

Anpassung an EU-Recht: Arzneimittel für neuartige Therapien

DGRA Jahreskongress
Bonn, den 12. – 13.05.2009

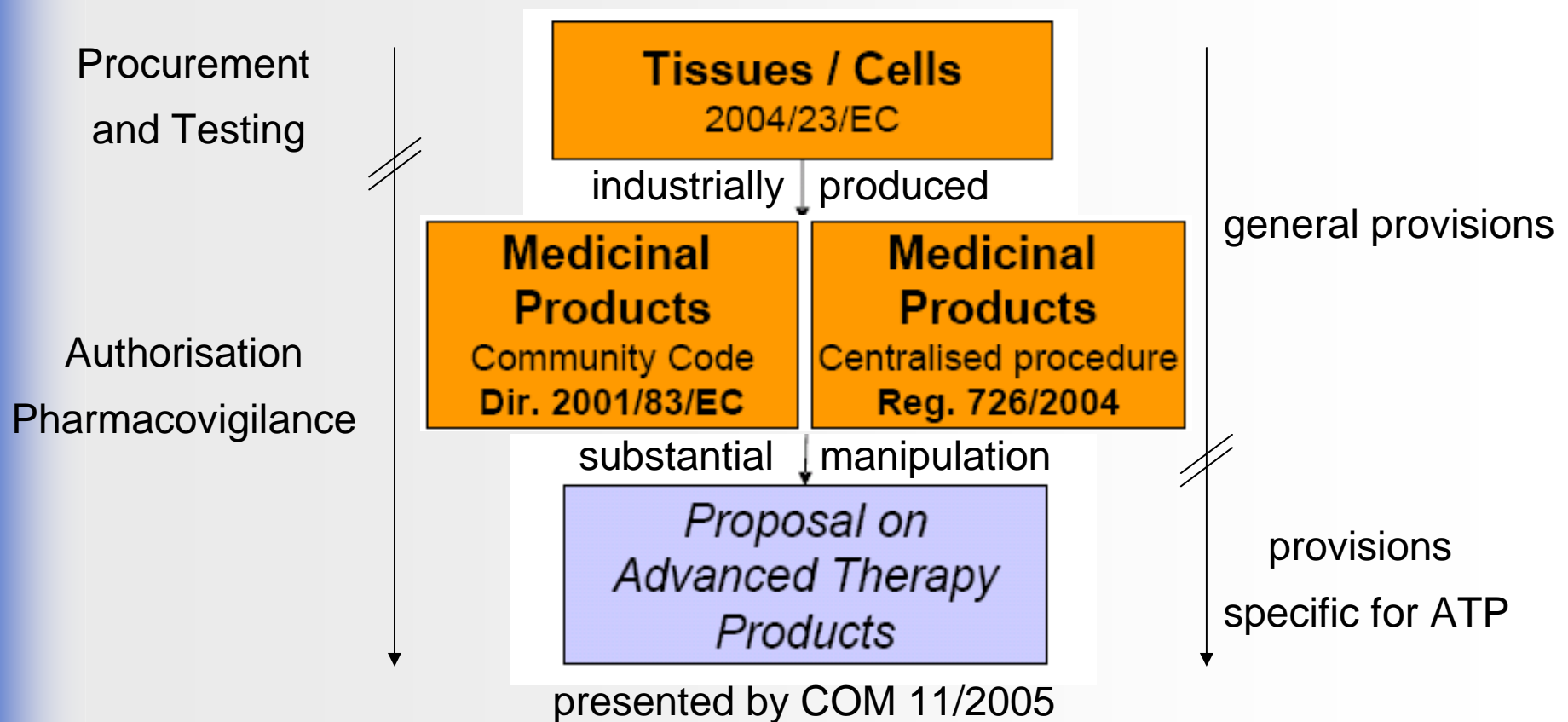
Dr. Christa Schröder
Paul-Ehrlich-Institut, Langen
schch@pei.de



Inhalt

- **Verordnung (EG) Nr. 1394/2007**
- **Definitionen**
- **Spezielle Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien**
 - **Zentrales Zulassungsverfahren**
 - **CAT**
 - **GMP, GCP**
- **Von der VO ausgenommene Arzneimittel für neuartige Therapien (Artikel 28 Abs. 2)**
- **Änderungen im AMG**
- **Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG**

Regulatorischer Rahmen



Warum eine Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien ?

