

pharmazeutische medizin 1

ZUR SACHE

European Medicines Agency: From Business as it used to be to New Horizons

PRO & CONTRA

Paediatric Investigation Plans (PIPs): Chance oder Nachteil – eine Entgegnung

CONSILIUM

AMNOG meets EMA—
Methodological Areas of Debate
from an Industry Point of View

EMA

Zu neuen
Ufern



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Das Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

ATMP: kompetent versorgt am PEI

Mit der Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) sind große Hoffnungen auf eine bessere Behandlung von vielen Krankheiten mit hohem medizinischem Bedarf verbunden. Bevor Patienten jedoch von innovativen Arzneimitteln und Therapien profitieren können, muss die Überführung initialer Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung gelingen. Dieser Prozess ist oftmals sehr langwierig, kostenintensiv und birgt viele Herausforderungen. Ein wichtiger Aspekt der erfolgreichen Translation ist das Bewusstsein für relevante regulatorische Anforderungen. Durch einen frühzeitigen Dialog mit den zuständigen Zulassungsbehörden können sich Forscher und Entwickler auf dem Weg von der Forschung bis zur klinischen Prüfung und Zulassung über diese Anforderungen informieren. Das Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bietet hierzu bedarfsgerechte Beratungen, um eine erfolgreiche und effiziente Entwicklung innovativer Arzneimittel zu unterstützen. Der folgende Artikel informiert über die nationalen Beratungsmöglichkeiten zu ATMP und gibt einen Überblick über die Anfragen der letzten acht Jahre. Darauf aufbauend werden neue Guidelines im Bereich der ATMP vorgestellt.

| Dr. Nadine Kirsch-Stefan und Bettina Ziegele, M.A., Paul-Ehrlich-Institut, Langen



Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)

Fortschritte in Wissenschaft und Technik haben zur Entwicklung neuer innovativer Therapien, Technologien und Arzneimitteln geführt. Hierbei nehmen die Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) eine wichtige Rolle ein. ATMP eröffnen neue Möglichkeiten zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf. Ent-

scheidende neue Entwicklungen sind hier vor allem in den Bereichen der regenerativen Medizin sowie der personalisierten Therapie zu verzeichnen. ATMP finden unter anderem Anwendung bei degenerativen und genetischen Erkrankungen, bei Krebs- und Autoimmunerkrankungen sowie bei Verletzungen. ATMP umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Darüber hinaus zählen zu dieser Gruppe auch kombinierte ATMP,

die aus einer Arzneimittel- und einer Medizinproduktkomponente bestehen [1] [2]. Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte spielen vor allem in der regenerativen Medizin eine wichtige Rolle. Bei den bisher sowohl zentral für Europa zugelassenen als auch den national genehmigten biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten handelt es sich hauptsächlich um Chondrozytenpräparate zur Reparatur von Knorpelschäden [3]. Somatische Zelltherapeutika mit ihrer pharmakologischen,

