

Der Rahmen ist gesetzt: Fortschritte bei Gen-, Zelltherapeutika und Tissue Engineering-Arzneimitteln

Liebe Leserin, lieber Leser,

„es war ein erfolgreiches Jahr für das Tissue Engineering und die somatische Zelltherapie“, erzählte mir letzgens eine Kollegin, als ich sie auf die Lage bei der Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMP) ansprach. Unter dem Begriff ATMP werden Gentherapeutika, Somatische Zelltherapeutika und Tissue Engineering-Arzneimittel (Tissue Engineered Medicinal Products, TEP), letztere im Deutschen als biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte bezeichnet, zusammengefasst (in diesem Heft: Jekerle et al., Legal basis of the Advanced Therapies Regulation; Dwenger und Schwerdtfeger, Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Umsetzung in innerstaatliches Recht). Sie waren Thema eines im November 2008 am Paul-Ehrlich-Institut in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) durchgeführten internationalen Workshops mit dem Titel „Advanced Therapy Medicinal Product: Development and Regenerative Medicine“, dessen Sprecher in diesem Heft ihre Präsentationen und die seitdem erfolgten Entwicklungen zusammenfassen. Vertreter der Biotechnologie-Industrie, der klinischen Forschungsgruppen und europäische Zulassungsexperten sowie Vertreter der Europäischen Kommission und des Bundesministeriums für Gesundheit nahmen die Gelegenheit wahr, Aspekte der Produktentwick-



lung und Zulassung von ATMP im europäischen Rahmen zu diskutieren.

In diesem Heft erläutern Salmikangas et al. (Regulatory requirements for clinical trial and marketing authorisation application for cell-based medicinal products) die Anforderungen an die klinische Prüfung von Somatischen Zelltherapeutika und TEP.

Es war ein erfolgreiches Jahr für TEP, weil erstmals nach Verbesserung der prozedural-regulatorischen Rahmenbedingungen für ATMP ein TEP in der Europäischen Union (EU) zugelassen wurde (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/chondrocelect/39474109en.pdf>). Es handelt sich um autologe Chondrocyten für die Therapie großflächiger Knorpeldefekte. Die erste EU-weite TEP-Zulassung kann in mehrfacher Hinsicht als Durchbruch betrachtet werden: Es handelt sich um die erste ATMP-Zulassung in der EU, die damit ein Meilenstein ist. Das Erreichen dieses Meilensteins zeigt, dass ATMP nicht nur auf exzellenten Forschungs-

ideen beruhen, sondern dass sie auch biomedizinische Arzneimittel sind, die im Stadium der Zulassung angekommen sind.

Bewährt bei der ersten ATMP-Zulassung hat sich dabei der Ausschuss für neuartige Therapien CAT (Committee for Advanced Therapy Products), als er nach Neugründung im Jahr 2008 am Ende mit dem Verfahren befasst war. Akademische Forscher und Biotechnologie-Unternehmen hegen die Hoffnung, dass die Fachleute des CAT konventionelle Arzneimittel-Regularien auf die Besonderheiten der ATMP adaptieren werden. Patrick Celis, EMEA, stellt in diesem Heft den CAT vor (CAT - The new committee for Advanced Therapies at the European Medicines Agency). Das Paul-Ehrlich-Institut stellt mit Christian Schneider den Vorsitzenden des CAT und mit Egbert Flory das Mitglied Deutschlands, Martina Schüßler-Lenz vertritt ihn. Auch der Vorsitz beziehungsweise stellvertretende Vorsitz der „Gene Therapy Working Party“ beziehungsweise der „Cell-ba-

sed Product Working Party“, beide derzeit dem Ausschuss für Human-Arzneimittel CHMP (Committee for Human Medicinal Products) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA (European Medicines Agency) zugeordnet, wird von Experten des Paul-Ehrlich-Instituts wahrgenommen. Neben der wissenschaftlichen Beratung (Scientific Advice) bei der EMEA zur Arzneimittelentwicklung im Hinblick auf die Zulassung in allen EU-Mitgliedstaaten (nach dem sogenannten zentralisierten Verfahren) beschließt und entwirft der CAT das Gutachten mit einer Empfehlung oder Nicht-Empfehlung zur Zulassung eines ATMP. Das Gutachten wird nach Diskussion im CHMP der Europäischen Kommission vorgeleitet, die endgültig über die Zulassung entscheidet und im „Official Journal“ publiziert.

