

Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:822–830  
DOI 10.1007/s00103-011-1304-3  
Online publiziert: 28. Juni 2011  
© Springer-Verlag 2011

**M. Reiss<sup>1</sup> · I.C. Büttel<sup>2</sup> · C.K. Schneider<sup>3,4,5</sup>**

<sup>1</sup> Referat L1, Leitungsassistent, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen

<sup>2</sup> Fachgebiet EU-Kooperation biomedizinische Arzneimittel, Abteilung EU-Kooperation/Mikrobiologie, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen

<sup>3</sup> Abteilung EU-Kooperation/Mikrobiologie, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen

<sup>4</sup> Twincore Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

<sup>5</sup> Vorsitzender des Ausschusses für Neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products, CHMP), EMA, London

# Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien (CAT)

## Fallstricke auf dem Weg vom Konzept zur medizinischen Anwendung neuartiger Therapien

Bei neuartigen Therapien, sogenannten Advanced Therapy Medicinal Products oder kurz ATMP, handelt es sich um hoch innovative und komplexe Arzneimittel, die sowohl den technischen als auch den wissenschaftlichen Fortschritt unserer Zeit reflektieren. Neue Errungenschaften, vor allen Dingen auf dem Gebiet der Zell- und Molekularbiotechnologie, führten in den letzten Jahrzehnten zu einer Vielzahl zukunftsweisender Therapieansätze, in die viele Patienten und auch Ärzte große Hoffnungen setzen. Die Klasse der neuartigen Therapien umfasst die Gruppe der Genterapeutika, somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte, sogenannte Tissue-engineered Products (TEP). Besonders bei der Behandlung von bislang unheilbaren Erkrankungen könnten neuartige Therapien eine vielversprechende Option darstellen. So wurde in der Vergangenheit mehrfach über eine erfolgreiche und lang anhaltende Behandlung diverser schwerer Immunstö-

rungen mit Genterapeutika berichtet [1, 2, 3, 4], wie zum Beispiel kürzlich die Behandlung von Patienten, die an der seltenen Immunkrankheit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) leiden, mit gentechnisch veränderten Stammzellen. Die Patienten zeigten bis zu vier Jahre nach dem Eingriff keine Krankheitszeichen mehr [3]. Ebenso hat im vergangenen Jahr die Genterapie einer angeborenen Immunschwäche aufgrund von Adenosindeaminase-Mangel für Aufmerksamkeit gesorgt [4]. In einem anderen Beispiel handelt es sich zwar nicht um eine Genterapie nach der aktuellen Definition (wie gelegentlich fälschlicherweise in der Presse zu lesen), aber um einen weiteren innovativen Therapieansatz, der zeigt, dass Eingriffe in das Gen-Repertoire von Zellen hohes Potenzial besitzen. Dies ist die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Behandlung der HIV-Erkrankung [5]. Das Transplant eines ausgewählten Spenders, das eine Deletionsvariante des CCR5-Gens aufwies, verlieh dem Patien-

ten durch eben diesen Polymorphismus eine natürliche Abwehrkraft gegen HIV. Andererseits geraten ATMP aber auch oft in den Brennpunkt der negativen Berichterstattung. So wurde beispielsweise über das Auftreten von Leukämien [2, 6] und auch von Todesfällen nach Genterapien berichtet [7].

Mit der Ende 2008 in Kraft getretenen Europäischen Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien wurde ein konsolidierter regulatorischer Rahmen geschaffen, der sich den besonderen Anforderungen dieser komplexen Arzneimittelgruppe stellt und in dem der 2009 neu gegründete Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) in London eine zentrale Rolle spielt [8, 9]. Der CAT besteht aus europäischen Experten auf dem Gebiet der ATMP, die die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ATMP bewerten und wissen-

schaftliche Entwicklungen auf dem Gebiet verfolgen. Der Ausschuss ist federführend zuständig für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von ATMP im zentralisierten Zulassungsverfahren und empfiehlt dem Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) dementsprechend die Zulassung oder Ablehnung neuer ATMP-Zulassungsanträge. Dadurch gewährleistet der CAT als wissenschaftlich unabhängiges Fachgremium ein hohes Niveau der Zulassungsentscheidungen. Darüber hinaus erstellt der CAT die wissenschaftliche Empfehlung zur Einstufung als neuartige Therapie im Rahmen des Klassifizierungsverfahrens sowie die wissenschaftliche Bewertung der Herstellung und nichtklinischen Daten während der Zertifizierung, einem neuen Verfahren für kleine und mittlere Unternehmen (Small and Medium Sized Enterprises, SME), das in einem anderen Beitrag in diesem Schwerpunktthema diskutiert wird.

Während der vergangenen zwei Jahre hat sich gezeigt, dass für einige ATMP eventuell neue Entwicklungs- und wissenschaftliche Bewertungswege diskutiert werden müssen. Hier ist aber zu betonen, dass es nicht die Intention ist, unterschiedliche Anforderungs- und wissenschaftliche Bewertungsstandards zu schaffen. Vielmehr gilt es, die für traditionelle Therapeutika gängigen Standards an die speziellen Bedürfnisse und Schwierigkeiten bei ATMP anzupassen – solche Standards wurden für konventionelle Arzneimittel entwickelt und können nicht immer sinnvoll auf ATMP angewendet werden. Neben den Schwierigkeiten bei der Entwicklung von ATMP durch SME, Universitäten und Krankenhäuser, denen es oftmals an finanziellen Mitteln und auch regulatorischer Erfahrung mangelt, zeigt der vorliegende Beitrag kurze Momentaufnahmen von Herausforderungen, die während der Entwicklung und Bewertung neuartiger Therapien in Diskussionen im CAT beobachtet wurden.

Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:822–830 DOI 10.1007/s00103-011-1304-3  
© Springer-Verlag 2011

M. Reiss · I.C. Büttel · C.K. Schneider

### Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien (CAT). Fallstricke auf dem Weg vom Konzept zur medizinischen Anwendung neuartiger Therapien

#### Zusammenfassung

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) sind hoch innovative und komplexe Arzneimittel. Sie umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Mit der Ende 2008 in Kraft getretenen Europäischen Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien wurde ein konsolidierter regulatorischer Rahmen geschaffen, in dem der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine zentrale Rolle spielt. Der vorliegende Beitrag diskutiert Fallstricke und Herausforderungen, die der CAT in seinen Diskussionen in diver-

sen Verfahren beobachtet. Nicht selten werden ATMP von kleinen und mittelständigen Unternehmen (KMU) entwickelt, die sich auch nicht-wissenschaftlichen Herausforderungen ausgesetzt sehen. Der CAT will den Herausforderungen auf wissenschaftlicher und regulatorischer Ebene durch sein aktuelles Arbeitsprogramm 2010 bis 2015 begegnen.