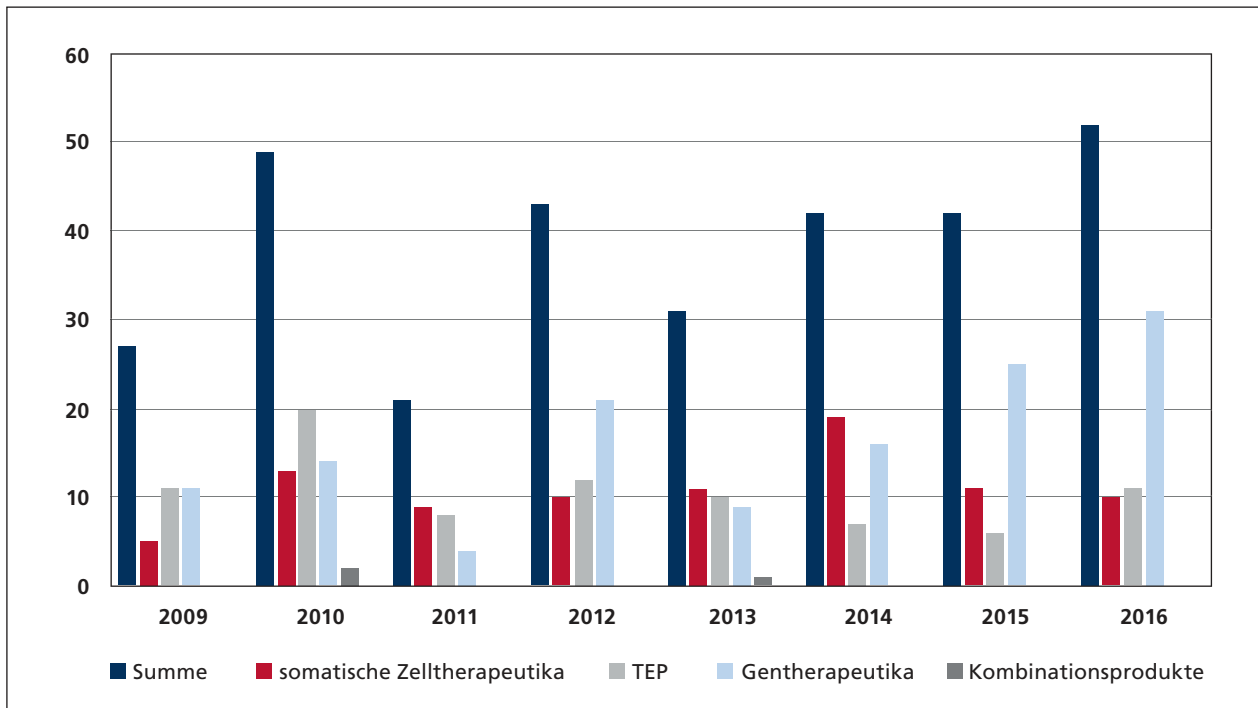


Abbildung 1: Anzahl nationaler wissenschaftlicher Beratungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu den verschiedenen Produktgruppen der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) in den Jahren 2009 bis 2016. ATMP umfassen somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte („tissue engineered products“, TEP), Gentherapeutika und Kombinationsprodukte.

immunologischen oder metabolischen Wirkweise werden vornehmlich als Immuntherapeutika und therapeutische Impfstoffe bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt [3]. Im Bereich der Gentherapeutika sind bisher drei Arzneimittel zentral zugelassen [3], wobei zwei zur Behandlung genetischer Erkrankungen eingesetzt werden. Bei diesem therapeutischen Ansatz werden virale Vektoren genutzt, um das Gen für das jeweils fehlende Enzym im Körper des Patienten zu exprimieren. Das dritte Gentherapeutikum findet bei der Behandlung von Hautkrebs Anwendung.

Durch die unterschiedliche Herkunft und Bearbeitung der Zellen verbunden mit verschiedensten Indikationen sowie der in einzelnen Bereichen zunehmenden Personalisierung der Therapiekonzepte sind ATMP sehr heterogene und komplexe Arzneimittel. Ihre Herstellung beruht auf spezifischen und innovativen Verfahren, und ein gut etablierter und validierter Herstellungsprozess ist erforderlich dafür, dass diese biotechnologischen Arzneimittel trotz der Variabilität der Ausgangsmaterialien dennoch in konsistenter Qualität angewendet werden können. Das hier vorherrschende Pa-

radigma wird auch mit „the process is the product“ umschrieben, was verdeutlicht, welchen Herausforderungen die Entwickler gegenüberstehen, wenn sie diese Arzneimittel bis zur Marktreife entwickeln. Die Ansätze dieser innovativen Therapeutika sind oftmals das Ergebnis von Forschung und Entwicklung von Universitäten, akademischen Forschungsinstituten sowie kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMU). Die Wissenschaftler konzentrieren sich hierbei meist auf die wissenschaftliche Forschung und die initiale Entwicklungsarbeit. Das Ziel einer späteren Marktzulassung und die damit verbundenen regulatorischen Anforderungen stehen dabei (noch) nicht unbedingt im Fokus. Häufig sind auch weder personelle noch finanzielle Ressourcen vorhanden, um bei der Entwicklung des Arzneimittels auch die regulatorischen Anforderungen hinreichend zu adressieren. Zur Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines hoch innovativen und möglicherweise individualisierten Arzneimittels müssen eine Reihe von Daten vorgelegt werden, die den Nutzen-Risiko-Aspekt nachvollziehbar darlegen und dabei die angestrebte(n) Indikation(en) abbilden. Hier stoßen in der