Da ATMP gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 bis 2011 beziehungsweise 2012 im zentralen Verfahren über die EMEA zugelassen sind, sind auch in Deutschland sesshafte Biotechnologie-Unternehmen gefordert, bis dahin entscheidende klinische Prüfungen zum Abschluss zu bringen und einen Zulassungsantrag bei der EMEA einzureichen, um ihr ATMP auf den (europäischen) Markt bringen zu können. Insbesondere für TEP entwickelnde Unternehmen ist dies eine Herausforderung. Einige TEP konnten in Deutschland bisher aufgrund einer Ausnahme ohne Zulassung, jedoch auf Basis einer Herstellungserlaubnis in den Verkehr gebracht werden. Dies ist nach 2011 für alle ATMP außer TEP beziehungsweise nach 2012 für TEP nicht mehr erlaubt.

„Die letzten zwei bis drei Jahre waren gute Jahre für die Gentherapie“, fügte die Kollegin hinzu. Im ersten Halbjahr erschienen wissenschaftliche Publikationen zu Erfolgen in zwei klinischen Prüfungen zur Gentherapie der angeborenen Erbkrankheit „Leber congenital amaurosis“ im Vereinigten Königreich (Gene therapy for retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis caused by defects in AIPL1: effective rescue of mouse models of partial and complete Aipl1 deficiency using AAV2/2 and AAV2/8 vectors. Tan MH, Smith AJ, Pawlyk B, Xu X, Liu X, Bainbridge JB, Basche M, McIntosh J, Tran HV, Nathwani A, Li T, Ali RR. Hum Mol Genet. 2009 Jun 15;18(12):2099-114) und in den USA (Age-dependent effects of RPE65

gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Maquire AM, High KA, Auricchio A, Wright JE, Pierce EA, Testa F, Mingozzi F, Bennicelli JL, Ying GS, Rossi S, Fulton A, Marshall KA, Banfi S, Chung DC, Morgan JI, Hauck B, Zelenia O, Zhu X, Raffini L, Coppieters F, De Baere E, Shindler KS, Volpe NJ, Surace EM, Acerra C, Lyubarsky A, Redmond TM, Stone E, Sun J, McDonnell JW, Leroy BP, Simonelli F, Bennett J. Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1597-605). Die verringerte Sehkraft wurde verbessert, Patienten mit korrigiertem RPE65-Gendefekt, die beim Laufen in einem verdunkelten Labyrinth sonst vor Türen und Wände stießen, konnten dieses plötzlich fehlerfrei durchqueren. Mittels vermehrungsunfähiger Vektorpartikel des Adeno-assoziierten Virus wurde das funktionelle RPE65-Gen auf Zellen der Augenhinterwand übertragen.