#### Schlüsselwörter

Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) · Neuartige Therapien · Kleine und mittlere Unternehmen (KMU) · Nutzen-Risiko-Bewertung · Medizinische Anwendung

### Report from the Committee for Advanced Therapies (CAT). Pitfalls on the way from concept to medical treatment with advanced therapy medicinal products

#### Abstract

Advanced therapy medicinal products (ATMP) are highly innovative and complex medicines. They comprise gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products, and tissue-engineered products (TEP). With the European Regulation on ATMP that came into force in 2008, a consolidated regulatory framework was created, where the Committee for Advanced Therapies (CAT) at the European Medicines Agency (EMA) plays a central role. This article discusses pitfalls and challenges that the CAT has experienced in its discussions of various procedures. Often

ATMPs are developed by small and medium-sized enterprises (SME) which also face non-scientific challenges. The CAT wishes to meet these challenges on a scientific and regulatory level during its 2010–2015 work program.

#### Keywords

Committee for Advanced Therapies (CAT) · Advanced therapy medicinal products (ATMP) · Small and medium-sized enterprises (SME) · Benefit–risk assessment · Medicinal application

## Wissenschaftliche Fallstricke und Herausforderungen

### Herausforderungen bei somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten („Tissue-engineered Products“, TEP)

Per definitionem handelt es sich bei einem somatischen Zelltherapeutikum um ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist [10]:

„a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselbe(n) Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.“

Ein „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ hingegen ist als ein Produkt definiert (Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, siehe [5]),

– das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und

– dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindesubstanzen.

Produkte, die ausschließlich nicht lebensfähige menschliche oder tierische Zellen und/oder Gewebe enthalten oder

aus solchen bestehen und die keine lebensfähigen Zellen oder Gewebe enthalten und nicht hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, fallen nicht unter diese Begriffsbestimmung.“

Beide Produktgruppen neuartiger Therapien, deren Grenzen oft fließend ineinander übergehen, können unter dem Überbegriff „zellbasierende Arzneimittel“ zusammengefasst werden – in der Tat sehen manche Wissenschaftler „Tissue-engineered Products“ als eine Untergruppe der somatischen Zelltherapie an. Falls ein Arzneimittel die Anforderungen beider Definitionen erfüllt, wird es als TEP eingestuft. Zellbasierende Arzneimittel unterscheiden sich von traditionellen Therapeutika vor allen Dingen durch ihre enorme Komplexität als lebende Systeme und die damit verbundenen Herausforderungen bei ihrer Charakterisierung und der Erforschung ihres genauen Wirkungsmechanismus. Bereits komplexe biotechnologische Moleküle wie monoklonale Antikörper stellen eine Herausforderung für Regulatoren und Entwickler dar, allerdings übertreffen zellbasierende Arzneimittel diese noch um ein Vielfaches – und dies nicht nur aufgrund der Größenverhältnisse.

Eine Zelle ist mit einer Vielzahl von Oberflächenmolekülen und Rezeptoren ausgestattet, die maßgeblich ihr Verhalten *in vivo*, aber auch *in vitro* beeinflussen. Die Signaltransduktionswege sind so vielschichtig und kompliziert, dass sie oft kaum vorhersehbar, ja teilweise bis dato nur unzureichend erforscht sind. Zellen sind keine starren Strukturen, sondern äußerst fragil, und sie können sich außerhalb der physiologischen Umgebung verändern: So verändern sich Zellkulturen beispielsweise mit zunehmender Kultivierungszeit. Anfangs homogene Zellpopulationen können zunehmend heterogen werden, da die Anzuchtbedingungen *in vitro* kaum jemals die Bedingungen innerhalb des menschlichen Organismus exakt widerspiegeln können. Subtypen in der Zellkultur können im Kulturprozess einen Wachstumsvorteil erhalten und werden dann in höherer Anzahl repräsentiert. Derartige Veränderungen können auch zu einer Entdifferenzierung der Zellen führen, die dann nicht länger

den gewünschten Phänotypen entsprechen und eine veränderte Funktionalität des Produkts zur Folge haben (unter anderem ebenfalls während einer längeren Zellkultivierung). Dadurch verliert oder verändert das Arzneimittel unter Umständen seine klinische Funktion. Nach Anwendung zellbasierter Arzneimittel am Menschen ist es möglich, dass Zellen zu Organen wandern, die nicht ihr eigentliches Zielgebiet darstellen („Biodistribution“). Ein derartiges Migrationsverhalten kann auch durch die vorgenannten Veränderungen im zellulären Phänotyp während der Manipulation beeinflusst werden. Für die Arzneimittelzulassung bedeutet das, dass diese Besonderheiten einer hinreichenden Charakterisierung bedürfen und unter Umständen spezielle Studien erforderlich sind, um potenzielle Veränderungen erkennen zu können. In diesem Zusammenhang muss allerdings berücksichtigt werden, dass – selbst nach aktuellstem Stand der Wissenschaft und Technik – oft nur begrenzt Methoden zur Verfügung stehen, um potenzielle Veränderungen ausreichend zu detektieren und zu definieren.

Für die präklinische Bewertung dieser Arzneimittel gilt das Prinzip, das in der ICH-Richtlinie S6 [11] durch die „Internationale Konferenz für die Vereinheitlichung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) veröffentlicht wurde. Diese Richtlinie schreibt vor, dass biotechnologische Arzneimittel (zu denen ATMP gehören) nur in einer „relevanten Spezies“ zu prüfen sind, das heißt in einer Spezies, in der das Prüfmaterial aufgrund der Expression des ihm entsprechenden Rezeptors pharmakologisch aktiv ist. Bei Zellen ist dies im Plural zu verstehen („Rezeptoren“), und aufgrund der vorgenannten Überlegungen muss die gesamte Mikroumgebung betrachtet werden. Diese schließt sämtliche Strukturen ein, die in Interaktion mit dem zellbasierten Arzneimittel treten. Somit ist im Grunde die einzige für die Untersuchung relevante Spezies der Mensch selbst, da für jedes Tiermodell Einschränkungen zu erwarten sind.