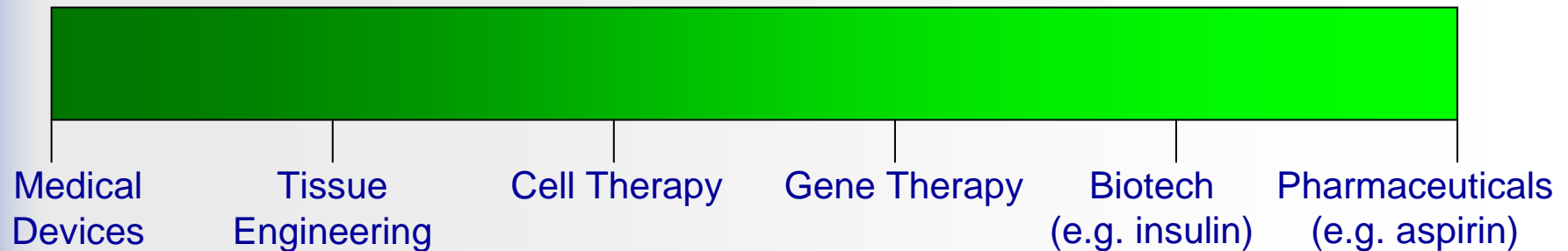
Bridging the gap

Legislation



Advanced Therapies

Science



**NEW Committee for
Advanced Therapies
(CAT)**
Specific expertise

CHMP
expertise

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

10.12.2007

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 324/1 21

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

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽¹⁾,

nach Anhörung des Ausschusses der Regionen,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags ^(?),

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Neue wissenschaftliche Fortschritte in der Zell- und Molekularbiotechnologie haben zur Entwicklung neuartiger Therapien geführt, wie der Gentherapie, der somatischen Zelltherapie und der biotechnologischen Gewebearbeitung (Tissue-Engineering). Dieser im Entstehen begriffene Bereich der Biomedizin bietet neue Möglichkeiten für die Behandlung von Krankheiten und Funktionsstörungen des menschlichen Körpers.
- (2) Soweit neuartigen Therapeutika bei Menschen Krankheiten heilende oder verhütende Eigenschaften zugeschrieben werden oder wenn sie im oder am menschlichen Körper zur Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen hauptsächlich durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung verwendet werden können, sind sie biologische Arzneimittel im Sinne des Anhangs I in

festzulegen. Basieren die Produkte auf lebensfähigen Zellen oder Geweben, so sollte die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung als hauptsächliche Wirkungsweise betrachtet werden. Es sollte auch klargestellt werden, dass Produkte, die nicht der Definition eines Arzneimittels entsprechen, wie etwa Produkte, die ausschließlich aus nicht lebensfähigem Material hergestellt sind und vornehmlich durch physikalische Verfahren wirken, per definitionem nicht Arzneimittel für neuartige Therapien sein können.

- (4) Gemäß der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinien über Medizinprodukte ist die Grundlage für die Entscheidung, welche Vorschrift auf Kombinationen von Arzneimitteln und Medizinprodukten anzuwenden ist, die hauptsächliche Wirkungsweise der Kombinationsprodukte. Die Komplexität kombinierter Arzneimittel für neuartige Therapien, die lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, erfordert jedoch einen spezifischen Ansatz. Für diese Produkte sollte ungeachtet des Wirkungsbeitrags des Medizinprodukts die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung dieser Zellen oder Gewebe als hauptsächliche Wirkungsweise des Kombinationsprodukts betrachtet werden. Solche Kombinationsprodukte sollten stets unter die vorliegende Verordnung fallen.