Regel sowohl akademische Forschungsgruppen und oftmals auch KMU an ihre Grenzen: Die Entwicklung eines sicheren und wirksamen Arzneimittels erfordert die Durchführung nicht-klinischer und klinischer Studien, deren Planung und Umsetzung mit dem Ziel der Erhebung robuster und valider Daten kein einfaches Unterfangen ist. Bei der Konzeption von nicht-klinischen Studien stellt sich häufig die Frage, in wie weit *in vitro* Analysen ausreichend sind oder *in vivo* Studien durchgeführt werden müssen. Bei Letzteren bestehen häufig Limitationen bei der Auswahl eines geeigneten Tiermodells. Auch die Konzeption von klinischen Prüfungen kann zu dem einen oder anderen Problem führen: So bedingt z. B. ein Therapiekonzept zur Behandlung seltener Erkrankungen oftmals kleine Patientenpopulationen und damit eine Begrenzung bei der Patientenrekrutierung oder es finden sich schwer Patienten, z. B. aufgrund einer möglicherweise unterlegenen Vergleichstherapie. Um sich frühzeitig über regulatorische Anforderungen auch im Hinblick auf die Durchführung von „Proof of Concept“ oder Zulassungsstudien zu informieren, bietet

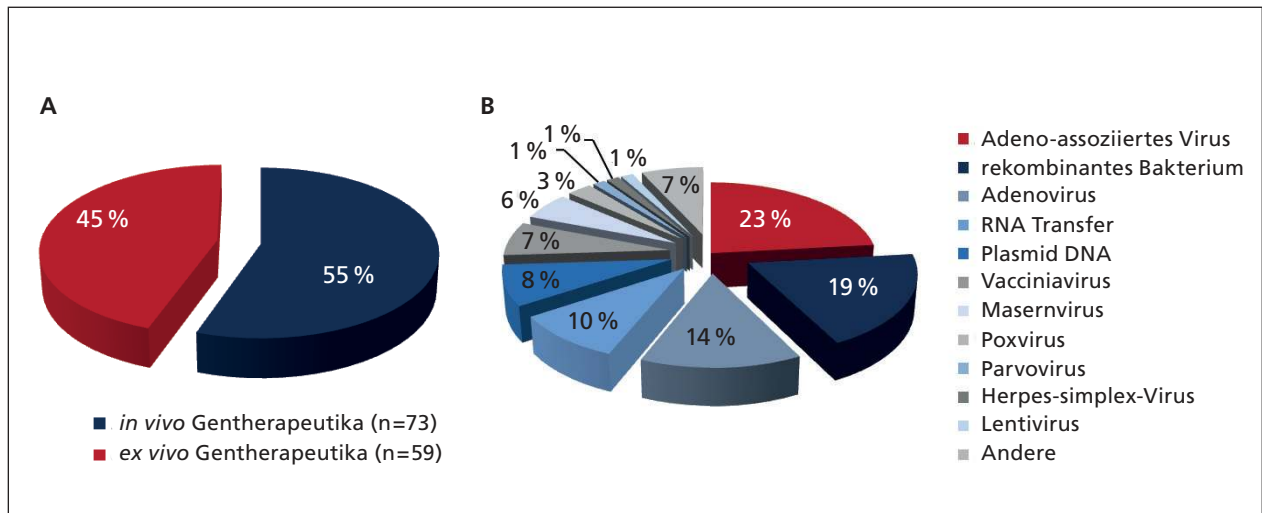


Abbildung 2: Prozentualer Anteil nationaler wissenschaftlicher Beratungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu Gentherapeutika in den Jahren 2009 bis 2016. (A) Prozentualer Anteil der *in vivo* (direktes Einbringen des therapeutischen Gens in den Körper des Patienten) und *ex vivo* (Gentransfer findet außerhalb des Körpers statt) Gentherapeutika. (B) Die Beratungen zu *in vivo* Gentherapeutika (A) wurden hinsichtlich der jeweils verwendeten Gentransfersysteme analysiert (Angaben in %).

das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Möglichkeit zur wissenschaftlichen und prozeduralen Beratung. Des Weiteren sind über die Webseite des Innovationsbüros Informationsmaterialien zu ATMP und Guidelines verfügbar [4].