So können menschliche adulte Stammzellen exponentiell wachsen und sich auch zu verschiedenen Phänotypen differenzieren (zum Beispiel bei mesenchymalen Stammzellen zu einem adipogenen, chondrogenen, myogenen, neurogenen oder auch osteogenen Phänotyp), was jeweils von der entsprechenden Mikro Umgebung abhängt. Die hier zu erwartende Toxikologie, die auch präklinisch zu prüfen ist, muss an zwei Eckpunkten festgemacht werden: vom Verhalten der Zellen im gewünschten Zielgebiet (zum Beispiel Entdifferenzierung/falsche Differenzierung und damit mangelnde oder sogar „falsche“ Funktion) und ihrem Verhalten an den von diesem entfernten Stellen (zum Beispiel nach einer unerwünschten Migration).

Wie bereits erwähnt reagieren Zellen speziesabhängig. Werden also menschliche Zellen Tieren, zum Beispiel Mäusen, injiziert, so würden sich möglicherweise kaum oder keine Wirkungen zeigen, da eventuell keine relevanten Interaktionen zwischen diesen Zellen und dem murinen Gewebe stattfinden. Ein weiteres mögliches Problem, das übrigens auch bei Gentherapeutika relevant ist, ist das Auftreten einer unerwünschten Immunantwort des Tieres gegen das Zellprodukt. Sein Immunsystem erkennt die menschlichen Zellen nach einer gewissen Zeit zwangsläufig als fremd und greift diese an. Dies kann im Tiermodell einerseits zu immuntoxischen Wirkungen führen, die bei Patienten in einem autologen Ansatz in dieser Form nicht – oder zumindest nur im geringeren Maße – auftreten würden. Andererseits kann es auch zu einer schnellen Eliminierung der therapeutischen Zellen kommen. Es könnten somit unerwünschte Nebenwirkungen unentdeckt bleiben, die während der Behandlung von Patienten auftreten könnten.

Diese Überlegungen sollen jedoch nicht zu dem Schluss führen, dass Tierstudien sinnlos und daher unnötig sind. Sie müssen vielmehr so konzipiert sein, dass diese Einschränkungen entsprechend berücksichtigt beziehungsweise umgangen werden. Die Wahl des Modells wird vom jeweiligen Fall bestimmt: So können für manche Fragestellungen zum Beispiel immuninkompetente Tiere

wie SCID-Mäuse verwendet werden. Diese Mäuse würden gegen das zellbasierte Produkt keine Immunantwort aufbauen, sodass das tatsächliche Produkt einschließlich eventueller Verunreinigungen usw. getestet werden würde. Allerdings wäre in diesem Ansatz die Relevanz der gewonnenen toxikologischen Daten unklar, da die Strukturen der humanen Zellen sehr wahrscheinlich nicht mit der zellulären Umgebung im Tiermodell interagieren. Diese Problematik könnte zumindest eingeschränkt in humanisierten SCID-Mäusen umgangen werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung eines homologen Tiermodells, das heißt, beispielsweise adulter Mausstammzellen in der Maus, die dem am Menschen anzuwendenden zellbasierten Arzneimittel ähneln. Ein Vorteil bei diesem Vorgehen ist es, dass alle Oberflächenmoleküle der Mauszellen im murinen Organismus ebenso funktionell sind wie die des eigentlichen Arzneimittels im menschlichen Organismus. Dieses Prinzip wird gerade für die Wirksamkeitsprüfung („Proof of Concept“) oder auch, eingeschränkt, für die Toxizitätsprüfung als interessante Alternative empfohlen. Allerdings gilt hier zu berücksichtigen, dass nicht das eigentliche Arzneimittel getestet wird, sodass zum Beispiel Daten zur Verträglichkeit von Verunreinigungen etc. kaum erhoben werden können. Jedes Modell hat daher seine Limitationen, und das geeignete Modell muss fallbezogen ausgewählt werden.

Vor Beginn der präklinischen Prüfungen wäre daher ein Beratungsgespräch mit der Zulassungsbehörde zu empfehlen. Interessant wird sicherlich die anstehende Diskussion zu einem risikobasierten Ansatz: Wie definiert man Risiko, welches Risiko geht von einem Produkt aus, und benötigt man eventuell zusätzliche Daten – oder kann unter Umständen auf Daten verzichtet werden? Dieser risikobasierte Ansatz findet sich in Richtlinie 2009/120/EG, Ref. 10: „Aufgrund der Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien kann eine risikobasierte Vorgehensweise gewählt werden, um den Umfang der qualitätsbezogenen, nichtklinischen und klinischen Daten im Zulassungsantrag (...) zu bestimmen.“ Der Ausschuss für neuartige Therapien arbei-

tet gegenwärtig an einem wissenschaftlichen Leitfaden zu diesem Thema [12].

Die Anwendung genetisch veränderter zytotoxischer T-Zellen, zum Beispiel solcher, die zur Behandlung von Tumoren mit einem tumorspezifischen T-Zell-Rezeptor (TCR) transfiziert werden, ist ein weiteres Beispiel, das die Problematik der Relevanz „gängiger“ präklinischer Toxikologiestudien verdeutlicht. Die Idee hierbei ist, die Immunantwort des Patienten durch die Verabreichung der TCR-transfizierten Zellen gegen den Tumor zu stimulieren, um diesen zu vernichten. Zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen sind von Natur aus hochpotente „Killer“, deren potenzielle Toxizität bereits vor der ersten klinischen Prüfung am Menschen (first-in-man) überprüft werden müsste. Bei T-Zellen handelt es sich wiederum um komplexe Zellen mit mehreren tausend aktiven Genen, die zum Beispiel für den T-Zell-Rezeptor, für Zytokine, Chemokine sowie für die entsprechenden Rezeptoren und viele andere kodieren. Die Interaktion dieser Strukturen mit anderen Zellen (zum Beispiel mit Tumorzellen) ist hochgradig komplex, und die T-Zellen erkennen „ihr“ Antigen nur im Kontext der Antigenpräsentation über die entsprechenden MHC (Major-Histocompatibility-Complex)-Moleküle auf der Oberfläche der Tumorzelle des Patienten. Weiterhin ist ein zweites aktivierendes Signal („Ko-Stimulation“) erforderlich. Das Abtöten der Tumorzellen, das heißt, die Wirksamkeit des Therapeutikums, kann auf relativ einfache Weise präklinisch überprüft werden. Hierzu werden MHC-transgenen Mäusen menschliche Tumorzellen transplantiert, sodass in diesem Tiermodell das Tumorantigen präsentiert wird. Hinsichtlich der Toxikologie haben solche Modelle jedoch ihre Grenzen. Eine Besonderheit des T-Zell-Rezeptors ist das „degenerierte“ Erkennen von Antigenen, das heißt, er erkennt nicht nur das entsprechende Antigenpeptid, sondern auch nah verwandte Peptide mit Sequenzhomologie [13, 14]. Diese Kreuzreaktivität der T-Zellen kann unter Umständen dazu führen, dass andere Gewebe des Patienten angegriffen werden. Sie stellt toxikologisch das Hauptproblem dar: Gewebestrukturen, die (auf Peptidebene) dem/den Tumor-Antigen(en) struktu-

