

M. Schübler-Lenz¹ · C.K. Schneider^{2,3,4}

¹ Abteilung Medizinische Biotechnologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

² Abteilung EU-Kooperation/Mikrobiologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

³ Twincore Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

⁴ Vorsitzender des Ausschusses für Neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA und Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP, EMEA, London

Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für Neuartige Therapien

Das Regelwerk für Arzneimittel für Neuartige Therapien (Verordnung, Leitlinien, wissenschaftliche und technische Anforderungen im Annex zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, siehe unten) legt fest, dass bei ihnen einerseits dieselben regulatorischen Grundsätze wie für andere biotechnologische Arzneimittel gelten sollen. Andererseits wird anerkannt – und dies ist einer der Gründe für die Entwicklung der Verordnung 1394/2007 [1] als „lex specialis“ –, dass Art und Umfang qualitätsbezogener, vorklinischer und klinischer Daten zum Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Neuartigen Therapien hochspezifisch sein können (Erwägungsgrund 13 der Verordnung). Es stellt sich die Frage, inwieweit das klinische Entwicklungsprogramm nach international anerkannten Kriterien und Regeln – wie sie im Dokument der International Conference on Harmonisation (ICH) E8 festgehalten sind [2] – erfolgt, und inwieweit davon unter Beachtung der spezifischen Eigenschaften des Prüfpräparates abgewichen werden kann. Ohne Einschränkung gilt der Grundsatz, dass vor der ersten klinischen Anwendung am Menschen ausreichend nicht-klinische Daten zur Verfügung stehen müssen, um eine ausreichende Sicherheit und den Schutz der behandelten Patienten zu gewährleisten. In welchem Umfang das Prüfpräparat vor Beginn der ersten klinischen Anwendung charakterisiert sein sollte, ist eine der Kernfragen so-

wohl bei Beratungsgesprächen am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Vorfeld der klinischen Prüfungen als auch bei wissenschaftlichen Beratungen (Scientific Advice Procedures) der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA.

Bedingt durch die Tatsache, dass die vorklinische Entwicklung insbesondere der zellbasierten Produkte häufig in der Hand von Forschungszentren und Universitäten liegt, deren wissenschaftliche Arbeit oft nicht auf die spezifischen Erfordernisse der Medikamentenentwicklung fokussiert, gibt es in diesem Bereich einen hohen Beratungsbedarf. Gleiches gilt für Produkte, die von kleinen und mittelgroßen Biotechnologieunternehmen entwickelt werden. Für diese stellt der Aufbau eines regulatorischen-konzeptionellen Sachverständigen neben der wissenschaftlichen Expertise meist eine besondere Herausforderung dar. Erschwerend kommt oft hinzu, dass der große Bereich der autologen biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte (Tissue Engineering) bisher nicht in den regulatorischen Rahmen der Arzneimittelentwicklung eingebunden war und somit die Entwicklungsprogramme nicht notwendigerweise den heute gültigen Prinzipien folgten. Insgesamt sind die Produkte, die unter die Definition der Arzneimittel für Neuartige Therapien fallen, und die geplanten Anwendungsgebiete so unterschiedlich, dass nur eine auf das jeweilige Produkt zugeschnittene vorklinische und kli-

nische Entwicklung sinnvoll ist, um Zeit und Ressourcen möglichst effizient einzusetzen. Dem tragen die Konzepte, die im EMEA-Leitfaden für zellbasierte Therapien [3] sowie in der Richtlinie 2009/120/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/83/ECG [4] beschrieben werden, auf Basis einer Risikoanalyse Rechnung. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen noch keine konkreten produktspezifischen Leitlinien zur Verfügung, sodass die Frage des Umfangs des nicht-klinischen Datenpaketes beim Übergang von der nicht-klinischen in die klinische Phase der Entwicklung sowohl für Antragsteller als auch für die mit der Genehmigung befassten Wissenschaftler am PEI eine Herausforderung darstellt.

Im Folgenden werden die gesetzlichen Grundlagen, die Besonderheiten der Guten Klinischen Praxis (GCP) und bisherige Erfahrungen mit klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für Neuartige Therapien in Deutschland dargestellt.

Rechtlicher Rahmen/ gesetzliche Grundlagen

Die europäische Richtlinie 2001/20/EG [5] vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen harmonisiert die Anforderungen an klinische Prüfungen in den Mitgliedsstaaten. Sie wurde am 6. August 2004 durch

die 12. AMG-Novelle in deutsches Recht überführt. Damit wurde die Durchführung klinischer Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln und somatischen und xenogenen Zelltherapeutika in Deutschland gesetzlich verankert. Mit der Schaffung eines einheitlichen europäischen Rechtsrahmens für Neuartige Therapien werden nun auch die Anforderungen an klinische Prüfungen mit biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten (Tissue Engineering, TE) angeglichen.