Analyse der nationalen Beratungen zu ATMP am PEI

In den Jahren 2009 bis 2016 wurden insgesamt 306 wissenschaftliche Beratungen zu ATMP am

Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt, wobei die Anzahl der Anfragen von 2009 bis 2016 um ca. 48 % gestiegen ist (Abbildung 1). Die Gentherapeutika nehmen mit insgesamt 130 Beratungen den größten Anteil an Beratungen ein. Auffällig ist der ungefähr gleiche Anteil an Beratungen zu biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten und Gentherapeutika in den Jahren 2009 bis 2013, mit Ausnahme des Jahres 2012, und der starke Anstieg der Beratungen zu Gentherapeutika in den Jahren 2014 bis 2016.

Der gentherapeutische Ansatz umfasst die Behandlung von Patienten mit genetisch modifizierten Zellen („*ex vivo* gene therapy“) sowie den direkten Einsatz verschiedener Gentransfersysteme im Patienten („*in vivo* gene therapy“) [5]. Entsprechend dem gewünschten therapeutischen Effekt ermöglichen diese Ansätze entweder eine kurzfristige oder eine permanente, d.h. stabile Expression des therapeutischen Gens. Bei der Behandlung mit genetisch modifizierten Zellen werden dem Patienten oder einem Spender Zellen entnommen, welche außerhalb des Körpers genetisch modifiziert bzw. korrigiert und anschließend dem Patienten zurückgeführt werden. Im Vergleich zu Beratungen von *in vivo* Gentransfersystemen nehmen die Beratungen zu genetisch modifizierten Zellen im Zeitraum von 2009 bis 2016 etwa 45 % der Gentherapeutika-Beratungen am PEI ein (Abbildung 2A). Hierbei entfällt wiederum die Hälfte der Beratungen auf CAR („Chimeric antigen receptor“) T-Zellen. Im Rahmen der *in vivo* Applikation von Gentherapeutika wird das therapeutische Gen direkt in den Körper des Patienten eingebracht. Als Gentransfersysteme kommen unter anderem virale Vektoren, nicht-virale Vektoren,

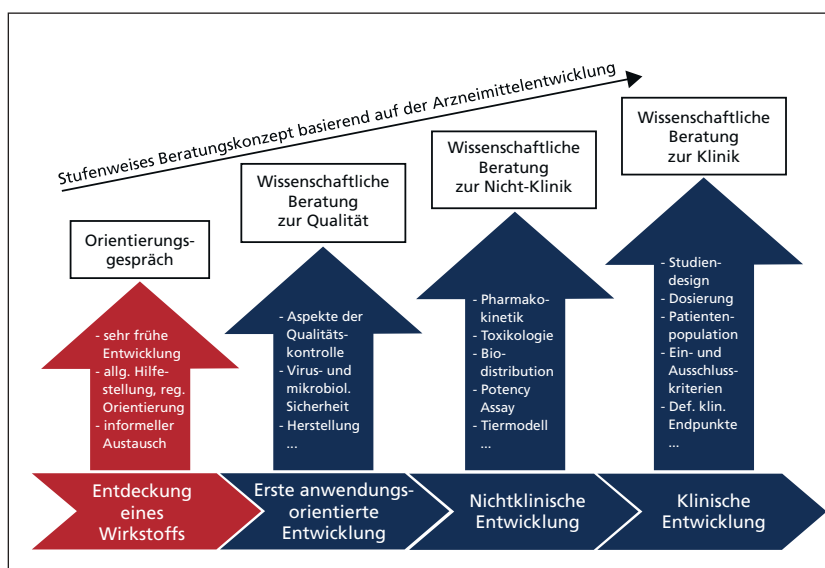


Abbildung 3: Stufenweises Beratungskonzept des Innovationsbüros am Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Die Beratung orientiert sich an der jeweiligen Phase der Arzneimittelentwicklung. Zu den einzelnen Phasen werden einzelne oder kombinierte Beratungen angeboten, für welche jeweils beispielhafte Beratungsinhalte angegeben sind.

Plasmid-DNA, RNA und replizierende rekombinante Mikroorganismen zur Anwendung. Die Beratungen innerhalb der letzten acht Jahre umfassten mit 23 % vornehmlich Adeno-assoziierte Viren (AAVs) als Gentransfersysteme (Abbildung 2B). Aufgrund ihrer geringen inflammatorischen Aktivität und ihres vergleichsweise positiven Sicherheitsprofils werden AAVs häufig als Gentransfersysteme im Bereich der *in vivo* Gentherapeutika genutzt. Auch das erste europaweit zentral zugelassene Gentherapeutikum Glybera® beruht auf einem AAV [6].