rell ähneln, werden durch die T-Zellen attackiert, was beispielsweise zu Autoimmunreaktionen und/oder Gewebeerstörungen führen kann. Dieses Phänomen kann im Tiermodell kaum studiert werden, da die kreuzreagierenden Peptide artenspezifisch sind. Umgekehrt lassen sich toxikologische Befunde im transgenen Tiermodell (zum Beispiel Lebertoxizität) nicht unbedingt auf den Menschen übertragen, das heißt, aus ihnen kann nicht geschlossen werden, dass das T-Zell-Präparat auch beim Menschen lebertoxisch wirken würde. Eine fehlende Lebertoxizität in der Maus würde aber wiederum auch nicht bedeuten, dass das Arzneimittel zum Beispiel in diesem Punkt für den Menschen sicher ist. Daher muss das Augenmerk auf weitere potenzielle Lösungsansätze gelenkt werden, die aussagekräftig sein könnten, beispielsweise auf die Suche nach Ähnlichkeiten in der Peptidsequenz in humanen Proteinsequenzdatenbanken. In einem solchen Fall müsste man das Präparat am Menschen initial eventuell mit einer sehr geringen Dosis testen. Zur Erhebung spezifischerer klinischer Sicherheitsdaten müssten dann gegebenenfalls zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen (zum Beispiel spezifische Sicherheitsendpunkte), basierend auf theoretischen Überlegungen oder Ergebnissen aus den genannten Datenbankrecherchen, angewandt werden. Unterstützende Informationen könnten ebenfalls aus der Literatur stammen, wie beispielsweise Daten zu den Folgen eines Gen-Knockouts auf bestimmte kreuzreaktive Strukturen. Solche Limitierungen gibt es vielfach bei der Entwicklung von ATMPs, der frühe Dialog mit den Zulassungsbehörden ist daher sicherlich von Nutzen.

Biotechnologisch bearbeitete Gewebezubereitungen (TEP) werden für die strukturelle Reparatur vielfältiger Gewebedefekte zum Beispiel von Blutgefäßen, Lebergewebe, Knorpel oder Knochen eingesetzt. Eine spezielle Herausforderung bei dieser Arzneimittelgruppe ist, dass sie diese Funktion auch tatsächlich am gewünschten Ort erfüllen. Darüber hinaus sollte ihre Wirksamkeit nach der Implantation exakt bestimmbar sein. Die Gewebezubereitungen sollten aus Sicht der Zulassung möglichst konsistent hergestellt werden. Die Einhaltung dieser

Forderung gestaltet sich allerdings in der Praxis aufgrund der meist geringen Zellanzahl und der begrenzten Haltbarkeit der Zellen schwierig: Das Produkt muss für gewöhnlich kurz nach seiner endgültigen Formulierung direkt am Patienten angewendet werden. Daher liegt der Fokus der Qualitätsprüfung/Qualitätssicherung weniger auf der Testung einzelner Chargen (was hier die individuelle Zubereitung für den Patienten bedeuten würde), sondern vielmehr auf der Validierung und Kontrolle des Herstellungsprozesses, das heißt, in der Demonstration, dass der Herstellungsprozess für jeden Patienten ein vergleichbares Produkt ergibt und somit reproduzierbar ist. Es ist leicht nachvollziehbar, dass eine solche Validierung – allein schon wegen der Unterschiedlichkeit des Ausgangsmaterials (zum Beispiel Knochenmark) – kein leichter Prozess ist: Es gilt, die Frage zu beantworten, welche Prozessparameter definierbar und standardisierbar sind und ob beobachtete Veränderungen auf einen ungenau definierten Herstellungsprozess oder auf nicht zu verhindernde Variabilitäten des Ausgangsmaterials zurückzuführen sind. Letzteres wäre dem Hersteller kaum zur Last zu legen, müsste aber bei der Zulassung berücksichtigt werden. Der Ausschuss für neuartige Therapien verfügt daher über Experten, die sich zum Beispiel mit der klinischen Anwendung von Knochenmark hervorragend auskennen und daher einschätzen können, was realistischere erwartet werden kann.

Weiterhin führte die Anwendung zellbasierender Therapeutika zu einer „Renaissance“ der Bedeutung der mikrobiellen Sicherheit [15]. Dieser Aspekt kann bei intravenös zu applizierenden Produkten mittlerweile gut kontrolliert werden. Bei chirurgischen Eingriffen mit einer anschließenden In-vitro-Kultivierung von Zellen kann es jedoch zu bakteriellen Verunreinigungen und nach ihrer Anwendung folglich zu klinisch relevanten Infektionen (bis hin zur Sepsis) kommen. Eine Behandlung mit beispielsweise Hitze, Gas oder Röntgenstrahlen zur Sterilisation kommt bei zellbasierenden Therapeutika nicht infrage, da diese Verfahren die Zellen zerstören. Auch sind keine Filtrationen (zum Beispiel mit

0,2 µm Filtern) möglich, da sie die Zellen aus dem Präparat entfernen würden. Etablierte Verfahren zur Sterilitätstestung, wie zum Beispiel eine 14-tägige Inkubation mit anschließender Prüfung auf Trübungen, sind bei zellbasierenden Therapeutika nicht anwendbar: Weder ist die Messung einer „Trübung“ in diesem Zusammenhang sinnvoll (Zellsuspensionen sind von Natur aus trübe), noch ist eine Wartezeit von 14 Tagen aufgrund ihrer begrenzten Haltbarkeit möglich. In diesem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass die Verwendung hochreiner Substanzen in den Zellkulturmedien gefordert wird. Die Zugabe von Antibiotika während der Zellanzucht in der Kultur wird aus mikrobiologischer Sicht als problematisch betrachtet: Der Zusatz von Antibiotika kann in keinem Fall alle denkbaren Kontaminanten eliminieren, sondern deren Wachstum gegebenenfalls lediglich inhibieren. Eine solche Kontamination würde in darauffolgenden mikrobiologischen Tests nicht erkannt werden (wenn die Keimzahl unter der Nachweisgrenze liegt), sie könnte aber nach Anwendung der Zellen am Patienten zu schweren Infektionen führen (Maskierung einer Kontamination). Da die Sterilität der Produkte von hoher klinischer Signifikanz ist, müssen alternative Ansätze in Kooperation mit den Experten des CAT diskutiert und entwickelt werden.

