

Bundesinstitut für Impfstoffe  
und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut 



// ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

ATMP – ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS //

REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN UND PRAKTISCHE HINWEISE

# INHALT

|   |           |
|---|-----------|
| Einführung in die Arzneimittel für neuartige Therapien – ATMP           | Seite 2   |
| Gentherapeutika   | 4         |
| Somatische Zelltherapeutika   | 4         |
| Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte                             | 5         |
| Kombinierte ATMP  | 6         |
| Übersicht ATMP  | 7         |
| <b>Rechtlicher Rahmen</b>   | <b>8</b>  |
| Zentrale Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007                   | 10        |
| Nationale Ausnahmeregelung: Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG            | 11        |
| Spezifische Qualitätsnormen   | 12        |
| Nicht routinemäßige Herstellung   | 12        |
| Spezialisierte Einrichtung der Krankenversorgung                        | 13        |
| Anforderungen an die Herstellung und Gewinnung                          | 13        |
| Notwendigkeit einer Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG                    | 14        |
| Befristung, Rücknahme und Widerruf der Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG | 14        |
| Übersicht Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG                              | 15        |
| Klinische Prüfung   | 16        |
| <b>Beratungsangebot am Paul-Ehrlich-Institut</b>                        | <b>18</b> |
| Von der Produktidee zur Markteinführung                                 | 19        |
| Antragstellung  | 21        |
| Anhang  | 22        |
| Impressum   | 24        |

# VORWORT



Liebe Leserin, lieber Leser,

die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien hat enorm an Fahrt aufgenommen. Ob Krebs, Erbkrankheiten oder die regenerative Medizin – die Hoffnungen, die an ATMP *Advanced Therapy Medicinal Products* geknüpft werden, sind groß. Doch nicht nur die Entwicklung solcher wichtigen Therapeutika ist äußerst anspruchsvoll, auch die Zulassung und regulatorische Betreuung der ATMP muss ihrer besonderen Komplexität und Individualität Rechnung tragen. Nach einer Übergangsfrist, die Ende 2012 endet, ist die zentrale Zulassung aller ATMP am Markt durch die Europäische Kommission verpflichtend.

Was alles fällt unter Arzneimittel für neuartige Therapien – ATMP? Wie werden Arzneimittel für diese doch immens vielfältigen Einsatz- und Anwendungsgebiete klassifiziert? Welche rechtlichen Rahmenbedingungen gelten für die einzelnen ATMP-Gruppen? Bereits Ende 2009 haben wir im Paul-Ehrlich-Institut das Innovationsbüro mit dem Ziel gegründet, vor allem kleine und mittlere Unternehmen sowie Universitäten und weitere akademische Forschungs-

einrichtungen auf dem Weg von der ersten Entdeckung zu einem zugelassenen ATMP zu unterstützen. Die Idee: Antragsteller können sich zu wissenschaftlichen, regulatorischen und rechtlichen Fragestellungen von Experten des PEI beraten lassen – und dies alles unter einem Dach.

Mit dieser Broschüre möchten wir Sie in den Arzneimittelbereich der ATMP einführen und Ihnen einen ersten Überblick über diese Arzneimittel und die regulatorischen Anforderungen geben. Für alle weiteren Fragen stehen wir Ihnen mit unseren Expertenteams persönlich zur Verfügung. Unser Beratungsspektrum umfasst den gesamten Arzneimittelentwicklungsprozess – von der Beratung zu ersten Forschungsansätzen, Anforderungen an die Qualität des Arzneimittels, Konzeption und Durchführung nichtklinischer Studien bis hin zu Antragstellung, Konzeption und Durchführung von klinischen Studien. Darüber hinaus unterstützen wir gerne bei der Koordination und Organisation von weiterführenden Beratungsgesprächen, beispielsweise bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA *European Medicines Agency*.

A handwritten signature in black ink, reading "Klaus Cichutek". The signature is fluid and cursive, with a large, sweeping flourish at the end.

Professor Klaus Cichutek, Präsident Paul-Ehrlich-Institut

## Gender-Hinweis

Im Sinne einer besseren Lesbarkeit der Broschüre wurde entweder die männliche oder weibliche Form von personenbezogenen Hauptwörtern gewählt. Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung des jeweils anderen Geschlechts. Frauen und Männer mögen sich gleichermaßen angesprochen fühlen.



# // EINFÜHRUNG IN DIE ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN – ATMP //

Neue wissenschaftliche Fortschritte in der Biomedizin haben zur Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien – ATMP *Advanced Therapy Medicinal Products* geführt, wie der Gentherapie, der somatischen Zelltherapie und der biotechnologischen Gewebearbeitung *Tissue-Engineering*. Diese Therapien eröffnen neue Wege für die Behandlung von Krankheiten und Funktionsstörungen des menschlichen Körpers. Soweit neuartigen Therapeutika Eigenschaften zur Heilung oder Verhütung von Krankheiten beim Menschen 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 nach der Definition des Arzneimittels in Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.

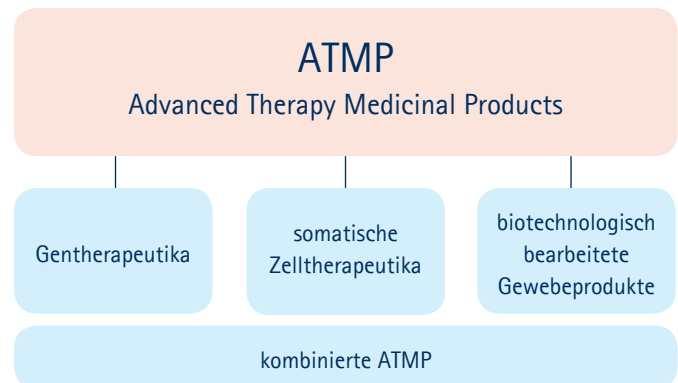
Vor diesem Hintergrund müssen alle Vorschriften für ihre Herstellung, ihren Vertrieb und ihre Verwendung in erster Linie dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen.

Aufgrund der Neuheit, Komplexität und technischen Besonderheiten von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind eigens auf sie zugeschnittene, harmonisierte Vorschriften erforderlich, damit der freie Verkehr dieser Arzneimittel innerhalb der Europäischen Union und das wirksame Funktionieren des Binnenmarktes im Biotechnologiesektor gewährleistet werden können.

Für die Europäischen Union wurde vom Europäischen Parlament und vom Rat die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien verabschiedet. Sie findet seit dem 30.12.2008 unmittelbar in den Mitgliedstaaten Anwendung (siehe Art. 30 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 in Verbindung mit Art. 288 Abs. 2 AEUV – Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union).

## Kategorisierung

Arzneimittel für neuartige Therapien umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, sogenannte TEP *Tissue Engineered Products*. Kombinierte ATMP, also Kombinationen von ATMP und Medizinprodukten, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen, zählen auch zur Gruppe der ATMP.



## Gentherapie

Ein Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zur Anwendung im oder am Menschen mit folgenden Merkmalen:

- 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.

*und*

- 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.*

## Somatische Zelltherapeutika

Ein somatisches Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zur Anwendung im oder am Menschen, das folgende Merkmale aufweist:

- Es besteht aus Zellen oder Gewebe, die **substanziell\*** bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden.

*oder*

- Es besteht aus Zellen oder Gewebe, die im Empfänger im Wesentlichen nicht der(n)selben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe. Dieser Bestimmungszweck wird auch „**non-homologous use**“ genannt.