Der Anstieg der Beratungen im Bereich der Gentherapeutika spiegelt sich auch in einer Zunahme der nationalen Genehmigungsanträge auf klinische Prüfungen in den letzten Jahren wider [7]. Der Anstieg ist unter anderem auf Fortschritte in der Forschung und Entwicklung von Gentransfersystemen zurückzuführen, die zu einer Erhöhung der Sicherheit und Steigerung der Effizienz geführt haben. Zudem hat die Entwicklung neuer Technologien, wie spezifischer Targeting-Strategien und der gezielten Genom-Editierung, neue Möglichkeiten in der Gentherapie eröffnet [5].

Beratungskonzepte des Paul-Ehrlich-Instituts

Stufenweise Beratung: ... alles neu macht das PEI ...

Mit dem Ziel, die Entwicklung innovativer Therapieansätze möglichst frühzeitig zu begleiten, hat das Innovationsbüro am PEI bereits 2009 ein umfassendes Informations- und Beratungsangebot zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung etabliert. In diesem Rahmen koordiniert das Innovationsbüro individuelle und auf die jeweiligen Anforderungen ausgerichtete Beratungsgespräche. Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels lässt sich grundsätzlich in mehrere Abschnitte aufteilen: Zunächst erfolgt die Charakterisierung und standardisierte Herstellung des Produktes (Qualität), gefolgt durch den Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis in nicht-klinischen Modellen (Nicht-Klinik). In der letzten Phase wird das Produkt in klinischen Prüfungen auf seine Sicherheit und Wirksamkeit im Menschen untersucht (Klinik). Mit dem Ziel, die Arzneimittelentwicklung so umfänglich wie möglich und so detailliert wie nötig zu unterstützen, hat das PEI ein bedarfsorientiertes, stufenweises Beratungskonzept eingeführt (Abbildung 3). In diesem Rahmen hat der Antragsteller die Möglichkeit, eine dem Arzneimittelentwicklungsprozess begleitende Be-

ratung parallel zur jeweiligen Entwicklungsphase zu erhalten.

Im Rahmen von wissenschaftlichen Beratungen können produktspezifische Fragestellungen im Bereich der Qualität, Nicht-Klinik und Klinik hinsichtlich regulatorischer Anforderungen diskutiert werden, z.B. Fragen zum Herstellungsprozess, zur mikrobiologischen bzw. Virussicherheit sowie zu Pharmakokinetik, Toxikologie, Biodistribution, zu Ein- und Ausschlusskriterien oder zur Studienpopulation. Aufgrund der schnellen und multidisziplinären Entwicklung umfasst die wissenschaftliche Beratung auch neue, innovative Therapie- und Behandlungskonzepte sowie Kombinationen verschiedener Produkte. Gerade bei der Entwicklung neuartiger Therapien können sich diese auf mehrere Arzneimittelklassen erstrecken oder in Kombination mit anderen Produkten eingesetzt werden. Aus diesem Grund wird für die Beratung ein Expertenteam aus unterschiedlichen Fachbereichen zusammengestellt, basierend auf den jeweils benötigten Fachkompetenzen (Abbildung 4).

Oftmals werden Arzneimittel für neuartige Therapien auch in Kombination mit „small molecules“, radioaktiven Substanzen oder Medizinprodukten eingesetzt, die im Aufgabenbereich des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen. In diesem Fall kann