Für eine erfolgreiche somatische Zell- und TEP-Therapie ist es in den meisten Fällen erforderlich, dass die Produkte einen lang andauernden klinischen Effekt zeigen/induzieren: So kann zum Beispiel die Differenzierung der Zellen in einem TEP in die gewünschte Gewebeart (also der Vorgang der Gewebereparatur) eine lange Zeit in Anspruch nehmen – bei Knorpel beispielsweise mehrere Jahre. Dieser Herausforderung, den langfristigen Nutzen zellbasierender Therapeutika zu belegen, stellte sich die ATMP-Verordnung mit der Erfassung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von neuartigen Therapien im Rahmen des Risikomanagementsystems. Diese Möglichkeit basiert auf Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 [8], die festhält, dass der Antragsteller in seinem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für neuartige Thera-

prien gegebenenfalls ausführlich die Maßnahmen zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit aufführt und nach der Zulassung gewährleistet. Hierdurch ergibt sich die Chance, bei bereits bestehender Evidenz zum Nutzen-Risiko-Profil schon vor Demonstration eines Langzeitnutzens die Zulassung auszusprechen. Die Definition geeigneter Endpunkte zur Messung des langfristigen Nutzens gestaltet sich allerdings oft schwierig. Hier müssen zukünftig angemessene Strategien erarbeitet werden. Dabei muss an dem Prinzip festgehalten werden, dass zulassungsfähige Arzneimittel eine durchgehend konstante hohe Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit aufweisen.

### Herausforderungen bei Gentherapeutika

„Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.“

Bei Gentherapeutika wird die therapeutische Wirksamkeit oft über eine rekombinante Nukleinsäuresequenz vermittelt, die meist mittels einer „Genfahre“ (Vektor, oft auch sehr anschaulich „Gentaxi“ genannt) in den Patienten eingebracht wird. Es kann sich dabei um virale Vektoren handeln, zum Beispiel um adenovirale [16] oder lentivirale [17] Vektoren, die die Fähigkeit besitzen, sich in Zellen einzuschleusen und das Erbgut in der Wirtszelle um ihr eigenes zu ergänzen. Ein Gentherapeutikum besteht also streng genommen aus zwei Bestand-

teilen: der Genfahre, sprich dem Vektor, und der Nukleinsäuresequenz, die für das therapeutische Protein kodiert, das nach der Verabreichung des Therapeutikums exprimiert werden soll. Gentherapeutika sind daher komplexer als andere klassische biotechnologische Arzneimittel, denn es gilt, nicht nur die Folgen der Proteinexpression, sondern auch den Vektor als Bestandteil des Arzneimittels zu bewerten. Letzterer kann selbst zu pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen führen, zum Beispiel für den Menschen immunogen sein. Daher müssen vektorbezogene Ereignisse von solchen unterschieden werden, die aus der Expression des übertragenen Gens resultieren.

Ein praktisches Problem bei der Gentherapie ist das Bestreben, die gewünschte Wirkung nur an einem Ort beziehungsweise nur in den Regionen des Körpers gezielt zu entfalten, die vom Gendefekt betroffen sind. So kann es bei Gentherapeutika, die einen organ- oder gewebespezifischen Gendefekt mit multiplem Auftreten (zum Beispiel in der Haut, dem Muskel oder dem Knochen) reparieren sollen, schwierig werden, erstens das Gen an die korrekte Stelle im Körper einzuschleusen, zweitens die gewünschte Verteilung im betreffenden Organ vor Ort zu gewährleisten und drittens im Gegenzug hierzu eine systemische Exposition nach Möglichkeit zu vermeiden. Daher ist es oftmals erforderlich, das Gentherapeutikum an mehreren Stellen des Körpers gleichzeitig zu verabreichen. Hier muss die Sicherheit und Verträglichkeit mehrerer Dutzend lokaler Injektionen berücksichtigt werden. Die zur Applikation verwendeten mechanischen Geräte beeinflussen die Verträglichkeit, und neben ethischen Herausforderungen können solche Besonderheiten der lokalen Verabreichung auch methodische Probleme darstellen. Eine Verblindung entsprechender klinischer Studien ist schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, denn eine multilokuläre Injektion von Placebo ist medizinisch oft nicht vertretbar. Eine fehlende Verblindung kann klinische Ergebnisse verzerren (sogenannter Bias), vor allem wenn Messgrößen zur Lebensqualität als subjektive Parameter mit einfließen. Es wäre daher von gro-

ßem Vorteil, Genfahren so zu gestalten, dass sie die transportierte Nukleinsäure gezielt in den gewünschten Zellen beziehungsweise Zelltypen einbringen. Dies ist nun unlängst bei lentiviralen Vektoren durch eine Veränderung der Hüllproteine auf der viralen Oberfläche gelungen [18]. Mithilfe dieser Hüllproteine erkennen die Viren die Zellen und können in diese eindringen. Die biotechnologisch veränderten Genfahren erhalten sozusagen einen Adresscode, der es ihnen ermöglicht, bestimmte Zellen gezielt anzusteuern und den therapeutischen Effekt dort zu vermitteln.