*und*

- 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.

\* Nicht als substanzielle Bearbeitungsverfahren gelten insbesondere die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien aufgeführten Bearbeitungsverfahren.



### Einstufung bei überschneidenden Merkmalen

- Ein Produkt, auf das die Definition für „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und die Definition für „somatisches Zelltherapeutikum“ zutreffen, gilt als **biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt**.
- Ein Produkt, das unter die Definition „somatisches Zelltherapeutikum“ oder „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und die Definition „Gentherapeutikum“ fallen kann, gilt als **Gentherapeutikum**.
- Enthält ein Produkt lebensfähige Zellen oder Gewebe, so gilt die **pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkung** dieser Zellen oder Gewebe als die **Hauptwirkungsweise** dieses Produkts.

# Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt ist ein biologisches Arzneimittel zur Anwendung im oder am Menschen, das folgende Merkmale aufweist:

- Es enthält **biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe** oder es besteht aus ihnen.

*und*

- Ihm werden Eigenschaften zur **Regeneration, Wiederherstellung** oder zum **Ersatz** menschlichen Gewebes zugeschrieben.

Zellen oder Gewebe gelten als **biotechnologisch bearbeitet**, wenn sie wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- Die Zellen oder Gewebe wurden **substanzial\*** bearbeitet, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden.

*oder*

- Die Zellen oder Gewebe sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender (**non-homologous use**).

Keine biotechnologisch bearbeiteten Produkte sind Produkte, die ausschließlich nicht lebensfähige menschliche oder tierische Zellen und/oder Gewebe enthalten oder aus solchen bestehen und die **nicht hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch** wirken.



## Nicht-substanzielle Bearbeitungsverfahren

Die nachfolgenden, in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten, Bearbeitungsverfahren gelten **nicht als substanziale Bearbeitung**:

- Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Lyophilisieren
- Einfrieren
- Kryopräservieren
- Verglasen

## Substanzielle Bearbeitungsverfahren

Prinzipiell sind alle Bearbeitungsverfahren als substanziale Bearbeitungsverfahren einzuordnen, die **nicht im Anhang I** der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 als nicht substanziale Bearbeitung aufgeführt sind. Nachfolgend sind einige Beispiele für **substanziale Bearbeitungsverfahren** aufgeführt:

- Veränderungen des Gewebes
- Kultivierung
- Expansion
- Genetische Modifizierung

## Kombinierte ATMP

Als „kombiniertes Arzneimittel für neuartige Therapien“ gilt ein ATMP, das folgende Voraussetzungen erfüllt:

- Es enthält als **festen Bestandteil** eines oder mehrere **Medizinprodukte** im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 93/42/EWG oder eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe c der Richtlinie 90/385/EWG.

*und*

- Sein **Zell- oder Gewebeanteil** muss **lebensfähige Zellen oder Gewebe** enthalten.

*oder*

- Sein **Zell- oder Gewebeanteil**, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als **Hauptwirkungsweise** betrachtet werden kann.



Diese und weitere Produktbeispiele sind auf den Internetseiten der EMA zu finden, unter:

>> [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
> Regulatory > Human medicines  
> Advanced therapies > ATMP classification

## Produktbeispiele für die verschiedenen ATMP

### Gentherapeutika

- DNA-Plasmid, welches den Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-1 kodiert, zur Behandlung bei kritischer Ischämie der unteren Extremitäten
- *Salmonella-typhi*-Bakterienstamm, genetisch modifiziert zur Ausscheidung eines Fusionsproteins des prostataspezifischen Antigens (PSA) und eines Proteins, welches zu einer erhöhten Antigenität führt, zur Behandlung bei Morbus Parkinson
- Adenovirus, der den Wachstumsfaktor VEGF-C *Vascular Endothelial Growth Factor* kodiert, bei sekundären Lymphödemem nach Behandlung von Brustkrebs

### Somatische Zelltherapeutika

- Leberzelltherapie: allogene postmortal gespendete Leberzellen zum temporären Funktionsersatz zum Beispiel bei akutem Leberversagen
- autologe ex vivo gepulste dendritische Zellen zur Therapie bei Ovarialkarzinomen
- Mixtur aus porzinen Betazellen und ihren begleitenden endokrinen Zellpopulationen, eingebettet in einer Alginatematrix, zur Behandlung bei Diabetes

### Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

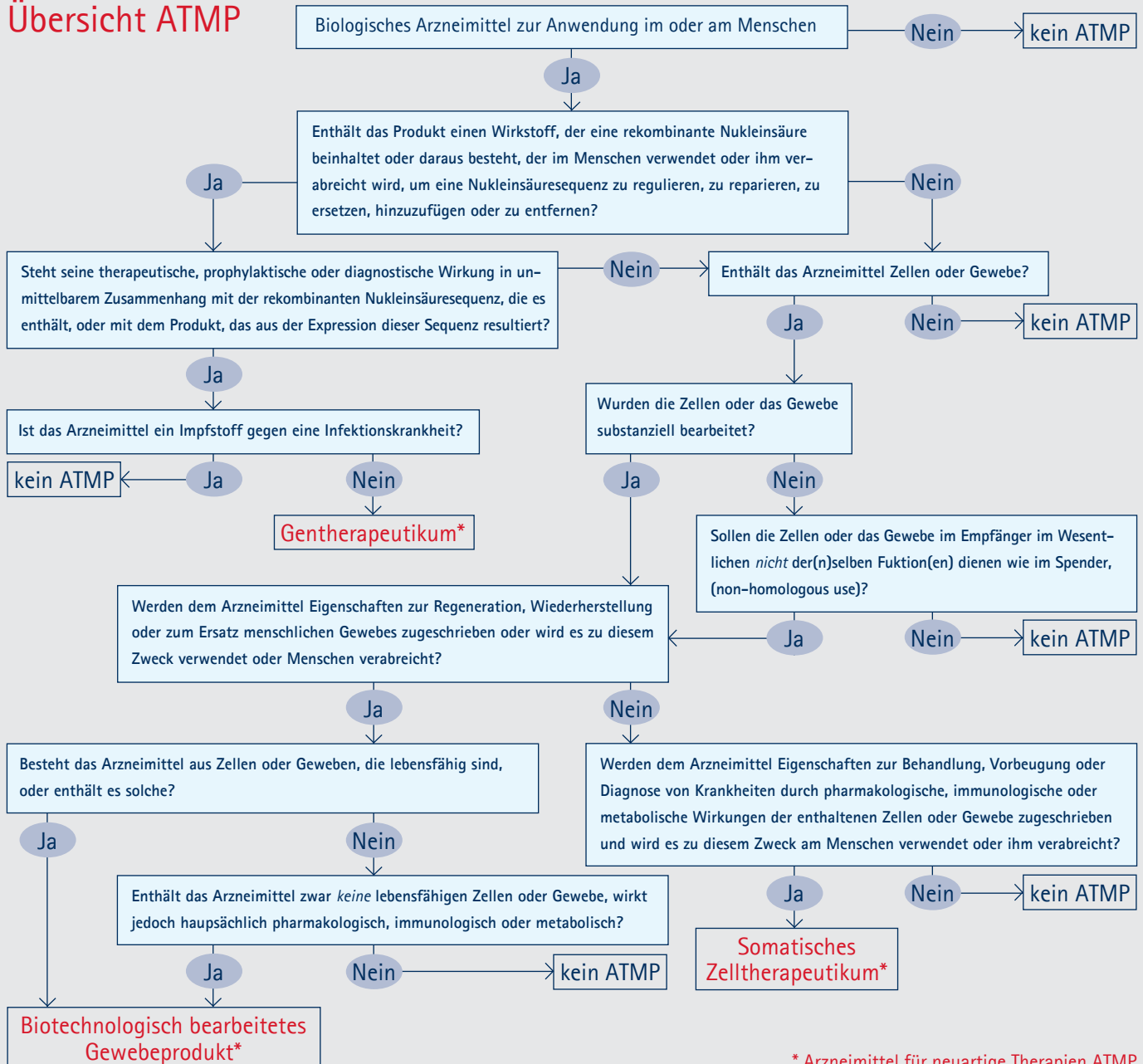
- kultivierte und expandierte autologe Chondrozyten-Transplantate zur Behandlung von Knorpeldefekten
- Hautersatz aus gefrorenen und kultivierten allogenen Keratinozyten zur Behandlung von Hautdefekten nach schweren Verbrennungen
- autologe Progenitorzellen aus dem Knochenmark zum Einsatz bei Patienten nach nicht erfolgreicher Behandlung linksventrikulärer Myokardinfarkte

