu werden.

Wie für alle anderen Prüfpräparate sind die Voraussetzungen für den

Beginn der klinischen Prüfung eines Arzneimittels für ATMPs der Eintrag in die EudraCT-Datenbank, das Vorliegen ausreichend nichtklinischer Daten und die entsprechende Dokumentation der chemisch-pharmazeutischen und biologischen Charakterisierung des Prüfpräparates, welche von der zuständigen Ethikkommission und den entsprechenden nationalen Gesundheitsbehörden bewertet werden. In Deutschland sind das speziell für ATMPs das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), in Österreich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). Anträge zu klinischen Studien werden in beiden Ländern innerhalb von 90 Tagen nach Einlangen eines ordnungsgemäßen Antrages entschieden.

Klinische Prüfungen mit ATIMP, die in mehreren Mitgliedsstaaten durchgeführt werden, können seit Januar 2009 auch eine Studiengenehmigung über die von der Organisation der Heads of Medicines Agencies (HMA) ins Leben gerufene Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) für klinische Prüfungen erlangen. In diesem Verfahren wird ein einzelner Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die Behörden der EU-Mitgliedsstaaten gemeinsam geprüft. 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.

Zusätzliche behördliche Anforderungen bei der Genehmigung klinischer Studien mit ATMPs

Für Arzneimittel, welche Zellen oder Gewebe enthalten, muss berücksichtigt werden, dass deren Entnahme durch qualifizierte und zertifizierte Entnahmeorganisationen oder Gewebelinrichtungen erfolgen muss. Zertifizierungen müssen von den entsprechenden nationalen Behörden beantragt werden.

Für klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten, welche genetisch veränderte Organismen enthalten, müssen zusätzliche Genehmigungen eingeholt werden: In Deutschland ist bei klinischer Prüfung mit Prüfpräparaten, die gentechnisch veränderte Organismen (GVOs) enthalten oder aus solchen bestehen, eine Bewertung der Risiken einer eventuellen Freisetzung des GMO in die Umwelt vorzunehmen. Das PEI trifft die Entscheidung über die Genehmigung im Benehmen mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

In Österreich gelten für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln der Gentherapie und Arzneimitteln, die GMOs im Sinne des österreichischen Gentechnikgesetzes enthalten, die Bestimmungen dieses Bundesgesetzes. Als Voraussetzung für klinische Studien ist neben der Genehmigung durch das BASG zusätzlich auch eine Einreichung im Bundesministerium für Gesundheit notwendig.

Risikominimierende Maßnahmen in klinischen Studien mit ATMPs

Die Entwicklung neuartiger Therapien erfordert die Etablierung von Systemen, welche zur Minimierung eventueller Risiken beitragen sollen. So werden in klinischen Studien mit ATMPs höhere Anforderungen an zwei Aspekte der Risikominimierung gelegt:

- Die Rückverfolgbarkeit eingesetzter Zellen oder Gewebe von deren Gewinnung, der Herstellung des Prüfpräparates und seiner Ausgangsmaterialien bis zur Gabe an den Patienten und zu deren Entsorgung

- Die Langzeitnachbeobachtung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt von entscheidender Bedeutung für die Regelung der Arzneimittel für neuartige Therapien. Gefordert werden auch für klinische Studien eine detaillierte Beschreibung der Nachbeobachtungsmaßnahmen und des Risikomanagementplans.

Die ATMP-Verordnung fordert einen Archivierungszeitraum für die Aufzeichnungen zur Rückverfolgbarkeit von 30 Jahren ab Verfallsdatum des Prüfpräparates.

Spezielle Anreize für Forschungseinrichtungen, Klein- und Mittelbetriebe

Um die Entwicklung neuartiger Therapien gezielt zu fördern, sind sowohl bei der wissenschaftlichen Beratung durch die EMA als auch bei Zulassungsanträgen finanzielle Erleichterungen vorgesehen: 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.

Literatur

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

M. Schießler-Lenz, C. K. Schneider (:) Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für Neuartige Therapien. Bundesgesundheitsbl. 53:68–74; 2010;

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)

CAT monthly report of application

procedures, guidelines and related documents on advanced therapies; March 2012 meeting (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2012/03/WC500124395.pdf)

Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der Guten Klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte. Amtsblatt der Europäischen Union 9.4.2005, L91/13–19

International Conference on Harmonisation (ICH) E8 European Medicines Agency (EMA) (1995) ICH Topic E 8. General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>).

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).

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)

H. Krafft, C. Bêlorgey, G. Szalay (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)

Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. Amtsblatt der Europäischen Union, 7.4.2004, L 102/48–58