In der Frühphase klinischer Gentherapiestudien ist es unter Umständen sogar notwendig, dass der Patient selbst als Kontrollperson fungiert, um den Nachweis des Wirkungsprinzips („Proof-of-Principle“) zu erbringen. Dies könnte zum Beispiel dann der Fall sein, wenn nach der Behandlung mit einem deutlichen Abklingen offensichtlicher klinischer Symptome gerechnet werden kann. Normalerweise ist allerdings bei Zulassungsstudien eine Kontrollgruppe erforderlich, die es erlaubt, die gentherapeutische Maßnahme mit dem jeweiligen Therapiestandard zu vergleichen. In diese Kontrollgruppe könnten beispielsweise bei Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung Personen eingeschlossen sein, die mit einer speziellen Diät behandelt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass es bis dato für viele Krankheiten, die für eine Gentherapie infrage kämen, noch keine zugelassenen Arzneimittel gibt, hier also noch keine validen klinischen Endpunkte definiert werden konnten. Es gilt in diesen Fällen zu klären, ob eventuell historische Daten zum Vergleich beziehungsweise auch hier Veränderungen im klinischen Verlauf des Patienten vor und nach der Gentherapie zum Nachweis ihrer Wirksamkeit herangezogen werden können. Dies sollte im Vorfeld mit den Zulassungsbehörden diskutiert werden.

Ein wichtiger Aspekt bei der Gentherapie ist es, eine stabile Genexpression und damit eine langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels zu erzielen. Ein lang andauernder therapeutischer Effekt wurde in einigen Studien bereits erreicht: Zum Beispiel war der therapeutische Effekt einer Behandlung der X-Chromo-

som-gebundenen schweren kombinierten Immundefizienz (Severe Combined Immunodeficiency, X-SCID) mit gentechnisch veränderten Knochenmarkzellen nach neun Jahren immer noch gegeben [2]. Jedoch wurde auch ein zentrales Problem von Gentherapeutika deutlich, die Möglichkeit einer Insertionsmutagenese. Bei der Gentherapie kann es zu einer Integration der Fremd-DNA in das Genom des Patienten kommen. Diese Integration kann folgenlos bleiben, findet sie jedoch in den Regionen eines Tumorsuppressor- oder Protoonkogens statt, kann dies Krebskrankungen (zum Beispiel Leukämien) auslösen. Um derartige unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden, müssen die Vektoren noch weiter optimiert werden, sodass eine Integration entweder gänzlich vermieden oder diese gezielt in bestimmte unproblematische Regionen gelenkt wird.

Die obige Diskussion zeigt, wie viel Potenzial neuartige Therapien in sich tragen. Sie zeigt aber auch, dass die Risiken, die mit diesen Behandlungen einhergehen, noch näher definiert und weiter minimiert werden müssen.

### Weitere Fallstricke und Herausforderungen

Nicht selten werden ATMP von SMEs entwickelt und zur Zulassung eingereicht. Die Europäische Kommission definiert SME als Unternehmen mit weniger als 250 Beschäftigten, einem Umsatzvolumen bis 50 Millionen Euro und einer Bilanzsumme von höchstens 43 Millionen Euro [19]. SME weisen im Vergleich zu großen Unternehmen Besonderheiten auf, die die Entwicklung der Arzneimittel, den Zulassungsprozess und die späteren Vermarktungsmöglichkeiten beeinflussen. Dass SME generell eine differenzierte zu betrachtende Unternehmensklasse sind, wird durch viele Sonderregelungen deutlich. Auf nationaler Ebene existieren zahlreiche Förder- und Beratungsangebote für SME (zu recherchieren unter anderem über die Förderdatenbank des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie), und die Europäische Kommission betreibt ein eigenes Mittelstandsportal [20], nicht zuletzt basierend auf dem „Small Business

Act“ der EU. Mittelständische Unternehmen sind, ökonomisch gesehen, ein wichtiger Bestandteil der europäischen Wirtschaft. Die „Think-Small-First“-Politik der Europäischen Kommission hat daher klare Ziele definiert, um SME zu stärken und ihre typischen Schwierigkeiten auszugleichen [21]. Bezogen auf den Pharmasektor findet sich auch bei der EMA als europäischer Behörde eine spezifisch für SME gegründete Organisationseinheit [22], die sich über die Verordnung Nr. 2049/2005 legitimiert [23]. Da SME insbesondere in den CAT-relevanten Bereichen häufig Antragsteller sind, sollen im Folgenden diesbezügliche Spezifika und deren Auswirkungen kurz beleuchtet werden.

### Finanzierung

SME haben einen erschwerten Zugang zu Fremdkapital. Dies resultiert insbesondere daraus, dass für die Kapitalgeber oft keine großen Haftungsmassen vorhanden sind und das Kapitalausfallrisiko in der Regel höher ist als bei Großunternehmen. Nicht selten sind SME in hochinnovativen Nischen aktiv, wie eben in der Entwicklung von ATMP. Dieser Umstand wirkt auf potenzielle Kapitalgeber weiter risikoe erhöhend, auch wenn im Erfolgsfall eine überdurchschnittliche Rendite möglich ist. SME bedienen sich daher neben Bankkrediten, deren Aufnahme aber durch die Baseler Beschlüsse [24] erschwert wurden, auch innovativer Finanzierungsformen. Als Alternative zur Eigenentwicklung von ATMP bietet sich für Pharmakonzerne auch ein vielseitiges Beteiligungsgeschäft (Venture-Capital, Mezzanine-Financing und anderes) an SME an. Für die Konzerne bringt dies den Vorteil, bei kalkulierbaren Risiken an der innovativen ATMP-Entwicklung (und dann später am Vermarktungserfolg) – je nach Ausgestaltung – finanziell und ideell beteiligt zu sein. SME können bei solchen Beteiligungsgeschäften auf Erfahrungen der Großunternehmen, teilweise auch auf deren Infrastruktur, zugreifen. Nachteilig können für die SME eventuelle Mitspracherechte und Gewinnbeteiligungen der Kapitalgeber sein. Bei nicht sorgfältiger Beachtung der Grenzen der innovativen Fremdfinanzierung [19] be-

steht zudem die Gefahr, den SME-Status zu verlieren. Sofern eine Beteiligung erfolgreich verläuft, kann es auch zu Übernahmen der SME kommen. Bei nahezu jeder SME-Finanzierungsform ist jedoch festzuhalten, dass die Liquidität nicht mit der von Großunternehmen vergleichbar sein wird. Regulatorische Maßnahmen, die Zeitverzug verursachen, können daher für SME schnell existenzbedrohend werden, da insbesondere in der Entwicklungs- und Zulassungsphase von ATMP nur geringe Umsätze und in der Regel kein Gewinn realisiert werden können. Berücksichtigt man zudem, dass SME sich meist auf wenige, teilweise sogar nur auf ein Produkt spezialisieren, wird deutlich, wie sehr Verzögerungen oder Misserfolge das Unternehmen belasten können.