### Kombinierte ATMP

- mit C3A-Zellen besiedelte Hohlfaserpatronen zur Behandlung bei akuter chronischer Hepatitis
- autologe kultivierte Chondrozyten, integriert in einem Gerüst, zur Reparatur symptomatischer Knorpeldefekte in Gelenken wie Knie und Knöchel



# Übersicht ATMP



\* Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP



# // RECHTLICHER RAHMEN //

## Auf europäischer Ebene

In den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft gilt seit 30. Dezember 2008 die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Sie legt einen Rechtsrahmen für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte fest.

## Auf nationaler Ebene

Artikel 28 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 sieht eine Ausnahme-Regelung vor, auf deren Basis die einzelnen Mitgliedstaaten der EU ATMP auch auf nationaler Basis genehmigen können. Im Rahmen der 15. AMG Novelle wurde – mit § 4b Abs. 3 i.V.m. § 21a Abs. 2–8 des Arzneimittelgesetzes – eine entsprechende Regelung für Deutschland im AMG implementiert. In der Folge müssen ATMP die unter dem § 4b AMG genannten besonderen Voraussetzungen erfüllen, um eine nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen auf dem deutschen Markt erhalten zu können. Die Zulässigkeit eines solchen Antrages ist an das Erfüllen gewisser Voraussetzungen gebunden, die auf den folgenden Seiten dargestellt werden. Eine solche Genehmigung kann unter anderem nur erteilt werden, wenn das ATMP dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, die vorgesehene Funktion erfüllt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist.



# Zentrale Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Auf europäischer Ebene: Zentrale Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Grundsätzlich müssen alle modernen Arzneimittel der Biotechnologie nach europäischem Recht bereits das zentralisierte Genehmigungsverfahren durchlaufen. Dieses Verfahren sichert eine europaweit einheitliche wissenschaftliche Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik. Zudem erhalten nur Arzneimittel mit akzeptablem Nutzen-Risiko-Verhältnis die Zulassung. Eine zentrale Zulassung hat für den Inhaber der Zulassung den Vorteil, Marktzugang in allen Mitgliedstaaten der EU zu erhalten.

Auch ATMP werden nach diesem Verfahren zugelassen. So wird auch für ATMP ein hohes Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung dieser Arzneimittel in der Gemeinschaft sichergestellt, das Vertrauen der Patienten und der medizinischen Fachkräfte in diese Beurteilung gestärkt und der Zugang dieser innovativen Technologien zum Gemeinschaftsmarkt erleichtert. Die EMA koordiniert die zentralisierten Zulassungen für ATMP. Das Verfahren wird unter Einbeziehung eines speziellen Fachausschusses, des Ausschusses für neuartige Therapien CAT *Committee for Advanced Therapy Medicinal Products* durchgeführt. Die Experten des CAT beurteilen in diesem Verfahren das eingereichte Dossier und übermitteln ihre Empfehlungen dem Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Der CHMP gibt auf dieser Basis seine Empfehlung an die Europäische Kommission EC, die über die Erteilung entscheidet.

Für kombinierte ATMP gelten insbesondere die Artikel 6 bis 9 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 sowie der Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG. Danach muss der Medizinproduktebestandteil den **grundlegenden Anforderungen** des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG entsprechen bzw. der Richtlinie 90/385/EWG, wenn es sich um ein aktives implantierbares medizinisches Gerät handelt.

Das bedeutet, dass der Medizinproduktebestandteil ein **Konformitätsbewertungsverfahren** durchlaufen haben sollte. Durch ein solches Verfahren kann eine **CE-Kennzeichnung** für den Medizinprodukte-

bestandteil erworben werden, die in der Regel notwendig ist, um ein Medizinprodukt in Verkehr zu bringen oder in Betrieb zu nehmen. Konformitätsbewertungsverfahren werden von „Benannten Stellen“ *Notified Bodies* durchgeführt. Die Europäische Arzneimittelagentur erkennt die Ergebnisse dieses Verfahrens bei der Beurteilung des kombinierten ATMP an. Der CAT kann auf Empfehlung seiner Sachverständigen für Medizinprodukte beschließen, dass die Einbeziehung einer benannten Stelle für eine Beurteilung nicht erforderlich ist.

Weitere und ausführliche Informationen zum Thema Medizinprodukte sind online auf den Seiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI zu finden unter:

>> [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

> Medizinprodukte

>> [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

> Medizinprodukte



## Nationale Ausnahmeregelung: Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG

### Auf nationaler Ebene: Genehmigung nach § 4b AMG Abs. 3

Eine Ausnahme von der zentralen Zulassungspflicht besteht für ATMP, die national genehmigt werden können. Diese Möglichkeit besteht für ATMP, die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden.

Nach § 4b Abs. 3 Satz 1 AMG dürfen Arzneimittel im Sinne des § 4b Abs. 1 Satz 1 AMG, das heißt ATMP, innerhalb Deutschlands nur an andere abgegeben werden, wenn sie durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigt worden sind.

Der Inhaber einer solchen Genehmigung hat dem PEI in bestimmten Zeitabständen über den Umfang der Herstellung und über die Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels zu berichten. Das PEI legt diese Zeitabstände durch Anordnung fest. Des Weiteren kann das PEI die Genehmigung mit Auflagen verbinden.

Auch **kombinierte ATMP** sind Arzneimittel im Sinne des § 2 AMG. Damit unterliegen sie für eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG denselben Voraussetzungen wie die vorgenannten nicht-kombinierten ATMP. Analog zum zentralisierten Verfahren sollte der Medizinproduktebestandteil zusätzlich bereits ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen haben.

Der rechtliche Rahmen der **Genehmigung** nach § 4b Abs. 3 AMG ist angelehnt an die Genehmigung für bekannte Gewebezubereitungen nach § 21a AMG. Dementsprechend finden die Absätze 2 bis 8 des § 21a AMG auch Anwendung für ATMP.