Bisher war der Rechtsrahmen für diese Produkte in der Europäischen Gemeinschaft uneinheitlich geregelt. Je nach individueller Einschätzung des nationalen Gesetzgebers waren TE-Produkte in den EU-Mitgliedsstaaten als Arzneimittel oder als Medizinprodukte eingeordnet. In Deutschland waren biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte dem Arzneimittelrecht zugeordnet und im Arzneimittelgesetz (AMG) reguliert. Durch die Ausnahme von der Zulassungspflicht in § 21 Abs. 2 Nummer 1a AMG war jedoch die größte Gruppe, die autologen Produkte der Gewebezüchtung zur Geweberegeneration, von der Zulassungspflicht ausgenommen. Diese Regelung hat nun zur Folge, dass in Deutschland TE-Produkte legal auf dem Markt sind, ohne dass zu deren Markteinführung ein formaler Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gesetzlich gefordert worden war. Somit liegen für viele dieser Produkte keine im Rahmen von klinischen Studien erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor. Mit der Übernahme des Begriffs der Neuartigen Therapien in § 4 Abs. 9 der 15. AMG-Novelle gelten die Bestimmungen des AMG zur klinischen Prüfung auch für die Arzneimittelgruppe der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte.

Die in Art: 29 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 festgelegten Übergangsfristen für eine zentrale Zulassung bieten die Möglichkeit, auf dem Markt befindliche Produkte weiter in Verkehr zu bringen. Am Ende der Übergangsperiode müssen diese Produkte dann den Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 entsprechen. Das heißt, sie müssen dann die zentrale europäische Zulassung über die EMEA erhalten, um in Verkehr gebracht werden zu dürfen. Aus-

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:68–74 DOI 10.1007/s00103-009-0984-4
© Springer-Verlag 2009

M. Schübler-Lenz · C.K. Schneider

Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für Neuartige Therapien

Zusammenfassung

Für Arzneimittel für Neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) gelten dieselben Grundsätze zur Bewertung wie für andere biotechnologische Arzneimittel. Dennoch können Art und Umfang der Daten zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit hochspezifisch sein. Bisher waren Arzneimittel für Neuartige Therapien europaweit uneinheitlich geregelt, zum Beispiel waren biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte in den EU-Mitgliedsstaaten als Arzneimittel oder als Medizinprodukte reguliert. Somit liegen für manche Produkte keine Daten aus klinischen Prüfungen vor, zum Beispiel für einige autologe Chondrozytenpräparate. Der Entwurf der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für Neuartige

Therapien beschreibt die spezifischen zusätzlichen Anforderungen, zum Beispiel die Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit. 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 Produkttypen und Indikationsgebieten. Der Ausschuss für Arzneimittel für Neuartige Therapien (CAT) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA wurde gegründet, um den wissenschaftlichen und regulatorischen Herausforderungen zu begegnen.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfung · Gute Klinische Praxis · Neuartige Therapien · Zulassung · Europäische Arzneimittelagentur

Clinical trials with advanced therapy medicinal products

Abstract

For advanced therapies, the same basic principles for assessment apply as for any other biotechnological medicinal product. Nevertheless, the extent of data for quality, safety, and efficacy can be highly specific. Until recently, advanced therapies were not uniformly regulated across Europe, e.g., tissue engineered products were regulated either as medicinal products or medical devices. Thus, for some products no data from clinical studies are available, e.g., for autologous chondrocyte products. The draft guideline on Good Clinical Practice for clinical trials with advanced therapies describes specific addi-

tional requirements, e.g., ensuring traceability. Most clinical studies with advanced therapies in Germany are still in early phase I or II trials with highly divergent types of products and clinical indications. The Committee for Advanced Therapies (CAT) at the European Medicines Agency (EMA) has been established to meet the scientific and regulatory challenges with advanced therapies.

Keywords

Clinical trials · Good clinical practice · Advanced therapies · Marketing authorization · European Medicines Agency

genommen von der zentralen Zulassung sind nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für Neuartige Therapien.

Bei der Planung, Durchführung und Dokumentation von klinischen Prüfungen mit Neuartigen Therapien müssen die Grundsätze der international gültigen Richtlinien der Guten Klinischen Praxis angewendet werden. Um die speziellen technischen Merkmale der Neuartigen Therapien bei der Durchführung von klinischen Prüfungen zu berücksichtigen, wird die Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien der Guten Klinischen Praxis [6] geändert und angepasst (Artikel 4 Abs. 2 der Verordnung Nr. 1394/2007). Auf Basis dieser rechtlichen Grundlage hat die Inspektorenarbeitsgruppe der EMEA eine Leitlinie zur Anpassung der Guten Klinischen Praxis an die Neuartigen Therapien [7] entworfen, die in der Version vom 2. Juli 2008 einer öffentlichen Kommentierung zugeführt wurde. Die Kommentierung wurde am 15. Oktober 2008 abgeschlossen.

Voraussetzung für den Beginn der klinischen Prüfung eines Arzneimittels für Neuartige Therapien in Deutschland ist, dass diese durch die zuständige Ethikkommission und durch das PEI als zuständige Bundesoberbehörde bewertet und genehmigt wurde. In der GCP-Verordnung vom 12. August 2004 [8] werden die Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen näher spezifiziert. Die inhaltlichen und formalen Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen sind in der 3. Bekanntmachung vom 10. August 2006 ausgeführt [9].