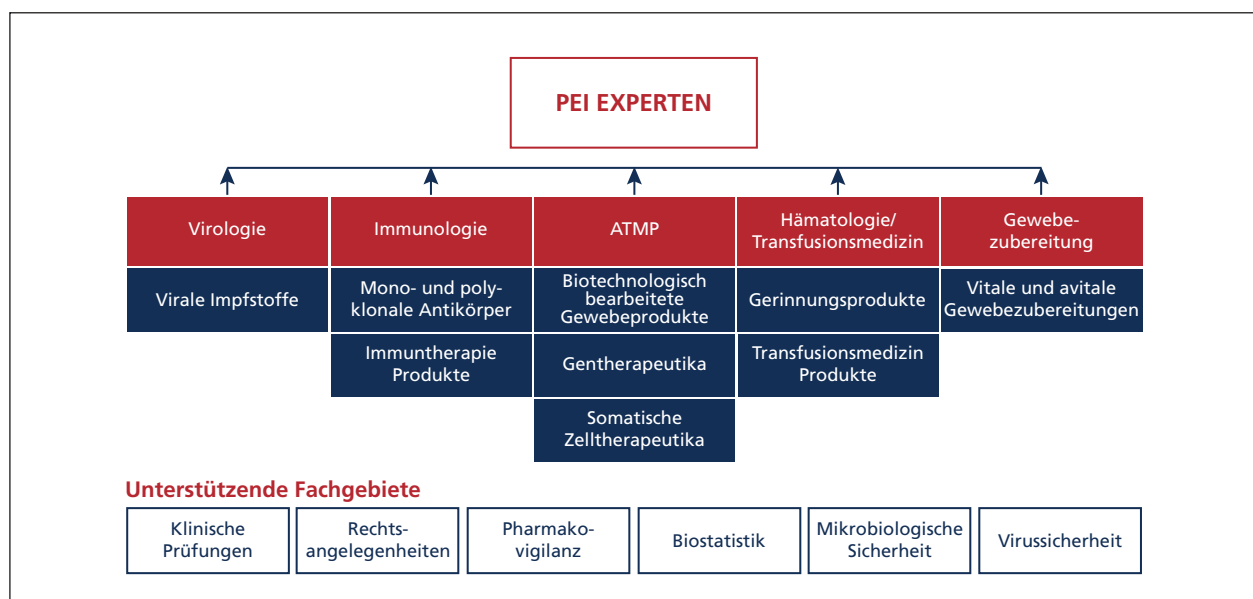


Abbildung 4: Fachgebiete mit Experten für die wissenschaftliche Beratung von ATMP am Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Für die Beratung wird ein Expertenteam basierend auf den jeweils benötigten Fachkompetenzen zusammengestellt.

eine wissenschaftliche Beratung unter Einbeziehung von Fachexperten des BfArM organisiert werden. Darüber hinaus wird neben produktspezifischen Fragestellungen oftmals die Herstellungs- oder Importerlaubnis der Produkte thematisiert. Dieser Bereich liegt in Zuständigkeit der jeweiligen Landesbehörde, die im Bedarfsfall ebenfalls zu der Beratung hinzugezogen werden kann.

Orientierungsgespräche: ... früh übt sich ...

Gerade bei neuen Arzneimittelentwicklungen, innovativen Behandlungskonzepten oder Produkten in einem sehr frühen Entwicklungsstadium, spielen grundlegende wissenschaftliche Fragestellungen im Hinblick auf die Arzneimittelentwicklung eine wichtige Rolle. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wurde das Format der Orientierungsgespräche etabliert. Das Orientierungsgespräch ermöglicht eine erste Diskussion auf übergeordneter, nicht-produktbezogener Ebene und hat zum Ziel, regulatorisch weniger erfahrenen Entwicklern eine frühzeitige Orientierung zu grundlegenden Verfahrensfragen und einen allgemeinen Überblick über die Regularien und das mögliche weitere Vorgehen zu geben. Außerdem wird in diesen Gesprächen erörtert, welche Unterlagen und Hintergrundinformationen für den entsprechenden Arzneimittelbereich oder das Therapiekonzept für eine produktbezogene detaillierte Diskussion – z. B. im Rahmen einer wissenschaftlichen Beratung – erforderlich sind. Dieses Angebot richtet sich vor allem an Forscher und Entwickler aus dem universitären und akademischen Umfeld sowie kleine und mittelständische Unternehmen mit geringer regulatorischer Expertise. Orientierungsgespräche sind nicht gebührenpflichtig.

Joint Advice: ... vom Erfüllen zweier Aufgaben ...