Die **Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** dieser Arzneimittel wird durch das Genehmigungsverfahren nach § 4b Abs. 3 AMG gewährleistet. Da nach Art. 28 Nr. 2 Abs. 2 Satz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 die spezifischen Qualitätsnormen denen entsprechen müssen, die auf Gemeinschaftsebene für zentral zulassungspflichtige

ATMP gelten, ist eine **Herstellungserlaubnis** nach § 13 AMG erforderlich. Im Hinblick auf die **Pharmakovigilanz** gelten die Dokumentations- und Meldepflichten des 10. Abschnitts des AMG sowie Art. 14 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, im Hinblick auf die Rückverfolgbarkeit der Arzneimittel aus menschlichen Geweben oder Zellen Art. 15 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, § 13c TPG und die TPG-GewV.

### Voraussetzungen für eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG

Folgende Voraussetzungen müssen für eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG erfüllt werden:

- Das Arzneimittel ist ein ATMP.
- Das Arzneimittel wird in Deutschland als **individuelle Zubereitung** für einen einzelnen Patienten **ärztlich verschrieben**.
- Das Arzneimittel wird in Deutschland **nach spezifischen Qualitätsnormen** hergestellt.
- Das Arzneimittel wird in Deutschland **nicht routinemäßig** hergestellt.
- Das Arzneimittel wird in Deutschland in einer **spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung** angewandt.
- Das Arzneimittel wird in Deutschland unter der **fachlichen Verantwortung eines Arztes** angewandt.



## Spezifische Qualitätsnormen

Muss mein Arzneimittel nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt werden?

Nach der ATMP-Verordnung müssen national genehmigte ATMP dieselben spezifischen Qualitätsnormen erfüllen, die auf europäischer Ebene für zentral zulassungspflichtige ATMP gelten, unter anderem die Gute Herstellungspraxis GMP *Good Manufacturing Practice*.

Der Begriff „spezifische Qualitätsnormen“ in § 4b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 AMG geht auf Art. 28 Nr. 2 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 zurück. Er umfasst sowohl Aspekte der Herstellungs- als auch der Produktqualität, insbesondere die in § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG geforderte Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie die Vorschriften zur Qualitätssicherung und -kontrolle.

## Nicht routinemäßige Herstellung

Wird mein Arzneimittel nicht routinemäßig hergestellt?

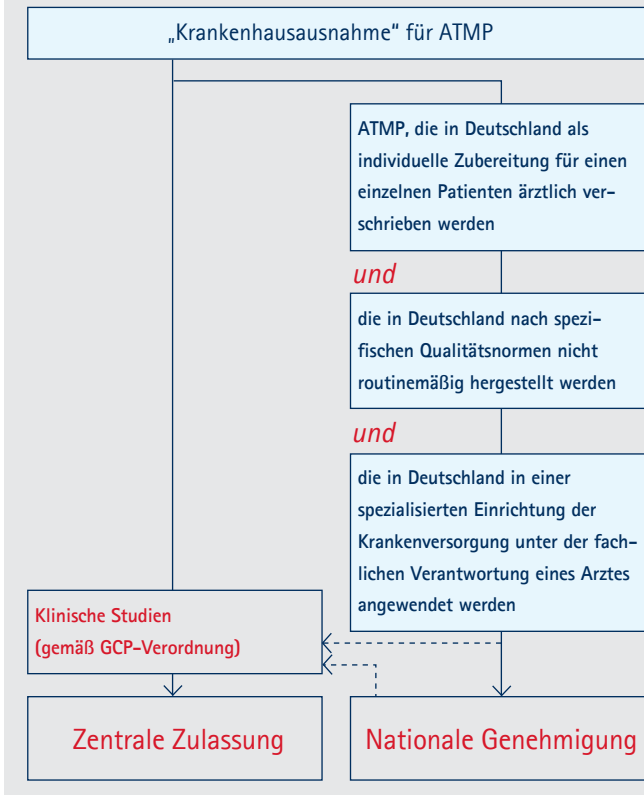
Ein Arzneimittel wird nicht routinemäßig hergestellt, wenn insbesondere eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Das Arzneimittel wird in **geringem Umfang** hergestellt und es werden im Herstellungsverfahren **Abweichungen** vorgenommen, die für einen einzelnen Patienten medizinisch begründet sind.

oder

- Das Arzneimittel ist **noch nicht in ausreichender Anzahl** hergestellt worden, so dass die notwendigen Erkenntnisse für eine umfassende Produktbeurteilung **noch nicht** vorliegen.

Es handelt sich bei den beiden genannten Bedingungen um eine **nicht abschließende** Aufzählung von Regelbeispielen. Damit soll dem raschen Fortschritt von Wissenschaft und Technik im Bereich der ATMP Rechnung getragen und der Vollzugspraxis zugleich eine flexible und konkretisierbare Begriffsbestimmung zur Verfügung gestellt werden. Nach der Gesetzesbegründung liegt eine Herstellung in **geringem Umfang** vor, wenn sie für eine kleine Patientenzahl in einer geringen



Menge erfolgt, wobei auch eine geringe Häufigkeit gegeben sein darf. Werden ATMP in **geringem Umfang** auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung hergestellt, müssen darüber hinaus für **den einzelnen Patienten medizinisch begründete Abweichungen** im Herstellungsverfahren hinzutreten, damit die Ausnahmeregelung greifen kann. Ob die genannten Voraussetzungen vorliegen, wird im konkreten Einzelfall von der zuständigen Landesbehörde im Benehmen mit dem PEI geklärt.

## Spezialisierte Einrichtung der Krankenversorgung

Wird mein Produkt in einer Einrichtung der Krankenversorgung in Deutschland angewandt?

Gemäß § 14 Abs. 2 Satz 2 TFG – Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) – ist eine „Einrichtung der Krankenversorgung“ definiert als ein „Krankenhaus“ oder eine „andere ärztliche Einrichtung, die Personen behandelt“.

Eine Einrichtung der Krankenversorgung umfasst staatliche und kommunale Krankenhäuser sowie private Kliniken und einzelne Arztpraxen (andere ärztliche Einrichtungen), also neben der stationären auch die ambulante Anwendung.

Ist die Einrichtung „spezialisiert“?

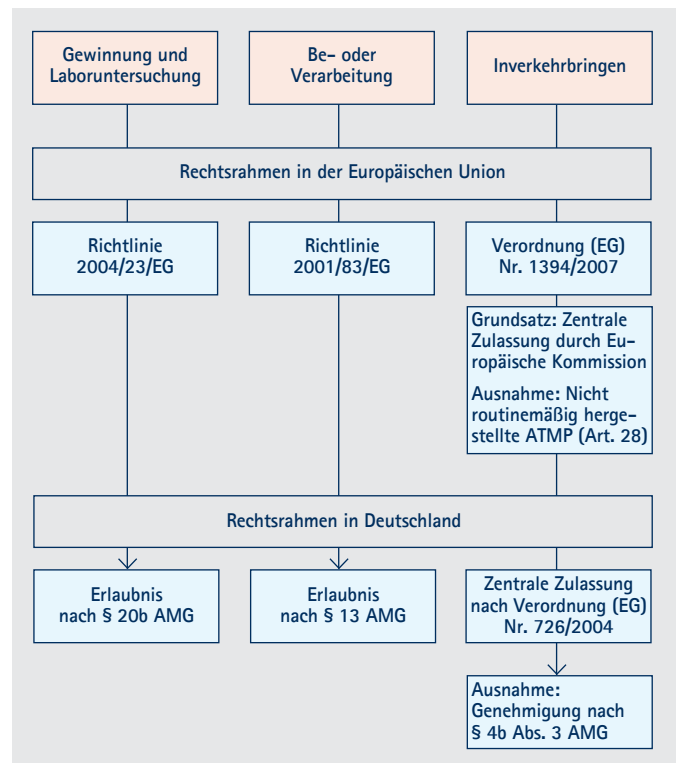
Da es sich bei den Arzneimitteln für neuartige Therapien um technisch höchst anspruchsvolle Arzneimittel handelt, müssen die Einrichtungen spezialisiert sein. Der Begriff „spezialisiert“ ist laut Gesetzesbegründung dahingehend zu verstehen, dass **auf Seiten des Anwenders** gleichermaßen eine dem Anwendungsgebiet der ATMP **entsprechende Fachqualifikation** (zum Beispiel Facharzt) sowie zusätzlich ein **produktspezifisches Fachwissen** erforderlich ist. Dieses Fachwissen kann zum Beispiel in Schulungen durch den Hersteller des ATMP erlangt werden. Außerdem muss die **Einrichtung** der Krankenversorgung selbst alle der Anwendung entsprechenden notwendigen Ausstattungsmerkmale erfüllen.