Die Implementierung der europäischen Richtlinie 2001/20/EG in nationale Gesetze in den Mitgliedsstaaten der EU führte zu unterschiedlichen Regulierungen. Diese betreffen zum Beispiel die Zuständigkeiten der nationalen Behörden, die Fristen für die Genehmigung der klinischen Prüfung und die Anforderungen an Inhalt und Format der chemisch-pharmazeutischen und biologischen Dokumentation, die mit dem Antrag auf Prüfungsgenehmigung (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) vorzulegen

sind. In Deutschland erfolgt die inhaltliche Prüfung der Unterlagen einer Prüfsubstanz für Neuartige Therapien innerhalb einer Frist von 90 Tagen nach Vorlage eines ordnungsgemäßen Antrages beim PEI. Um die Harmonisierung der Richtlinie 2001/20/EG zu unterstützen und zu koordinieren, wurde die Clinical Trials Facilitation Group (CTFG), eine Arbeitsgruppe der EU Heads of Medicines Agencies (HMA), gegründet [10]. Um einer solchen Harmonisierung Vorschub zu leisten und die klinische Prüfung in Europa zu verbessern, bietet diese seit Januar 2009 eine freiwillige Harmonisierungsprozedur (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) für klinische Prüfungen an [11]. In diesem Verfahren sollen multinationale klinische Prüfungen durch die Länder, in denen die klinischen Prüfungen durchgeführt werden sollen, auf einer für den Sponsor und die beteiligten Länder freiwilligen Basis gemeinsam wissenschaftlich bewertet werden. Die klinische Prüfung muss eine von drei Kriterien beinhalten, um für das VHP infrage zu kommen: Es muss sich um eine:

1. multinationale klinische Prüfung mit Erstanwendungen am Menschen mit Prüfsubstanzen mit bekannten oder vermuteten Risikofaktoren entsprechend der EMEA-Leitlinie EMEA/CHMP/SWP/2836707/2007 [12] handeln oder um eine
2. multinationale klinische Prüfung mit Prüfsubstanzen mit begrenzter Erfahrung innerhalb der EU, beispielsweise Prüfsubstanzen mit unbekanntem Wirkmechanismus, neuen Herstellungsprozessen/-methoden, Verbindung zu Produktklassen mit bekannten Sicherheitsbedenken, mit „Auffälligkeiten“ in präklinischen Untersuchungen et cetera, oder um eine
3. multinationale klinische Prüfung mit einer sehr großen Anzahl von Prüfungsteilnehmern und an der klinischen Prüfung beteiligten Mitgliedsstaaten.

Dies bedeutet, dass klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten für Neuartige Therapien, die in mehreren Mitgliedsstaaten durchgeführt werden, für das VHP infrage kommen. Dies ist aus Sicht der Autoren durchaus zu begrüßen. Nähere In-

formationen sind auf der Homepage des PEI zu finden [13].

Anpassung der Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis

Der Entwurf der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen mit Neuartigen Therapien [7] beschreibt die für Neuartige Therapien spezifischen *zusätzlichen* Anforderungen an die Gute Klinische Praxis. Die bisher vorliegende englischsprachige Version vom 2. Juli 2008 [7] bezieht sich auf „Advanced Therapy Investigational Medicinal Products (ATIMP)“, die im Folgenden als „Prüfpräparate für Neuartige Therapien“ bezeichnet werden. Bei Neuartigen Therapien, die Zellen oder Gewebe enthalten, müssen neben dem Sponsor und dem Prüfarzt noch andere „Mitspieler“ wie die Entnahmeorganisation oder die Gewebeeinrichtung berücksichtigt werden.

Die vier spezifischen Prinzipien der Guten Klinischen Praxis bei Prüfpräparaten mit Neuartigen Therapien beinhalten, dass

1. das Prüfpräparat von der Gewinnung der Zellen oder des Gewebes bis hin zur Gabe an den Patienten und zur Entsorgung rückverfolgbar ist,
2. die in die Prüfung eingeschlossenen Patienten über die Beendigung der Prüfung hinaus nachbeobachtet werden und Informationen über Kontaktstellen erhalten,
3. die Spende, Beschaffung und Testung menschlicher Gewebe und Zellen, die für die Herstellung von Prüfpräparaten für Neuartige Therapien verwendet werden, in Übereinstimmung mit der Geweberichtlinie 2004/23/EG [14] durch qualifizierte Entnahmeorganisationen und Gewebeeinrichtungen erfolgen,
4. wenn Gewebe oder Zellen von Tieren bei der Herstellung von Prüfpräparaten verwendet werden, dies in Übereinstimmung mit dem EMEA-Leitfaden zu xenogenen zellbasierten Arzneimitteln [15] erfolgt, der gerade revidiert wird [16].