Nathalie Cartier und Patrick Aubourg (Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, Abel U, Dal-Cortivo L, Caccavelli L, Mahlaoui N, Kiermer V, Mittelstaedt D, Bellesme C, Lahlou N, Lefrère F, Blanche S, Audit M, Payen E, Leboulch P, l'Homme B, Bougnères P, Von Kalle C, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P. Science. 2009 Nov 6;326(5954):818-23) berichteten Mitte dieses Jahres von einem Aufhalten des Fortschreitens der angeborenen Erbkrankheit „Adreno-Leukodystrophie“. Bekannt war, dass diese neurodegenerative Krankheit durch eine allogene Blutstammzelltransplantation aufgehalten werden konnte, weil sich normal funktionierende Mikroglia- beziehungsweise Schwann-Zellen, die als Gerüst der Neuronen für ihre elektrische Isolation sorgen, aus den übertragenen Blutstammzellen im Gehirn differenzieren. Weil nicht immer ein geeigneter allogener Blutstammzellspender zur Verfügung steht und weil selbst bei einer allogenen Übertragung von Blutstammzellen von einem sogenannten „Mismatched unrelated Donor“ ein erhebliches Risiko besteht, wurde eine Gentherapie klinisch geprüft. Hierbei wurden autologe (von dem Empfänger selbst stammende), in einer Genfunktion fehlerhafte Blutstammzellen außerhalb des Körpers mittels lentiviraler Vektoren mit dem funktionellen

Gen versehen und auf den erkrankten Spender mittels Infusion rückübertragen. Nach 14 Monaten stabilisierte sich bei zwei Behandelten die Krankheit, was als Erfolg zu werten ist.

Weiterhin wurde eine β -Thalassämie von Leboulch et al. (http://www.pei.de/cdn_180/nn_154580/EN/infos-en/fachkreise-en/genther-fach-en/faq-genther-clin-trial-en/faq-genther-clin-trial-inhalt-en.html?nnn=true) durch Übertragung lentiviral korrigierter, autologer Blutstammzellen behandelt.

Spezielle Anforderungen an die klinische Prüfung von Gentherapeutika erläutern Schüle et al. in diesem Heft (Regulatory requirements for clinical trial and marketing authorisation application for gene therapy medicinal products). Drei Zulassungsanträge für Gentherapeutika wurden bisher bei der EMEA eingereicht, eine Zulassung steht noch aus.

Aufgrund der Komplexität und der technischen Besonderheiten der ATMP wurde schnell deutlich, dass es innerhalb der EU gut abgestimmter, auf diese besonderen Arzneimittel zugeschnittener Regeln bedurfte, die den zeitnahen Zugang der Patienten zu diesen innovativen Arzneimitteln ermöglichen. Deshalb verabschiedeten das Europäische Parlament und der Rat die sogenannte ATMP-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1394/2007), die spezifische Regeln für ATMP beinhaltet. Diese Verordnung ergänzt als *lex specialis* die in Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Bestimmungen sowie die Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die technischen Anforderungen, insbesondere Art und Umfang der für den Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Produkts erforderlichen Daten können jedoch sehr spezifisch sein. Um diesen geänderten Anforderungen gerecht zu werden, wurde Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG um die besonderen Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien im Hinblick auf die Zulassung ergänzt. In diesem Heft umreißen Montag-Lessing (Probleme der mikrobiellen Sicherheit bei Neuartigen Therapien. Die Quadratur des Kreises) und Blümel (Wichtige Aspekte der Virussicherheit bei Neuartigen Therapien) Aspekte der mikrobiellen Sicherheit und der Virussicherheit der ATMP.

Die ATMP Verordnung sieht auch „Incentives“, insbesondere für SME (Small and

Medium-Sized Enterprises) vor. Zu diesen Anreizen gehören unter anderem: Gebührenreduktion und/ oder Gebührenaufschub (bis zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung) für Verfahren der EMEA, administrative und prozedurale Hilfestellung bei Verfahren der EMEA sowie die Zertifizierung der Qualitäts- und nicht-klinischen Daten während der Produktentwicklung (Carr, The Small- and Medium-sized Enterprises Office (SME Office) at the European Medicines Agency). Das Paul-Ehrlich-Institut hat für die frühe Beratung zu Arzneimitteln für neuartige Therapien ein Innovationsbüro eröffnet.