## Anforderungen an die Herstellung und Gewinnung

Für die Herstellung von nicht routinemäßig hergestellten Arzneimitteln ergeben sich folgende regulatorische Anforderungen:

- Erlaubnis für die Gewinnung und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen nach § 20b AMG, soweit menschliche Gewebe und Zellen als Ausgangsmaterial verwendet werden\*
- Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

\* Die Gewinnung der für die Herstellung autologer, biotechnologisch bearbeiteter Produkte erforderlichen geringen Mengen autologen Blutes ist mit der 15. AMG-Novelle dem § 20b AMG unterstellt, vgl. § 13 Abs. 1a Nr. 2 AMG.



## Notwendigkeit einer Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG

Eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG ist dann erforderlich, wenn ATMP an andere abgegeben werden. Eine Abgabe an andere im Sinne des § 4 Absatz 17 AMG liegt vor, wenn die tatsächliche Verfügungsgewalt über ein Arzneimittel wechselt.

Mit der Verfügungsgewalt ist die Verfügungsberechtigung gemeint. Maßgeblich für die Beurteilung, wer die Verfügungsgewalt inne hat, ist die Organisation der Herstellung und Anwendung eines Arzneimittels sowie die Ausgestaltung der Erlaubnis durch die zuständige Behörde.

### Ausnahme

Die Verfügungsgewalt kann noch gegeben sein, wenn der Leiter der Abteilung einer Einrichtung der Krankenversorgung unmittelbar für die Herstellung des Arzneimittels in seiner Abteilung zuständig ist und sie auch in seiner Abteilung anwendet, oder auch durch ihm unterstellte Ärzte anwenden lässt. Eine Abgabe an andere liegt dann nicht vor und eine Genehmigung nach § 4b Absatz 3 AMG ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG bedarf es jedoch auch für solche ATMP, die durch einen Arzt oder eine sonst zur Ausübung der Heilkunde befugte Person unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden.

## Befristung, Rücknahme und Widerruf der Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG

### Befristung der Genehmigung

Da für ATMP bei Genehmigungserteilung oftmals noch keine umfassenden Erkenntnisse vorliegen, kann die Genehmigung befristet werden. Die Befristungsdauer wird vom PEI im konkreten Einzelfall festgelegt.

### Rücknahme der Genehmigung

Um nachzuprüfen, ob die Voraussetzungen der Ausnahmegenehmigung weiterhin vorliegen, muss der Inhaber der Genehmigung in bestimmten Zeitabständen dem PEI Unterlagen über den Umfang der Herstellung und über die gewonnenen Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels vorlegen.

Die Zeitabstände werden vom PEI im konkreten Einzelfall festgelegt. Das PEI muss die Genehmigung zurücknehmen, wenn nachträglich bekannt wird, dass eine der Voraussetzungen gemäß § 4b Abs. 1 AMG nicht vorgelegen hat. Das PEI muss die Genehmigung widerrufen, wenn eine der Voraussetzungen nicht mehr gegeben ist.

### Widerruf der Genehmigung

#### Widerruf bei Erreichen einer routinemäßigen Anwendung

Da § 4b AMG ausdrücklich für Arzneimittel Anwendung findet, die nicht routinemäßig hergestellt werden, ist diese Bedingung auch eine zentrale Voraussetzung dafür, wie lange die Genehmigung aufrechterhalten werden kann.

Eine routinemäßige Anwendung kann insbesondere erreicht worden sein, wenn:

- das ATMP mittlerweile in nicht mehr geringem Umfang bezogen auf die Indikation hergestellt worden ist, oder
- die notwendigen Erkenntnisse für eine umfassende Beurteilung des ATMP mittlerweile vorliegen.

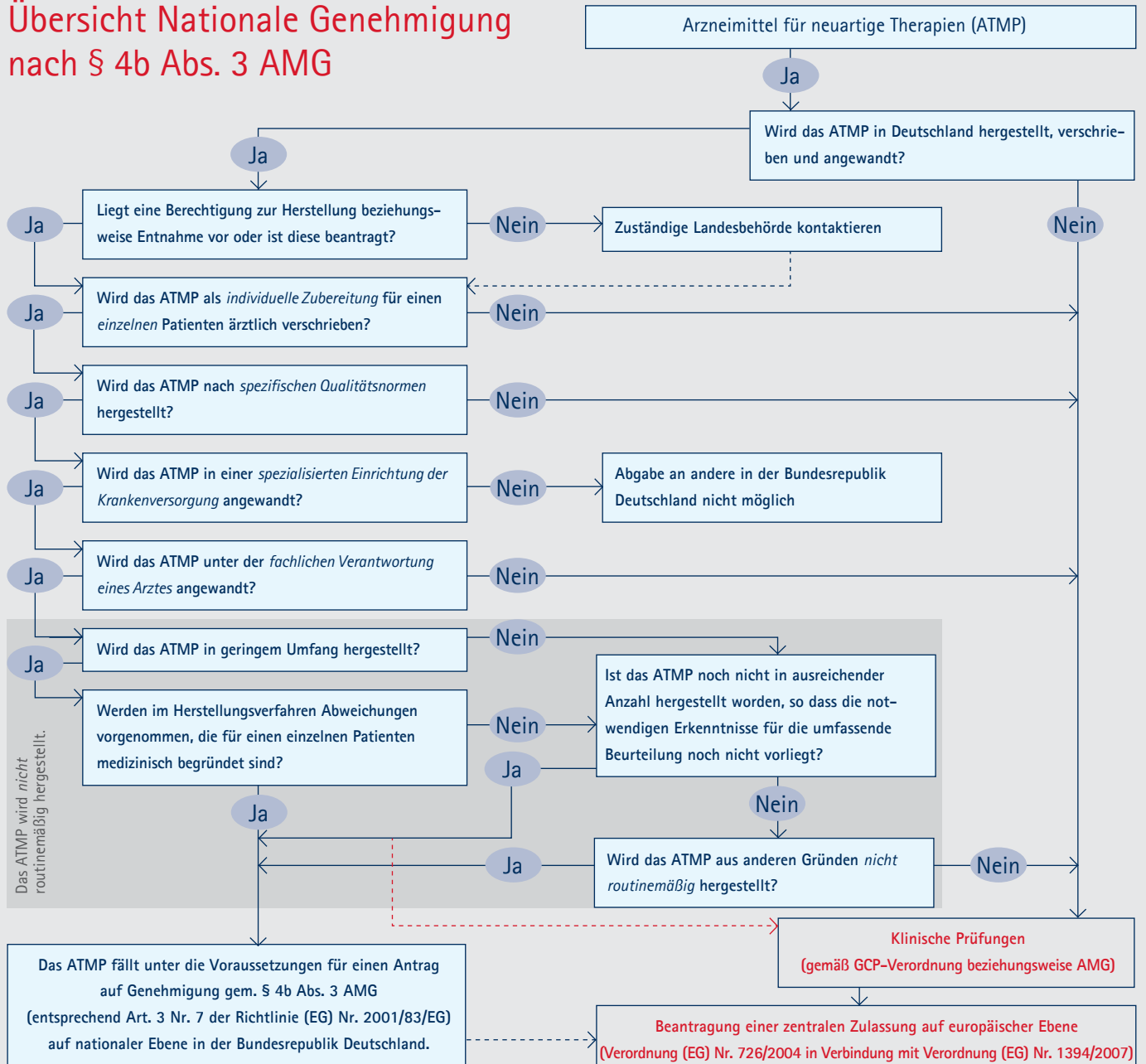
#### Widerruf bei Vorliegen der notwendigen Erkenntnisse für eine umfassende Beurteilung des ATMP