Der Archivierungszeitraum für die Aufzeichnungen zur Rückverfolgbarkeit umfasst 30 Jahre ab Verfallsdatum des

Prüfpräparates. Bei der Meldung unerwünschter Ereignisse müssen solche, die zum Beispiel in einem Zusammenhang mit der chirurgischen Implantation der Zellen oder mit dem verwendeten Medizinprodukt stehen, dokumentiert werden. Der Leitlinienentwurf weist auch auf die Anforderungen an die Nachbeobachtung der Patienten und die Dokumentation der hierfür erforderlichen Maßnahmen im Studienprotokoll hin.

Weiterhin wird eingegangen auf die spezifischen Verantwortlichkeiten der Ethikkommission, des Prüfarztes und des Sponsors im Hinblick auf die Anwendung von Zellen und Geweben sowie auf die diesbezüglich erforderliche Aufklärung des Patienten. Bei der Anwendung von Genterapie-Arzneimitteln muss auf die Risiken des „Sheddings“ hingewiesen werden, das heißt auf die Ausscheidung des Genterapie-Arzneimittels in den Körperflüssigkeiten des Patienten, die Dritte gefährden könnte. Aufseiten des Prüfarztes werden spezielle Kenntnisse der Anwendung des Prüfpräparates in einem chirurgischen Verfahren gefordert.

Klinische Prüfungen mit somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten

Generell sollen die Kerndaten einer klinischen Prüfung vom Antragsteller in die EudraCT-Datenbank der EMEA eingetragen werden. Die Datenbank besteht seit Mai 2004 und wird zentral von der EMEA sowie lokal in den Genehmigungsbehörden der Mitgliedsländer verwaltet. Die Datenbank wird im 2. Quartal 2010 mit Blick auf die Neuartigen Therapien umgestellt. Sie wird dann im Antragsformular die Eingabe der Art des „Advanced Therapy Investigational Medicinal Products (ATIMP)“ ermöglichen. Die bisherige Abfrage beinhaltet die Abfrage nach „Zelltherapeutika“ oder „Genterapeutika“. Die Zahl der in den europäischen Mitgliedsstaaten eingetragenen klinischen Prüfungen mit Zelltherapeutika hat sich seit 2006 stark erhöht. (■ Tab. 1, 2, ■ Abb. 1). Während von Mai 2004 bis zum dritten Quartal 2006 insgesamt 59 Prüfsubstanzen in 73 klinischen Prüfungen eingetragen waren, erhöhte sich in den darauffolgenden Jahren

Tab. 1 Kumulative Anzahl der beantragten klinischen Prüfungen in der EU (Quelle: EudraCT-Datenbank, 3. Quartal 2005 bis 2. Quartal 2009)

Somatische Zelltherapeutika (klin. Prüfungen/Produkte)	3. Q. 2005 (25/13)	3. Q. 2006 (73/59)	3. Q. 2007 (132/112)	3. Q. 2008 (213/171)	2. Q. 2009 (273/203)
Indikation					
Krebs (Immuntherapie)	3	23	45	70	87
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	4	17	31	44	47
Andere Organerkrankungen	5	12	28	48	60
Neurologische Erkrankungen	1	4	5	6	6
AIDS	–	1	1	1	1
Histiozytose (HLH)	–	1	1	1	1
Unfruchtbarkeit	–	1	1	1	1
Summe Produkte	13	59	112	171	203

Tab. 2 Kumulative Anzahl der beantragten klinischen Prüfungen in der EU (Quelle: EudraCT-Datenbank, 3. Quartal 2005 bis 2. Quartal 2009)

Genterapeutika (klin. Prüfungen/Produkte)	3. Q. 2005 (19/9)	3. Q. 2006 (51/23)	3. Q. 2007 (69/35)	3. Q. 2008 (124/59)	2. Q. 2009 (146/71)
Krebs	4	13	20	29	34
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	2	3	4	6	7
Stoffwechselerkrankungen	–	–	–	1	1
Autoimmunerkrankungen	1	2	2	4	6
HIV-Infektion	2	2	2	7	7
Andere Infektionskrankheiten	–	–	1	2	5
Neurologische Erkrankungen	–	1	3	5	5
Andere	–	2	3	5	6
Summe Produkte	9	23	35	59	71

Tab. 3 Antragszahlen auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit somatischen Zelltherapeutika am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), 2005 bis 2008, aufgeschlüsselt nach Phasen der Entwicklung

Somatische Zelltherapeutika	Phase I	Phase II	Phase III
2005	3	3	0
2006	2	3	1
2007	1	4	4
2008	5	5	5
Gesamt	11	15	9

die Anzahl der Prüfsubstanzen um zirka 50 pro Jahr auf 203 bis zum zweiten Quartal 2009. Die häufigste untersuchte Indikation ist Krebs, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Anzahl der klinischen Prüfungen, die in Deutschland zur Genehmigung eingereicht wurden, lässt sich aus der Bearbeitungsstatistik für Anträge auf klinische Prüfung am PEI [17] ablesen (■ Tab. 3, 4). Von insgesamt 787 eingereichten klinischen Prüfungen, die seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle eingereicht wurden, fallen 35 in den Bereich der somatischen Zelltherapie beziehungsweise in den Bereich der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte.