Für die Anwendung am Patienten ist neben der Beurteilung von Nutzen und Risiko eines Arzneimittels auch die Bewertung von „Kosten und Nutzen“ von zentraler Bedeutung: Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) sieht auf Basis des § 35a Fünften Buch Sozialgesetzbuch

(SGB V) eine Zusatznutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor [8]. Die Nutzenbewertung bildet die Entscheidungsgrundlage für die spätere Kostenerstattung eines neuen Wirkstoffs oder eines neuen Therapieansatzes. Um relevante Gesichtspunkte beider Rechtskreise frühzeitig in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen zu berücksichtigen, können Beratungen in Anspruch genommen werden, die gemeinsame Fragestellungen hinsichtlich der Zulassung von Arzneimitteln einerseits und der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln andererseits adressieren [9]. Dieses Beratungsformat hat zum Ziel, den pharmazeutischen Unternehmen effektiv über die Anforderungen beider Institutionen zu informieren. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die in der Vergangenheit oft bei der Nutzenbewertung zutage getretenen Evidenzlücken in Bezug auf die Zusatznutzenbewertung rechtzeitig zu adressieren.

Diese unterschiedlichen Beratungsmöglichkeiten werden auf der neuen Webseite des Innovationsbüros am PEI detailliert vorgestellt und der jeweilige Ablauf skizziert [4].

Europäisches Innovations- Netzwerk: ... eins für alle ...

Um auf europäischer Ebene eine geeignete Infrastruktur für die Förderung innovativer Entwicklungen zu etablieren, haben die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) und die nationalen Behörden der Europäischen Union im Jahr 2015 das Europäische Innovations-Netzwerk (EU-IN) gegründet [10]. Ziel dieses als Plattform agierenden Netzwerkes ist eine zielgerichtete Unterstützung innovativer Arzneimittelentwicklungen und Therapiekonzepte im europäischen Rahmen. Über eine frühe Identifikation von neuen Ansätzen sollen gemeinsam Herausforderungen und zentrale Fragestellungen auf Basis eines breiten Austauschs der in dem Netzwerk vorhandenen Expertisen und Erfahrungen regulatorisch und wissenschaftlich adressiert werden. Darüber hinaus können durch die Interaktion Problembereiche iden-

tifiziert werden, die zusätzliche Orientierungshilfen, Weiterbildungsmaßnahmen oder Unterstützung benötigen und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Neue Guidelines im Bereich der ATMP

Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 definiert den gesetzlichen Rahmen für ATMP innerhalb der Europäischen Union [1]. In Artikel 5 dieser Verordnung wurde festgelegt, dass die Europäische Kommission weitere Leitlinien erlässt, welche die Gute Herstellungspraxis („Good Manufacturing Practice“, GMP) von ATMP adressieren. Bereits 2015 hat die EMA einen ersten Entwurf des Dokuments „Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products“ veröffentlicht, welches vor allem der Komplexität der ATMP Rechnung tragen soll. Bedingt durch die Variabilität der Ausgangsmaterialien, individuelle Herstellungsprozesse, kleine Batchgrößen, kurze Haltbarkeiten o.Ä. benötigen Hersteller eine gewisse Flexibilität bei der Implementierung der GMP-Anforderungen. Die Möglichkeit, alternativer, flexiblerer Ansätze ist vor allem in der frühen klinischen Entwicklung, in welcher der Wirkmechanismus des Produktes oftmals noch nicht umfänglich charakterisiert und der Herstellungsprozess noch nicht final etabliert wurde, von Bedeutung. Dabei darf jedoch die Qualität des Produktes nicht beeinträchtigt werden. Nach zwei Runden öffentlicher Konsultation wurde die Guideline Ende letzten Jahres von der Europäischen Kommission verabschiedet und tritt spätestens im Mai 2018 in Kraft [11]. Neben der GMP-Guideline für ATMP steht den Antragstellern eine neue Guideline zu „First-In-Human“-Studien in überarbeiteter Fassung zur Verfügung. Ausschlaggebend für die Überarbeitung war unter anderem ein Zwischenfall bei einer Phase I-Studie, bei der nach Applikation eines enzymatischen Inhibitors schwere neurologische Nebenwirkungen mit einem Todesfall auftraten [12]. Während der Arzneimittelentwicklung ist die erste Anwendung am Menschen ein wichtiger Schritt im Hinblick auf die Sicher-