Das Gesetz erlaubt mit der Anwendung von § 4b, Abs. 2, Nr. 2 die Generierung von „notwendigen Erkenntnissen für die umfassende Beurteilung eines Arzneimittels“ zusammen mit seiner genehmigten Anwendung.

Auf dieser Basis besteht für den Inhaber der Genehmigung die Möglichkeit, sein Arzneimittel im Hinblick auf eine klinische Prüfung weiterzuentwickeln. Er sollte somit bis zum Widerruf der Genehmigung bei Erreichen der Erkenntnisse die Möglichkeit nutzen, eine klinische Prüfung vorzubereiten, an die sich die zentrale Zulassung bei der EMA anschließen kann und bei anvisiertem Zugang zum europäischen Markt auch anschließen sollte.



# Übersicht Nationale Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG





## Klassifizierung des Arzneimittels und Zusammenarbeit mit den Landesbehörden

Der Vollzug des Arzneimittelgesetzes und damit des § 4b AMG obliegt den zuständigen Landesbehörden. Um in dem hochinnovativen und sich rasch entwickelnden Bereich der ATMP eine möglichst bundeseinheitliche Vollzugspraxis zu gewährleisten, hat der Gesetzgeber im Rahmen seiner Kompetenzen Verfahrensvorschriften geschaffen.

Zuständig für die Klassifizierung von Arzneimitteln als ATMP ist die zuständige Landesbehörde. Sie entscheidet in der Regel im Benehmen mit dem PEI.

Über Anfragen zur **Genehmigungspflicht eines ATMP** entscheidet die zuständige Landesbehörde im Benehmen mit dem PEI.

Auf Antrag einer zuständigen Landesbehörde entscheidet das PEI über die Genehmigungspflicht eines ATMP. Die zuständige Landesbehörde erteilt die Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) für ATMP im Benehmen mit dem PEI und soll im Rahmen der Überwachungstätigkeit nach § 64 AMG Sachverständige des PEI beteiligen, soweit ATMP betroffen sind.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist die in Deutschland zuständige Bundesoberbehörde für die Genehmigung von Arzneimitteln für neuartige Therapien auf Basis des § 4b Abs. 3 AMG. Wenn ein Genehmigungsantrag nach § 4b Abs. 3 AMG gestellt wird, ist die Klassifizierung vom PEI in eigener Zuständigkeit vorzunehmen.

## Klinische Prüfung

Die aus klinischen Prüfungen gewonnenen Ergebnisse bilden die Grundlage für die Marktzulassung eines Arzneimittels. Sorgfältig geplant und durchgeführt, sollen klinische Prüfungen valide Daten zur Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit eines Arzneimittels erheben.

Für ATMP gelten dieselben Grundsätze zur Bewertung wie für andere biotechnologische Arzneimittel. Art und Umfang der Daten zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit können jedoch im Einzelnen bei ATMP hochspezifisch sein. Bisher waren ATMP europaweit nicht einheitlich geregelt. Zum Beispiel wurden biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte in den EU-Mitgliedstaaten regulatorisch teilweise als Arzneimittel, teilweise als Medizinprodukte eingestuft. Somit liegen für manche Produkte keine Daten aus klinischen Prüfungen vor, zum Beispiel für einige autologe Chondrozytenpräparate. Die überwiegende Zahl der Studien mit Arzneimitteln für neuartige Therapien in Deutschland befindet sich noch immer in der frühen Phase I oder II mit höchst unterschiedlichen ATMP-Kategorien und Indikationsgebieten. Seit 2004 müssen in Deutschland klinische Prüfungen von Arzneimitteln durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde genehmigt werden. Die Voraussetzungen und das Verfahren für die Durchführung von klinischen Prüfungen in Deutschland sind in den §§ 40 ff. AMG im Detail geregelt. So ist zum Beispiel zusätzlich zur Genehmigung durch die Bundesoberbehörde eine positive Bewertung durch die zuständige Ethikkommission erforderlich. Zweifellos entsteht durch diese Vorschrift bei der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung ein größerer Aufwand an Zeit und Geld. Dem steht gegenüber, dass die Anwendung der Guten Klinischen Praxis GCP den Schutz der Probanden und Patienten erhöhen und im Rahmen der klinischen Studie die Validität der erhobenen Daten gewährleisten soll.

### Dazu sind verschiedene Anforderungen zu erfüllen:

Grundlage für die Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen ist die Richtlinie zur Guten Klinischen Praxis GCP. Die verwendeten Methoden haben einer kritischen wissenschaftlichen Bewertung standzuhalten. Insbesondere ist die Sicherheit der Patienten und/oder Probanden zu gewährleisten. Fragestellung und Ergebnisse müssen klinisch relevant, und Qualität und Transparenz der einzelnen Schritte von der Planung bis zur Berichterstellung müssen gewährleistet sein. Die GCP-Richtlinie wurde für Deutschland in der GCP-Verordnung umgesetzt.

Die GCP-Verordnung finden Sie im Internet unter:

>> [www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html](http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html)

Bei klinischen Prüfungen mit ATMP muss für spezielle Aspekte, wie zum Beispiel dem Wirkmechanismus oder möglichen Umweltbeeinträchtigungen (Beispiel: Einsatz von gentechnisch veränderten Organismen GVO), mehr Aufmerksamkeit als bei klassischen Arzneimitteln gewidmet werden. Zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung gibt es eine Vielzahl von Guidelines, in denen regulatorische Anforderungen formuliert sind.

#### Beispiele für Guidelines:

- Guideline on Human Cell-based Medicinal Products
- Guideline on Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products
- Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products
- Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products

Die jeweils aktuellen Guidelines finden Sie auf den Internetseiten der EMA unter:

>> [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

> Regulatory > Advanced Therapies > Scientific Guidelines

Daneben können und sollten spezifische Fragestellungen im Gespräch zwischen Sponsor und Zulassungsbehörde zum Beispiel im Rahmen von Beratungsgesprächen geklärt werden.