Betrachtet man die globale Situation bei klinischen Prüfungen und die weltweit verfügbare Anzahl der Studienzentren, dann steht Deutschland mit 4214 Studienzentren nach den USA mit 36.281 Zentren an zweiter Stelle [18], gefolgt von Frankreich (Rang 3) und Spanien (Rang 5). Im europäischen Vergleich der klinischen Prüfungen mit Neuartigen Therapien zeigt sich, dass in Spanien deutlich weniger klinische Prüfungen mit Genterapeutika durchgeführt werden, dass aber die Zahl der klinischen Prüfungen mit somatischen Zelltherapien mit der in Deutschland vergleichbar ist: Unterschiede sind aber beim Anteil kommerzieller und nicht-kommerzieller Antragsteller sowie mit Blick auf die Herkunft der zellbasierten Prüfpräparate und der

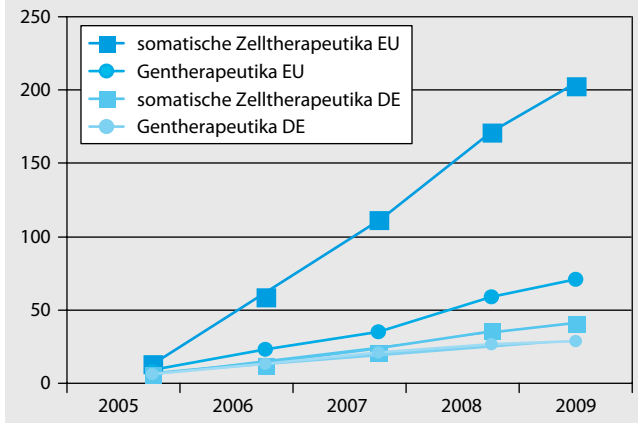


Abb. 1 ◀ Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln für Neuartige Therapien in der EU und in Deutschland (Quelle: EudraCT-Datenbank und <http://www.pei.de>)

behandelten Erkrankungen festzustellen. In Spanien liegt ein Schwerpunkt der klinischen Prüfungen auf der Erprobung autologer mesenchymaler Stammzellen aus unterschiedlichen Quellen zur kardialen und vaskulären Regeneration oder zum Verschluss entzündlich bedingter Fisteln. Die überwiegende Zahl der Studien befindet sich in der explorativen frühen Phase I oder II. Bei nur einem Achtel der Studien ist der Antragsteller ein kommerzieller Hersteller, die meisten Studien werden von Universitäten oder Forschungsinstituten beantragt. In Deutschland wird hingegen ein Drittel der Anträge auf klinische Prüfungen von biotechnologischen Unternehmen eingereicht. Obwohl Deutschland das europäische Land mit der größten Zahl an privatwirtschaftlichen Herstellern von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten ist (so die von Capgemini Deutschland erarbeitete Studie „Regenerationstechnologien für Medizin und Biologie – Beiträge für ein strategisches Förderkonzept“ [19]), stammen hier die meisten Anträge auf klinische Prüfungen von biotechnologischen Unternehmen aus dem europäischen Ausland oder den USA. Im Unterschied zu Spanien variiert die Herkunft der Zellen in Deutschland, das heißt, es werden verhältnismäßig mehr Studien mit Zellen allogener Herkunft durchgeführt, was auch das breite Spektrum der behandelten Erkrankungen erklärt. Die Indikationen umfassen nahezu alle Anwendungsfelder der regenerativen Medizin, wie etwa die Behandlung von Hautdefekten, die kardiovaskuläre Regeneration, die Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung sowie auch diverse onkologische Erkrankungen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die biotechnologische Gewebear-

beitung zur regenerativen Behandlung von Knorpeldefekten am Knie. Obwohl hierfür bereits seit einigen Jahren biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte eingesetzt werden und für einige Produkte auch eine „Marktzulassung“ gemäß bisheriger AMG-Regelungen besteht, sind beim PEI bis vor Kurzem nur wenige Anträge auf klinische Prüfungen Neuartiger Therapien dieser Produkte für diese Indikation eingereicht worden. Dies lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass es für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte bisher kein gesetzliches Regelwerk gab, das den Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit als Voraussetzung für eine Marktzulassung forderte (siehe weiter oben). Die zentrale Zulassung der autologen Chondrozytenprodukte zur Behandlung von Knorpeldefekten am Knie, die nach Ablauf der bereits genannten Übergangsfrist Pflicht wird, stellt sowohl für die Sponsoren als auch für die Behörden der Mitgliedsstaaten eine besondere Herausforderung dar. Trotz der breiten klinischen Anwendung der autologen Chondrozytenimplantation nach Veröffentlichung der ersten diesbezüglichen Ergebnisse durch Brittberg 1994 [20] wurden bisher nur wenige Patienten in prospektiv geplanten klinischen Prüfungen behandelt. Die vorliegenden klinischen Daten stammen meist aus Anwendungsbeobachtungen oder aus retrospektiv durchgeführten Analysen klinischer Studien, die nicht nach den Kriterien der Guten Klinischen Praxis durchgeführt wurden. Durch das Fehlen einer schrittweise durchgeführten und auf Erkenntnisse aus vorangehenden Studien aufbauenden klinischen Entwicklung mangelt es an wesentlichen klinischen Eckdaten, die Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels – und als sol-