- (5) Wegen der Neuheit, Komplexität und technischen Besonderheit von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind eigens auf sie zugeschnittene harmonisierte Vorschriften erforderlich, damit der freie Verkehr dieser Arzneimittel innerhalb der Gemeinschaft und das wirksame Funktionieren des Binnenmarktes im Biotechnologiesektor gewährleistet werden können.

Definition Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)

Arzneimittel

- **Gentherapeutika (bereits definiert, in Revision)**
- **Somatische Zelltherapeutika (bereits definiert, in Revision)**
- **Tissue engineered products (neu in (EG/1394/2007))**
- **industriell hergestellt, industrielles Verfahren**
- **nicht für Forschung und Entwicklung**
- **metabolische, pharmakologische oder immunologische Wirkungsweise**

Definition „Tissue Engineered Products“

Ein solches Produkt

- enthält oder besteht aus biotechnologisch bearbeiteten **Zellen oder Geweben, und**
- ist dazu bestimmt, menschliches Gewebe zu regenerieren, wiederherzustellen, oder zu ersetzen
- kann Zellen und Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten
- kann lebensfähig sein oder nicht – lebensfähig, **dann**
metabolische, pharmakologische oder immunologische Wirkungsweise

Definition von „engineered“

- Zellen oder Gewebe werden **substanziell** bearbeitet, so dass

- biologische Charakteristika,
- physiologische Funktionen und
- Struktureigenschaften

[Anhang I: beispielhafte Liste nicht-substantieller Manipulationen](#)



erzielt werden, die für die beabsichtigte

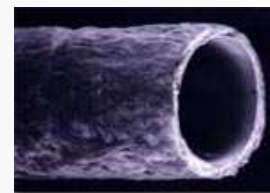
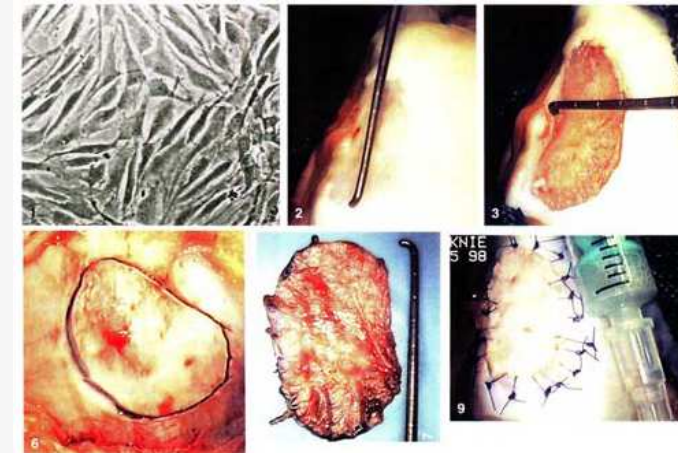
- Regeneration,
- Wiederherstellung oder
- Ersetzung

relevant sind.

- Oder: Die Zellen oder Gewebe sollen beim Empfänger eine andere Funktion als beim Spender ausüben (non-homologous use).

Human Tissue Engineered Products: Examples

- **Cartilage repair**
Autologous chondrocyte transplantation (ACT)
1st & 2nd generation products
- **Skin regeneration**
Different skin cells (keratinocytes, fibroblasts)
in combination with a sheet-like matrices/scaffolds
Acute wounds, diabetic foot skin ulcers
- **Bone regeneration**
Osteoblasts or bone-marrow-derived stem cells
combined
with ceramic-based scaffolds or biomaterials
- **Cardiovascular regeneration**
Hematopoietic stem cells for heart muscle regeneration
Engineered autologous/allogeneic blood vessels or heart
valves
- **Complete organ engineering**
Artificial lymph node
Artificial liver