Zu den Anforderungen an klinische Prüfungen im Allgemeinen und den besonderen Aspekten bei ATMP bietet das PEI Ihnen gerne im Vorfeld der Beantragung einer klinischen Prüfung eine wissenschaftliche Beratung an. In diese Beratung sind verschiedene wissenschaftliche Experten der jeweils relevanten Fachbereiche des PEI eingebunden.

Weitere Details zu unserem Beratungsangebot finden Sie auf den nachfolgenden Seiten.

### Voluntary Harmonisation Procedure VHP

Gemeinsame behördliche Genehmigung klinischer Prüfungen in drei oder mehr EU-Mitgliedstaaten nach Einreichung eines einzelnen Antrags.

Seit 2. März 2010 wird ein modifiziertes freiwilliges Harmonisierungsverfahren VHP *Voluntary Harmonisation Procedure* für alle klinischen Arzneimittelprüfungen angeboten. Ein einzelner, bei der CTFG *Clinical Trials Facilitation Group* in Englisch eingereichter Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung wird gemeinsam durch die Behörden der EU-Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung stattfinden soll, geprüft. Wissenschaftliche Fragen zum Prüfplan und zur Prüfsubstanz werden ebenfalls gemeinsam geklärt. Danach erfolgt die nationale Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Behörde jedes einzelnen Mitgliedstaats in der Regel innerhalb einer kurzen Gesamtfrist von zehn Tagen.

#### Wichtige Kriterien des neuen Verfahrens sind:

- Die klinische Prüfung soll in drei oder mehr Mitgliedstaaten durchgeführt werden.
- Genehmigungspflichtige nachträgliche Änderungen *Substantial Amendments* werden in diesem Verfahren ebenfalls bearbeitet.
- Die gemeinsame wissenschaftliche Bewertung beginnt sofort nach Einreichung eines einzelnen Antrags in englischer Sprache.

Die neue Version des *Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure VHP for the assessment of multinational Clinical Trial Applications* finden Sie auf der HMA-Website:

>> [www.hma.eu](http://www.hma.eu)

> Human Medicines > Heads of Agencies > Working Groups

> Clinical Trial Facilitation Group

Anträge können Sie per E-Mail senden an:

>> [vhp-ctfg@vhp-ctfg.eu](mailto:vhp-ctfg@vhp-ctfg.eu)



# // BERATUNGSANGEBOT AM PAUL-EHRLICH-INSTITUT //

## Das Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Unternehmen und klinische Forschungsgruppen, die ATMP entwickeln, erhalten im Innovationsbüro am PEI die Möglichkeit der regulatorischen und wissenschaftlichen Beratung. Es wurde als zentrale Anlaufstelle für Firmenanfragen eingerichtet und strebt eine „All-in-one-Lösung“ an in Form der Koordinierung übergreifender Anfragen sowie der Bildung einer Brücke zur Europäischen Arzneimittelagentur EMA *European Medicines Agency*, zum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG und zum Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA.

### Beratungsangebot

- Ansprechpartner für allgemeine regulatorische Fragestellungen bezüglich der Entwicklung von ATMP
- Ansprechpartner für die Koordination von wissenschaftlichen Beratungen
- Ansprechpartner für die Vorprüfung zur Anerkennung eines europäischen SME-Status *Small and Medium-sized Enterprises* (Kleine und mittelständische Unternehmen KMU) bei der EMA

### Adressaten

- Universitäten und akademische Forschungseinrichtungen
- Kleinere Unternehmen und Ausgründungen
- Mittelständische Unternehmen
- Andere Unternehmen mit Fokus auf ATMP

### Begleitung/Ziele

- Möglichst frühe Begleitung der Arzneimittelentwicklung am Standort Deutschland

- Regulatorische Orientierung für die Entwicklung innovativer Arzneimittel zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit
- Unterstützung von Antragstellern bei:
  - Begleitung der Entwicklung von ATMP im Hinblick auf zulassungsrelevante Parameter
  - Wissenschaftliche Orientierung zu den Anforderungen an Qualität, nichtklinische und klinische Daten
  - Identifikation von Problemen im Entwicklungsprozess von ATMP
  - Antragstellung für eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG

## Beratungsbereiche und Expertisen am PEI

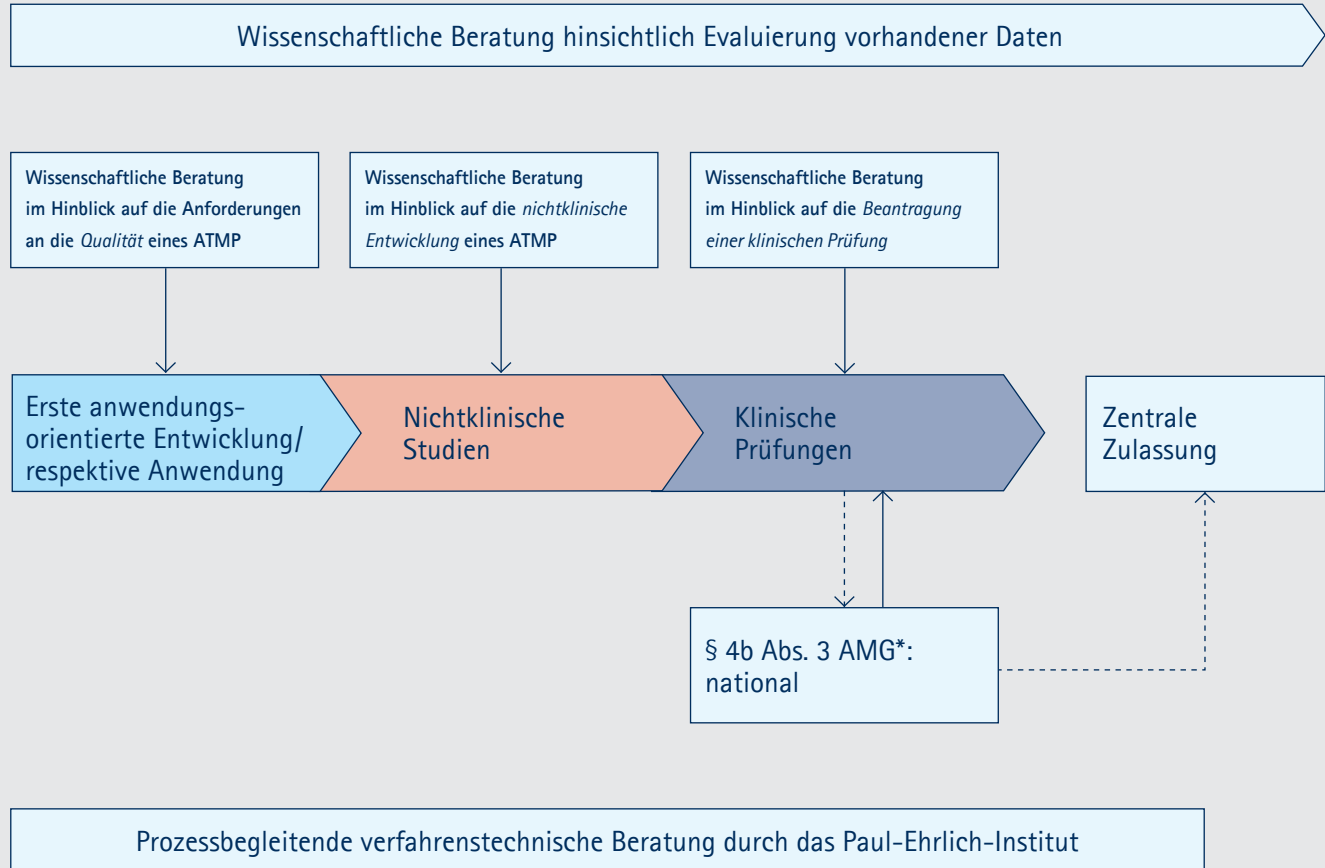
### Arzneimittelgebiete

- Immunologie
  - Therapeutische Impfstoffe
- Hämatologie/Transfusionsmedizin
- Medizinische Biotechnologie
  - Tissue Engineering
  - Somatische Zelltherapeutika
  - Gentransfer-Arzneimittel