che gelten diese Produkte nunmehr – sind. Dazu gehören die Identifikation der bestmöglichen Dosierung, der Nachweis der Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie und der Nachweis der Unbedenklichkeit im Rahmen randomisierter kontrollierter klinischer Prüfungen. Andererseits liegen für autologe Chondrozytenprodukte verschiedener Hersteller oft klinische Daten von Tausenden von Patienten vor, die Hinweise auf eine sichere Anwendung und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (Schmerz und Bewegungseinschränkung) liefern könnten. Hier ist auf Ebene der EMEA die Entscheidung zu treffen, in welchem Umfang weitere klinische Daten im Rahmen prospektiver randomisierter Vergleichsstudien zu generieren sind, um bis zur festgelegten Frist vom 30. Dezember 2012 die in der Verordnung vorgeschriebenen Kriterien zu erfüllen.

Klinische Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln

Seit der ersten Genehmigung einer Gentherapiestudie zur Behandlung von Kindern mit einem schweren kombinierten Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) im Jahr 1990 haben die klinischen Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln kontinuierlich zugenommen. Das erste und einzige Gentherapie-Arzneimittel, das bisher zugelassen wurde, ist ein adenoviraler Vektor der Firma SiBiono Genetech zum Transfer des p53-Gens. Es wurde 2003 in China zur Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen zugelassen. Die Zulassung beruhte jedoch auf klinischen Daten der Phase II, sodass der formale Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Phase-III-Studien noch aussteht. Das Arzneimittel ist in Europa derzeit nicht zugelassen.

Für den Zeitraum zwischen 1989 und März 2009 wurden weltweit 1458 klinische Prüfungen mit Gentherapeutika erfasst [21]. Diese umfassen Studien zur Therapie, Prophylaxe und Diagnostik von Krankheiten. Das Indikationsspektrum ist erwartungsgemäß groß und umfasst vorwiegend Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und die Korrektur monogener Erkrankungen. Seit 1999 hat sich die Anzahl der jährlich weltweit durchgeführten

Studien (begonnen oder genehmigt) auf 85 bis 120 eingependelt; etwa zwei Drittel der Prüfungen erfolgen in den USA. Etwa ein Viertel der klinischen Prüfungen werden in der EU durchgeführt, davon die meisten in Großbritannien, gefolgt von Deutschland und der Schweiz. Bis zum zweiten Quartal 2009 waren 146 klinische Prüfungen mit 71 verschiedenen Gentherapie-Arzneimitteln in der EudraCT-Datenbank der EMEA eingetragen (■ **Tab. 2**).

In Deutschland ist das PEI für die Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln zuständig. Wie aus seiner Bearbeitungsstatistik [17] hervorgeht, wurden seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle 27 klinische Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln eingereicht, das sind 3,4% der insgesamt am PEI eingereichten klinischen Prüfungen (■ **Tab. 4**). Beim Einreichen einer klinischen Prüfung mit Gentherapie-Arzneimitteln ist zu beachten, dass bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus (GVO) oder aus einer Kombination gentechnisch veränderter Organismen bestehen, eine Bewertung der Risiken einer eventuellen Freisetzung des/der GMO in die Umwelt vorliegen muss. Das PEI trifft die Entscheidung über die Genehmigung im Benehmen mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Freisetzung dieser gentechnisch veränderten Organismen im Rahmen der klinischen Prüfung.

Die häufigsten für den Gentransfer verwendeten Vektoren sind virale Vektoren. Beim Ex-vivo-Gentransfer, der zum Beispiel durchgeführt wird, um Knochenmarkszellen genetisch zu „modifizieren“, kommen derzeit vorwiegend retrovirale Vektoren zum Einsatz. Beim In-vivo-Gentransfer werden meistens adenovirale oder Poxvirus-Vektoren verwendet. Allerdings nimmt die Zahl der Studien mit nicht-viralen Vektoren stetig zu.

Die meisten klinischen Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln werden an Patienten mit onkologischen Erkrankungen durchgeführt, während Studien zur Korrektur oder Kompensation von Gendefekten bei monogenen Erkrankungen eher selten sind. Das gilt auch für die am PEI be-

Tab. 4 Antragszahlen auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), 2005 bis 2008, aufgeschlüsselt nach Phasen der Entwicklung

Gentherapie-AM/GVO ^a	Phase I	Phase II	Phase III
2005	1	3	2
2006	5	1	1
2007	3	2	3
2008	1	4	1
Gesamt	10	10	7