### Marktzugang

Der Marktzugang beziehungsweise die Möglichkeiten, Marktzugänge zu eröffnen, sind eng mit der organisatorischen und finanziellen Stärke eines Unternehmens verbunden. SME haben hier, wie bereits ausgeführt, im Vergleich zu Großunternehmen finanzielle Restriktionen. Daher stellen beispielsweise Zulassungsgebühren und Inspektionskosten, aber auch rein unternehmerische Aufwände wie Marketingkosten für SME besondere Hürden dar. Auch verfügen SME nicht immer über ausreichend personelle Ressourcen, um sich Märkte in allen gewünschten EU-Ländern und gegebenenfalls auch außerhalb der EU erschließen zu können. Von der EU wurde bereits vor einiger Zeit erkannt, dass der Marktzugang im Arzneimittelsektor grundsätzlich weiter zu verbessern ist [25].

Marktzutrittsbarrieren für SME sollten möglichst beseitigt werden, da innovative Arzneimittel allen Patienten zugänglich sein müssen. Dies ist eine Aufgabe, die weit über die Möglichkeiten des CAT hinausgeht, diesem aber bewusst ist. Sie stellt eine besondere Herausforderung für den Ausschuss für neuartige Therapien und die gesamte regulatorische Welt dar, da finanzielle Aspekte bei der Zulassungsentscheidung keine Rolle spielen sollten, andererseits aber auch nicht ignoriert werden können.

## Regulatorische Rahmenbedingungen

Auch regulatorische Rahmenbedingungen können Hemmnisse für SME und damit für ATMP sein. Nicht zuletzt ist diese Erkenntnis ein Grund für die Existenz des CAT und wird von diesem auch in seinem aktuellen Arbeitsprogramm aufgegriffen [26]. Auf nationaler Ebene ist diese Problematik bereits bekannt, sodass bei den nationalen Zulassungsbehörden für ATMP ausgewiesene Anlaufstellen entstanden sind, die insbesondere SME beraten (die im Gegensatz zu Großunternehmen oft nicht über Regulatory-Affairs-Spezialisten verfügen). Bei der EMA wurde ein SME-Office eingerichtet, das für diese Unternehmen bei regulatorischen Fragestellungen beratend und begleitend tätig ist. Das Ziel zukünftiger Diskussionen muss sein, regulatorische Rahmenbedingungen so zu gestalten und weiterzuentwickeln, dass sie für die Regulatoren, aber auch für die Unternehmen effektiv beziehungsweise effizient sind und die Entwicklung innovativer Arzneimittel nicht behindern. Das oberste Gebot, die Sicherheit des Patienten nicht zu gefährden, bleibt jedoch bestehen.

## Ausblick

Der offene Dialog und der wissenschaftliche Austausch mit den Entwicklern von ATMP sind für den CAT von essenzieller Bedeutung. Dies kommt auch in seinem kürzlich veröffentlichten Arbeitsprogramm zum Ausdruck [26]. Im Rahmen dieses Programms, das die nächsten fünf Jahre umspannt, werden Konzepte erarbeitet, die sich speziell mit der Lösung definierter Herausforderungen auseinandersetzen:

1. Wie geht man seitens der zentralen Zulassung mit Produkten um, die sich nach Artikel 29 der ATMP-Gesetzgebung [8] im Übergangszeitraum („transitional period“) befinden? Mehrere Produkte sind bereits „legal“ auf dem EU-Markt verfügbar, da sie in einer Zeit entwickelt wurden, in der sie noch nicht als Arzneimittel galten. Diese Produkte müssen nun am Ende der Übergangsfrist

(Frist für Arzneimittel für neuartige Therapien mit Ausnahme der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte: spätestens am 30. Dezember 2011, Frist für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte: spätestens am 30. Dezember 2012) zentral zugelassen sein.

2. Wie können die Entwicklung von ATMP und ihre spätere europaweite Zulassung vorangetrieben und damit ihre Verfügbarkeit für die Patienten in Europa erreicht werden?
3. Wie können SME auf regulatorischer Ebene dezidiert unterstützt werden?
4. Bedarf der bestehende regulatorische Rahmen rund um neuartige Therapien weiterer Verbesserungen beziehungsweise wie lässt er sich effizienter nutzen?
5. Wie können Innovationen weiter gefördert werden?

Ein zentraler Aspekt zur Lösung all dieser Fragestellungen ist der Dialog mit den verschiedenen Interessensgemeinschaften („Interested Parties“) [27]. Hierzu zählen unter anderem Patientenorganisationen und die Entwickler neuartiger Therapien. Die Durchführung von Trainings und Workshops ist ebenso angebracht wie die Begleitung der Unternehmen während des Zertifizierungsverfahrens. Grundvoraussetzung vieler dieser Aktivitäten ist die Kontaktaufnahme der Antragssteller mit der EMA. Firmen haben vielfältige Möglichkeiten, mit dem CAT und/oder der EMA zu interagieren – müssen allerdings auch davon Gebrauch machen. Ein wichtiges Instrument ist zum Beispiel die wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice) durch die EMA [28], bei der der CAT im Rahmen von ATMP aktiv mitwirkt. Wird diese wissenschaftliche Beratung zu geeigneten Eckpunkten in der Entwicklung eines Arzneimittels angesetzt und auf entsprechende Weise vorbereitet, so kann sie zu einem wirkungsvollen Werkzeug für eine erfolgreiche Entwicklung werden und später zu einer erfolgreichen Zulassung des Therapeutikums führen. Der Kontakt mit der EMA sollte schon in einem frühen Stadium der Entwicklung erwogen werden. Er ist auch auf etwas informellerer Ebene im Rahmen von