### Interdisziplinäre Expertisen

- Koordination europäische Verfahren
- Mikrobiologische Sicherheit
- Virussicherheit
- Biostatistik
- Klinische Prüfungen
- Pharmakovigilanz
- Rechtliche Fragestellungen

# Von der Produktidee zur Markteinführung



\* § 4b AMG dient besonders dazu, ATMP weiterzuentwickeln und den zum Genehmigungszeitpunkt fehlenden Erkenntnisgewinn durch parallele klinische Prüfungen zu erreichen. Auf diesem Weg erfüllen ATMP die notwendigen Voraussetzungen für eine zentrale Zulassung und erhalten entsprechend der

dafür vorgesehenen europäischen Verordnung Zugang zu sämtlichen Märkten der Mitgliedstaaten der EU. Umgekehrt ist es gegebenenfalls auch möglich, im Nachgang zu einer klinischen Prüfung bis zur Beantragung einer zentralen Zulassung eine Genehmigung nach § 4b AMG Abs. 3 zu beantragen.

## Antragstellung

Anträge auf eine Genehmigung von ATMP nach § 4b Abs. 3 AMG auf Basis einer nicht-routinemäßigen Herstellung müssen beim Paul-Ehrlich-Institut eingereicht werden.

Eine elektronische Einreichung ist über die folgende E-Mail-Adresse möglich:

>> [AMG-EV@pei.de](mailto:AMG-EV@pei.de)

Um die Bearbeitung der Genehmigungen zu beschleunigen, hat das PEI Leitfäden für Anträge auf Genehmigung gemäß § 4b Abs. 3 AMG konzipiert. Die Leitfäden sollen den Antragstellern als Hilfsmittel bei der Zusammenstellung ihres Antragsdossiers dienen. Diese Vorlagen orientieren sich im Aufbau am modularen *Common Technical Document* CTD-Format, das aus den klassischen Verfahren der Arzneimittelzulassung bekannt ist. Sie sind gegenüber dem eigentlichen CTD-Format jedoch erheblich verkürzt und berücksichtigen die für die Genehmigung in § 4b Abs. 3 AMG festgelegten gesetzlichen Vorgaben.

Die einzelnen Antragsmodule sind unter folgendem Link auf den Internetseiten des PEI zu finden:

>> [www.pei.de](http://www.pei.de)

> Antragsteller und Pharmazeutische Unternehmer > Genehmigung von ATMP nach § 4b Abs. 3 AMG

Das PEI empfiehlt ein wissenschaftliches Beratungsgespräch mit den Experten des PEI bereits in einer frühen Phase der Entwicklung des Arzneimittels sowie im Besonderen im Vorfeld einer klinischen Prüfung und in Vorbereitung auf eine Antragstellung.



## Kontakt

Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen, Germany  
E-Mail: [innovation@pei.de](mailto:innovation@pei.de)  
[www.pei.de](http://www.pei.de)

### Ansprechpartnerin

Bettina Ziegele, M. A., Leitung Innovationsbüro  
Telefon: +49 6103 77 1012

Innovationsbüro

Telefon: +49 6103 77 1033

Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage unter:

>> [www.pei.de/innovationsbuero](http://www.pei.de/innovationsbuero)

# ANHANG

## Rechtliche Basis der Begriffsdefinitionen

### I. Begriffsbestimmung „Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“

Gemäß Art. 2 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 der 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

(...)

- b) Ein „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ ist ein Produkt,
- 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 Binde-substanzen.

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.

- c) Zellen oder Gewebe gelten als „biotechnologisch bearbeitet“, wenn sie wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:
- Die Zellen oder Gewebe wurden substanziiell bearbeitet, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden. Nicht als substanziielle Bearbeitungsverfahren gelten insbesondere die in Anhang I aufgeführten Bearbeitungsverfahren.

- Die Zellen oder Gewebe sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender.

d) Als „kombiniertes Arzneimittel für neuartige Therapien“ gilt ein Arzneimittel für neuartige Therapien, das folgende Voraussetzungen erfüllt:

- Es enthält als festen Bestandteil eines oder mehrere Medizinprodukte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 93/42/EWG oder eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte im Sinne des Artikels 1 Absatz 2 Buchstabe c der Richtlinie 90/385/EWG, und
- sein Zell- oder Gewebeanteil muss lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, oder
- sein Zell- oder Gewebeanteil, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als Hauptwirkungsweise betrachtet werden kann.

(2) Enthält ein Produkt lebensfähige Zellen oder Gewebe, so gilt die pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkung dieser Zellen oder Gewebe als die Hauptwirkungsweise dieses Produkts.

(3) Ein Arzneimittel für neuartige Therapien, das sowohl autologe (vom Patienten selbst stammende) als auch allogene (von anderen Personen stammende) Zellen oder Gewebe enthält, gilt als Arzneimittel zur allogenen Verwendung.

(4) Ein Produkt, auf das die Definition für „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und die Definition für somatische Zelltherapeutika zutreffen, gilt als biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt.

- (5) Ein Produkt, das unter die Definition
- „somatisches Zelltherapeutikum“ oder „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und
  - „Gentherapeutikum“
- fallen kann, gilt als Gentherapeutikum. (...)



## Anhang I

der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 der 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

Bearbeitungsverfahren, auf die in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe c erster Gedankenstrich verwiesen wird:

- Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Lyophilisieren
- Einfrieren
- Kryopräservieren
- Verglasen

### II. Begriffsbestimmungen „Gentherapeutikum“ und „somatisches Zelltherapeutikum“

Gemäß Teil IV des Anhangs der Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

(...)

#### 2.1. Gentherapeutikum

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.

#### 2.2. Somatisches Zelltherapeutikum

Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziiell 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.

Die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substanziielle Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

(...)

### Referenzen

- 1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
- 2 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 der 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
- 3 Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- 4 Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG)

# IMPRESSUM

## **Herausgeber**

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen

## **Konzeption, Redaktion**

Bettina Ziegele, M. A., Leitung des Innovationsbüros  
Athalia Müller, B.Sc., Innovationsbüro

## **Layout und grafische Produktion**

XYMBOL – design strategies  
Seeheim-Jugenheim

## **Fotos**

Andreas Buck

## **Druck**

Central-Druck Trost, Heusenstamm

Stand Juni 2012 auf Basis der 16. AMG-Novelle





**Paul-Ehrlich-Institut**

Paul-Ehrlich-Straße 51-59

63225 Langen

Deutschland/Germany

Telefon +49 6103 77 0

Telefax +49 6103 77 1234

>> [www.pei.de](http://www.pei.de)