Weitere Beispiele

- **Pankreas Inselzellen zur Behandlung des Diabetes mellitus**
- **Leberzellsuspension zur Behandlung von Leberschäden (Vergiftung, akutes Versagen)**
- **Beide Präparationen fallen künftig unter die Regelungen der VO (EG) 1394/2007 (aufwändige Herstellung, neuartige Indikation)**
- **Einstufung der Zellen als Organ eher nicht, weil nur Übernahme einer Teilfunktion (vgl. Organbegriff in § 1a Nr. 1 TPG)**

Zentrales Zulassungsverfahren

- alle ATMPs müssen das zentrale Zulassungsverfahren durchlaufen
- Evaluierung durch den Arzneimittelausschuss (CHMP) bei der EMEA
 - unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser Produkte
- Etablierung eines Ausschusses für neuartige Therapien (CAT)
- Etablierung spezieller „Guidelines“ für GMP und GCP

Übergangsfristen: 2012 (TEP) bzw. 2011

Von der VO ausgenommene ATMPs (Artikel 28 Abs. 2)

- In einem Mitgliedstaat nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und
- In einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes verwendet und
- Individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigtes Arzneimittel

Ausgenommene ATMPs (Artikel 28 Abs. 2)

- Aber:
 - **Herstellungserlaubnis durch die zuständige Behörde**
 - **Rückverfolgbarkeits-, Pharmakovigilanzanforderungen**
 - **Qualitätsnormen, die denen für ATMPs entsprechen**

Änderungen im AMG (15. AMG-Novelle)

- **VO enthält unmittelbar geltendes Recht; Umsetzung nicht erforderlich**
- **Übernahme der Begriffsbestimmungen für ATMPs aus Artikel 2 der VO 1394/2007 ins AMG**
- **Wegfall der Ausnahme von der Zulassungspflicht für autologe und gerichtete TEP in § 21 Abs. 2 Nr. 1a – §4 Abs 20 AMG gestrichen (aber Übergangsvorschrift)**

Änderungen im AMG (15. AMG-Novelle)

- **Anwendbarkeit bestimmter AMG-Vorschriften und VO-Regelungen auf ausgenommene ATMPs, insbesondere zu:**
 - Herstellungserlaubnis (§§ 13 ff), mit Art. 5 EG-VO
 - Überwachung (§§ 64 ff)
 - Meldung Nebenwirkungen (§ 63b)
 - Rückverfolgbarkeit (Art. 15 EG-VO)
- **Übergangsvorschriften**

Änderungen im AMG (15. AMG-Novelle)

- Entnahme einer geringen Menge Blut bei Chondrozytengewinnung wird den Entnahmegesetzen für Gewebe angeglichen
- Anpassung der Begriffsbestimmungen für ATMPs an die VO (EG) 1394/2007
- Vorschriften für die Herstellung, Qualitätssicherung, Rückverfolgung und Pharmakovigilanz bei ATMPs, die vom Anwendungsbereich der VO (EG) 1394/2007 ausgenommen sind (sogenannte „non-routine“ ATMPs)
- Streichung von § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG

Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG

- Am 8. April 2008: revidierter Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG zur Konsultation (Europäische Kommission (EC))
(Anhang I = Arzneimittelprüfrichtlinien)
- 9. Juli 2008: Veröffentlichung der Ergebnisse der öffentlichen Konsultation durch die EC
- 30. Dezember 2008 – VO 1394/2007 findet Anwendung
- 2. März 2009: Sitzung des Ständigen Ausschusses, Abstimmung über Anhang I
- 6. April 2009 – Veröffentlichung einer Kommissionsrichtlinie zur Änderung von Teil IV des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG (die Änderungsrichtlinie kann vom EU-Parlament nun 3 Monate lang formal geprüft werden. Sie wird anschließend von der EU-Kommission im Amtsblatt der EU veröffentlicht.)

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