„Briefing Meetings“ mit der „Innovation Task Force“ (ITF) möglich, an der CAT-Mitglieder bei Bedarf teilnehmen [29]. Die EMA bezeichnet die ITF-Briefing-Meetings gerne als „sanfte Landezone“. Die ITF ist eine multidisziplinäre Gruppe, bestehend aus kompetenten Wissenschaftlern, Experten der Arzneimittelzulassung und Juristen. Sie wurde eingerichtet, um eine EMA-weite Koordination auf den entsprechenden Interessengebieten zu gewährleisten und ein Forum für den frühen Dialog mit Zulassungsanwärtern zu schaffen. Diese Informationsgespräche können ein erster Schritt zur Kontaktaufnahme mit dem CAT sein. Zu beachten ist allerdings, dass die ITF-Briefing-Meetings nicht als wissenschaftliche Beratung gedacht sind – diese ist Aufgabe des bereits genannten wissenschaftlichen Beratungsverfahrens (Scientific Advice). Die wissenschaftliche Bewertung der neuartigen Arzneimittel erfordert einen „ganzheitlichen“ Ansatz, das heißt die Berücksichtigung von Qualität, Präklinik und Klinik sowie ethischer Aspekte. Hierzu bedarf es eines multidisziplinären Gremiums, das in der Lage ist, diese Aufgabe umzusetzen. Dem Ausschuss für neuartige Therapien ist bewusst, dass der aktuelle regulatorische Rahmen für die Bewertung von Arzneimitteln bei neuartigen Therapien manchmal an seine Grenzen stößt. Das Komitee hat sich bereits zu den Herausforderungen, die mit der Entwicklung von ATMP einhergehen, geäußert [30]; es ist jedoch der Auffassung, dass die Entwicklung neuartiger Therapien nicht dazu führen sollte, dass pharmazeutische Unternehmer unausgereifte Dossiers einreichen oder die Standards für die Zulassung vernachlässigen – mit der „Entschuldigung“, es handle sich schließlich um ein ATMP. Abweichungen müssen in jedem Fall wissenschaftlich begründet sein. Jedoch ist der CAT für wissenschaftliche Herausforderungen offen – zum Wohle der Patienten.

## Hinweis

Die Aussagen in diesem Beitrag stellen die persönlichen Ansichten der Autoren und nicht notwendigerweise die Position der EMA, des CHMP oder des CAT dar.

## Korrespondenzadresse

### I.C. Büttel

Fachgebiet EU-Kooperation biomedizinische Arzneimittel, Abteilung EU-Kooperation/Mikrobiologie, Paul-Ehrlich-Institut (PEI)  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen  
bueis@pei.de

**Danksagung.** Die Autoren danken Frau Constanze Taylor (Paul-Ehrlich-Institut) für die hervorragende Unterstützung bei der Anfertigung des Manuskripts.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Cavazzana-Calvo M et al (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 288(5466):669–672
- Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A et al (2010) Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 363(4):355–364
- Boztug K et al (2010) Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 363(20):1918–1927
- Aiuti et al (2009) Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 360(5):447–458
- Hütter G et al (2009) Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360(7):692–698
- Baum C, Kustikova O, Modlich U et al (2006) Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 17:253–263
- Couzin J, Kaiser J (2005) Gene therapy. As Gelsinger case ends, gene therapy suffers another blow. *Science* 307:1028
- 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. *Amtsblatt der Europäischen Union* vom 10.12.2007: L 324/121–137
- Celis P (2010) CAT – the new committee for advanced therapies at the European Medicines Agency. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 53(1):9–13
- Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14. September 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien. *Amtsblatt der Europäischen Union* vom 15.9.2009: L 242/3–12
- European Medicines Agency (2009) ICH Topic S 6 (R1). Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500043470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500043470.pdf)
- European Medicines Agency (2010) Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products CHMP/CPWP/708420/09. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500069264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500069264.pdf)
- Wucherpfennig KW (2010) Structural basis of molecular mimicry. *J Autoimmun* 16(3):293–302
- Gran B, Hemmer B, Vergelli M et al (1999) Molecular mimicry and multiple sclerosis: degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol* 45(5):559–567
- Montag-Lessing T, Störmer M, Schurig U et al (2010) Probleme der mikrobiellen Sicherheit bei neuartigen Therapien. Die Quadratur des Kreises. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 53(1):45–51
- Volpers C, Kochanek S (2004) Adenoviral vector for gene transfer and therapy. *J Gene Med* 6(Suppl 1):S164–S171
- Mátraí J, Chuah MK, VandenDriessche T (2010) Recent advances in lentiviral vector development and applications. *Mol Ther* 18(3):477–490
- Anliker B, Abel T, Kneissl S et al (2010) Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors. *Nat Methods* 7(11):929–935
- Europäische Kommission (2003) SME Definition. <http://www.ec.europa.eu/enterprise/policies/sme/facts-figures-analysis/sme-definition>
- Europäische Kommission (2010) European Small Business Portal. <http://www.ec.europa.eu/small-business>
- Europäische Kommission (2008) Annex of the council's action plan for a small business plan for Europe. [http://www.ec.europa.eu/enterprise/policies/sme/files/docs/sba/sba\\_action\\_plan\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/enterprise/policies/sme/files/docs/sba/sba_action_plan_en.pdf)
- Verordnung (EG) Nr. 2049/2005 der Kommission vom 15. Dezember 2005 zur Festlegung, aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates, von Regeln für die Entrichtung von Gebühren an die Europäische Arzneimittel-Agentur durch Kleinstunternehmen und kleine und mittlere Unternehmen sowie für deren administrative Unterstützung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur. *Amtsblatt der Europäischen Union* vom 16.12.2005, L 329/4–7
- Carr M (2010) The Small- and Medium-sized Enterprises Office (SME Office) at the European Medicines Agency. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 53(1):20–23
- Deutsche Bundesbank (2010) Basel II – Die neue Baseler Eigenkapitalvereinbarung. [http://www.bundesbank.de/bankenaufsicht/bankenaufsicht\\_basel.php](http://www.bundesbank.de/bankenaufsicht/bankenaufsicht_basel.php)
- Europäische Kommission (2008) Beschluss über Einleitung einer Untersuchung des pharmazeutischen Wirtschaftszweigs. [http://www.ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/decision\\_de.pdf](http://www.ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/decision_de.pdf)
- European Medicines Agency (2010) CAT Work Programme 2010–2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Work\\_programme/2010/11/WC500099029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2010/11/WC500099029.pdf)
- European Medicines Agency (2009) Interested parties to the CAT. Call for interest – participation of interested parties in activities of the Committee for Advanced Therapies (CAT). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000309.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058009a23d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000309.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058009a23d)
- European Medicines Agency (2010) Scientific Advice. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000272.jsp&murl=menus/about\\_us/about\\_us.jsp&mid=WC0b01ac05800b5c9d&jsenablenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000272.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac05800b5c9d&jsenablenabled=true)
- European Medicines Agency (2010) Innovation Task Force. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9&jsenablenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9&jsenablenabled=true)
- Committee for Advanced Therapies (CAT), CAT Scientific Secretariat, Schneider CK et al (2010) Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov* 9(3):195–201