^aGentechnisch veränderter Organismus

antragten klinischen Prüfungen. Die gentherapeutische Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen beruht zum einen auf dem Prinzip, Krebszellen durch Übertragung eines „Suizid-Gens“ abzutöten. Zum anderen versucht man in klinischen Prüfungen auch, Krebszellen durch Einschleusen zusätzlicher Gene so zu verändern, dass sie vom Immunsystem des Patienten als fremd erkannt und abgetötet werden. Dieses Verfahren der „Tumorvakzinierung“, oder besser „onkologischen Immuntherapie“, wird schon seit mehreren Jahrzehnten klinisch untersucht, ohne dass es bisher gelungen ist, eine dieser Therapieformen zur Marktreife zu bringen. Jedoch haben die rasch zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Tumorummunologie dazu geführt, dass sich viele onkologische Immuntherapien im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Erprobung befinden. Mehr als die Hälfte der in Deutschland zur Genehmigung vorgelegten Immuntherapien mit Gentherapie-Präparaten wird in randomisierten kontrollierten Studien der Phase III geprüft. Ein Beispiel hierfür sind Tumorzellen, die mit immunstimulierenden Molekülen transduziert und anschließend bestrahlt werden, um ihre Replikation im Patienten zu verhindern. Die genetisch veränderten Zellen werden mehrmals über mehrere Monate hinweg intradermal mit dem Ziel appliziert, eine spezifisch gegen den Tumor gerichtete CD4- und CD8-T-Zell-Immunantwort und dadurch eine Tumorreduktion zu induzieren. Weitere Beispiele sind abgeschwächte (attenuierte) Viren, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie Tumorentantigene tragen, oder DNA-Impfstoffe, die bei Melanompatienten intratumoral injiziert werden.

Die Phase-III-Studien der Tumorvakzine unterscheiden sich im Design wenig von den Phase-III-Studien mit Che-

motherapeutika oder mit monoklonalen Antikörpern. Oft werden die Gentherapie-Prüfsubstanzen kombiniert mit einer Chemotherapie verabreicht und gegen Chemotherapie geprüft mit dem Ziel, eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu belegen. Um einen statistisch signifikanten Vorteil in der Patientengruppe zu zeigen, die die Kombinationstherapie erhält, müssen in der Regel mehrere hundert Patienten behandelt werden. Die klinische Entwicklung onkologischer Immuntherapien hat allerdings gezeigt, dass die Induktion einer Anti-Tumor-Immunantwort und die Stabilisierung des Tumorwachstums mehrere Wochen oder Monate benötigt, sodass es notwendig erscheint, neue und für die „Tumorvakzinierung“ spezifische Kriterien und Studienendpunkte zu entwickeln. Ein wichtiger Aspekt, der im Studienprotokoll angesprochen werden sollte, ist in diesem Zusammenhang die Verfügbarkeit anderer zugelassener Therapien, die man den behandelten Patienten möglicherweise während der Zeit der „Tumorimpfung“ vorenthält.

In neuen interessanten Konzepten werden onkolytische Viren genetisch so verändert, dass sie sich vorwiegend in Tumorzellen vermehren und diese zerstören, ohne in gesunde Zellen einzudringen. Virale Gene können entfernt (deletiert) werden, um die Tumorselektivität zu erhöhen, und es können in das Virus zusätzlich immunstimulierende Gene eingebracht werden, um die Immunantwort zu verbessern. Während klinische Studien mit „Tumorvakzinen“ eine in der Regel gute Verträglichkeit dieses Behandlungskonzeptes gezeigt haben, liegen zu onkolytischen Viren deutlich weniger klinische Ergebnisse vor. Vor ihrer ersten klinischen Anwendung am Menschen im Rahmen einer Phase-I-Stu-

die muss sichergestellt sein, dass die vorgelegten nicht-klinischen Daten ausreichen, um eine positive Nutzen-Risiko-Analyse zu erstellen. Bei der Bewertung von Phase-I-Studien mit onkolytischen Viren werden am PEI die Daten zur Qualität und zur Präklinik vor allem mit Blick auf eine hohe Tumorselektivität der onkolytischen (zellzerstörenden) Wirkung analysiert, um eine ungewollte Ausbreitung der replikationsfähigen Viren in den durch die Krebskrankung meist immungeschwächten Patienten auszuschließen. Bei onkolytischen Viren aus der Gruppe der Herpesviren wird in der Risikoanalyse berücksichtigt, dass wirksame antivirale Arzneimittel wie Azyclovir zur Verfügung stehen, um den in der klinischen Prüfung behandelten Patienten vor einer ungewollten systemischen Ausbreitung der Viren zu schützen.

Die enge Kooperation zwischen regulatorisch tätigen und im Bereich des Gentransfers forschenden Wissenschaftlern am PEI bietet eine günstige Voraussetzung für die fundierte Bewertung – und schließlich erfolgreiche Genehmigung – klinischer Prüfungen mit Gentherapie-Arzneimitteln.