Ein wichtiger Bestandteil der Vorschriften zu ATMP ist die Erfordernis, Nachuntersuchungen von Patienten vorzunehmen, die an klinischen Prüfungen mit ATMP teilnehmen. Ziel dieser Nachuntersuchungen ist es, Zeichen verzögerter Arzneimittelwirkungen aufzuspüren, die unerwünschten klinischen Folgen solcher Arzneimittelreaktionen zu verhindern beziehungsweise eine zeitnahe Behandlung zu garantieren sowie Informationen über die langfristige Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Behandlung zu erlangen (Klug et al., Regelungen zur Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung. Risikomanagement und Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien). Besonderheiten im Hinblick auf die „Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien“ werden von Schüßler-Lenz und Schneider in diesem Heft beschrieben. Bei den Patienten im Rahmen der Gentherapie direkt verabreichten Genfähren kommt die Besonderheit der möglichen Weitergabe an Dritte und dem damit unter Umständen verbundenen Risiko, das als „Environmental Risk“ bezeichnet wird, hinzu (Anliker et al., Environmental risk assessment for medicinal products containing genetically modified organisms).

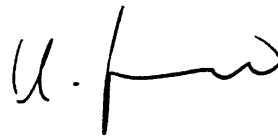
Schließlich erfasst das neue ATMP-Gesetzgebung auch Stammzellen und Stammzelltherapien. Hier ist als neue Entwicklung insbesondere hervorzuheben, dass sich das in Europa sehr unterschiedlich bewertete ethische Problem mit humanen embryonalen Stammzellen möglicherweise nach der Entdeckung sogenannter induzierter pluripotenter Stammzellen (ips-Zellen) erledigen könnte (Virt, Bioethische und sozi-

alethische Probleme bei der Verwendung von Geweben aus humanen embryonalen Stammzellen sowie der Aufbewahrung von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut durch private Firmen zum autologen Gebrauch. Ethische Überlegungen anlässlich der Verordnung (EG) Nr.1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien). Ips-Zellen besitzen viele Eigenschaften humaner embryonaler Stammzellen. Sie werden aber nicht aus embryonalen Zellen präpariert, sondern können aus Geweben von Spendern gewonnen werden. Sie stellen damit vermutlich einen wichtigen Meilenstein bei der Entwicklung von Stammzelltherapien zur Substitution ausgefallener körpereigener Zellen, zum Beispiel bei Erkrankungen wie Diabetes, dar.

Ihre



Klaus Cichutek



Ulrich Granzer

Korrespondenzadresse

Professor Dr. Klaus Cichutek
Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Straße 51-59,
63225 Langen,
E-Mail: cickl@pei.de

Dr. Ulrich Granzer
Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs,
Schedestr. 9, 53113 Bonn,
E-Mail: info@dgra.de

Kein Schmerzmittel vor sportlichen Höchstleistungen

Fast zwei Drittel der Läufer beim diesjährigen Bonn-Marathon hatten vor dem Start Schmerzmittel eingenommen, meistens aus pharmakologischer Sicht falsche Präparate oder falsche Dosen. Das ergab eine Umfrage unter 1.000 Marathoni. Die Forscher warnen Sportler eindringlich vor solchem Leichtsin: Studien zeigen, dass die Wirkstoffe die durch sportliche Anstrengung ohnehin verursachten Belastungen für Magen-Darm-Trakt, Niere und Kreislauf verstärken. Die Spezialisten raten dazu, wenn überhaupt, erst nach der sportlichen Aktivität Schmerzmittel einzunehmen und mit bestehenden Schmerzen gar nicht erst zu starten.

Das unnötige Trinken großer Mengen Mineralwasser während des Laufens erhöht außerdem die Gefährdung des Herz-Kreislauf-Systems. Weniger Wasser mit mehr Kochsalz (1g/l) wäre besser als Magnesiumtabletten in (normalem) Mineralwasser, da diese das Auftreten von Durchfällen begünstigen, ohne Krämpfe sicher zu verhindern.

Quelle:

Deutsche Gesellschaft zum Studium
des Schmerzes e.V. (DGSS),
www.dgss.org