Fazit

Das Feld der „Neuartigen Therapien“ ist vielfältig – nicht nur, was die Zahl an unterschiedlichen Produktklassen, Wirkmechanismen und zu behandelnden Erkrankungen betrifft. Auch die regulatorischen Herausforderungen sind vielgestaltig. So müssen zum Beispiel diejenigen Produkte, die sich bereits legal in Deutschland auf dem Markt befinden, am Ende der Übergangsfrist das zentrale europäische Zulassungsverfahren durchlaufen haben. Erfreulicherweise ist eine stetige Zunahme an klinischen Prüfungen zu verzeichnen (▣ Abb. 1). Es darf sicherlich als günstig erachtet werden, dass die Europäische Kommission der Mannigfaltigkeit und Spezifität dieser innovativen Arzneimittel unter anderem dadurch Rechnung getragen hat, dass sie bei der EMEA einen Ausschuss für Neuartige Therapien (CAT) [22] errichtet hat. Dieser Ausschuss vereint Experten aus allen Bereichen der Neuartigen Therapien aus ganz Europa. Er besitzt damit den Sachverstand, eine wissenschaftlich fun-

dierte Bewertung zu treffen, die sowohl die „Standard“-Anforderungen an Humanarzneimittel als auch die spezifischen Anforderungen (einschließlich erforderlicher und wissenschaftlich begründbarer Abweichungen) an Neuartige Therapien berücksichtigt. Dem Komitee gehören neben Behördenvertretern auch Mediziner, Patientenvertreter und Wissenschaftler aus dem universitären Bereich an. Viele Mitglieder kennen die Besonderheiten (und Schwierigkeiten), mit denen kleine Unternehmen oder nicht-kommerziell arbeitende Universitäten zu kämpfen haben. Im Juni 2009 hat der CAT bereits sein erstes Verfahren mit einer positiven Empfehlung abgeschlossen [23]. Es ist zu hoffen, dass dies ein positives Signal für die Entwicklung solcher Produkte ist. Neben all den Herausforderungen, die es zu meistern gilt, haben Neuartige Therapien aufgrund ihrer Innovationskraft ihren Namen sicherlich verdient.

Hinweis

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

Korrespondenzadresse

Dr. M. Schübler-Lenz

Abteilung Medizinische Biotechnologie, Paul-Ehrlich-Institut, 63225 Langen
schmr@pei.de

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

Literatur

1. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 10.12.2007. L324/121–137 (2007)
2. European Medicines Agency (EMA) (1995) ICH Topic E 8. General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>
3. European Medicines Agency (EMA) (2008) Guideline on Human Cell-based Medicinal Products EMEA/CHMP/410869/2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906enfin.pdf>
4. 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
5. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 1.5.2001, L121/34

6. Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der Guten Klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte. Amtsblatt der Europäischen Union 9.4.2005, L91/13–19
7. European Commission (2008) Draft detailed guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. http://ec.europa.eu/enterprises/pharmaceuticals/advtherapies/docs/2008_07_Consultation%20paper-NR-2008-07-02.pdf
8. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>
9. Dritte Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen (vom 10. August 2006). http://www2.bfmg.de/bekanntmachungen/3bk_kp.pdf
10. Heads of Medicines Agencies (2004) Mandate for the HMA Clinical Trials Facilitation Group (CTFG). http://www.hma.eu/uploads/media/CTFG_Manadate_13.01.pdf
11. Clinical Trials Facilitation Group (2008) Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications. Pilot Phase proposed by CTFG. http://www.hma.eu/uploads/media/VHP_public_CBB_22_Dec_08_hk_jan12.pdf
12. European Medicines Agency (EMA) (2007) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products EMEA/CHMP/SWP/2636/7. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2636707enfin.pdf>
13. Paul-Ehrlich-Institut (2009) Freiwillige Harmonisierung – Prozedur für klinische Prüfungen in Europa (VHP). http://www.pei.de/nn_1058920/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-vhp/klin-pruef-vhp-node.html
14. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. Amtsblatt der Europäischen Union, 7.4.2004, L 102/48–58
15. European Medicines Agency (EMA) (2003) Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products CPMP/1199/02. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/119902en.pdf>
16. European Medicines Agency (EMA) (2009) Draft Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/8350809en.pdf>
17. Paul-Ehrlich-Institut (2009) Bearbeitungsstatistiken für Anträge auf klinische Prüfung am Paul-Ehrlich-Institut. http://www.pei.de/cln_116/nn_154580/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-statistik/klin-pruef-statistik-inhalt.html
18. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER (2008) Trends in the globalization of clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 7:13–14
19. Capgemini Deutschland GmbH (2007) Abschlussbericht „Regenerationstechnologien für Medizin und Biologie – Beiträge für ein strategisches Förderkonzept“. <http://www.biotechnologie.de/BIO/Redaktion/PDF/de/Studien/capgemini-regmed-2007,property=pdf,be reich=bio,sprache=de,rwb=true.pdf>
20. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A et al (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889–895
21. Wiley Publishers (2007) Gene therapy clinical trials worldwide. <http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>
22. European Medicines Agency (EMA) (2009) Committee for Advanced Therapies. <http://www.emea.europa.eu/hmts/general/contacts/CAT/CAT.html>
23. European Medicines Agency (EMA) (2009) European Medicines Agency recommends first marketing authorisation for an advanced therapy medicinal product. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/chondroelect/39474109en.pdf>