heit. Auch wenn Arzneimittel im Laufe der Entwicklung in nicht-klinischen Modellen umfangreich charakterisiert werden, ist die Aussagekraft bzgl. möglicher Nebenwirkungen begrenzt. Bei der Planung einer klinischen Prüfung stehen das Wohl und die Sicherheit der Studienteilnehmer an oberster Stelle [12] [13]. Diesen Aspekt greift die Neufassung der Guideline „Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products“ – auch im Hinblick auf die immer komplexer werdenden Studienprotokolle – auf [14]. Die Guideline soll Sponsoren beim Übergang der nicht-klinischen in die frühe klinische Entwicklung unterstützen. Neben der Identifikation allgemeiner Faktoren bei der frühen klinischen Entwicklung adressiert die Guideline im Detail auch Aspekte der Qualität, Nicht-Klinik, der klinischen Anwendung, insbesondere des Studiendesigns. Die Strategien zur Verringerung möglicher Risiken beziehen sich unter anderem auf die Berechnung der initialen Dosis des Prüfpräparates, die nachfolgende Dosiseskalaion und Kriterien zur Bestimmung der maximalen Dosis. Darüber hinaus werden wichtige Hinweise zur Patientenrekrutierung, dem Umgang mit Nebenwirkungen, den Abbruchkriterien sowie dem Übergang zu nachfolgenden Dosisstufen gegeben. Die Guideline findet Anwendung für alle neuen chemischen und biologischen Prüfpräparate („investigational medicinal products“, IMPs). Auch wenn ATMP von der überarbeiteten Guideline nicht direkt erfasst sind, kann die Guideline dennoch auch auf diese Produktklasse angewendet werden. |

Quellen

[1] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:de:PDF> (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [2] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001. ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67. Teil IV – Arzneimittel für neuartige Therapien. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE> (letzter Aufruf: 05.02.2018).

[3] Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) – Liste des PEI zu national und zentral zugelassenen ATMP. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien.node.html> (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [4] Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Innovationsbüro. URL: www.pei.de/innovationsbuero (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [5] Kaufmann K.B. et al.: Gene Therapy on the move. *EMBO Mol Med* (2013) 5, 1642–1661.
 [6] European Medicines Agency (EMA): Zusammenfassung des „European public assessment report (EPAR)“ zu Glybera: EMA/670094/2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [7] Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Bearbeitungsstatistiken zu klinischen Prüfungen in der Zuständigkeit des PEI seit 2004. URL: <https://www.pei.de/DE/infos/pu/genesung-klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik-antraege/klinische-pruefungen-statistik-node.html> (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [8] Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr. 67: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG.
 [9] Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Gemeinsame Beratungen von PEI und G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). URL: <https://www.pei.de/DE/infos/pu/beratung/innovationsbuero-atmp/beratungsformate/beratung-pei-g-ba/gemeinsame-beratungen-pei-g-ba-node.html> (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [10] European Medicines Agency (EMA): Mandate of the European Innovation Network. 30 September 2016. EMA/596154/2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/03/WC500223627.pdf (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [11] European Commission (EC): „Guidelines on GMP specific to ATMP“ vom 22.11.2017. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [12] Deutsches Ärzteblatt: Frankreich: Hirntod in klinischer Studie – 16. Januar 2016 (Artikel zu einer Phase I-Studie in Frankreich). URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65423/Frankreich-Hirntod-in-klinischer-Studie> (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [13] European Medicines Agency (EMA): Revised guideline on first-in-human clinical trials (25/07/2017). URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002783.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (letzter Aufruf: 05.02.2018).
 [14] European Medicines Agency (EMA): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 20 July 2017. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC500232186.pdf (letzter Aufruf: 05.02.2018).

HINWEIS

Der Beitrag wurde im Herbst 2017 eingereicht. Entsprechend spiegeln alle Zahlen, Daten und Aussagen den Stand zu dieser Zeit wider.

Umfassende und übersichtliche Informationen zu den Beratungsangeboten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) finden Sie auf der von den Autorinnen neu gestalteten Website des Innovationsbüros unter www.pei.de über das Menü „Informationen > Antragsteller und Pharmazeutische Unternehmer > Beratung > Innovationsbüro“

AUTOREN



Dr. Nadine Kirsch-Stefan schloss 2009 ihr Studium als Diplom-Biochemikerin ab und promovierte im Bereich der Onkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Im Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut ist sie in die regulatorische Forschung zur konzeptionellen Ausrichtung und Weiterentwicklung von Beratungskonzepten eingebunden und unterstützt aktiv Antragsteller bei der Entwicklung von ATMP.

Kontakt:
 nadine.kirsch-stefan@pei.de



Bettina Ziegele leitet das Innovationsbüro am PEI, das sie bereits im Jahr 2009 etablierte. Seitdem liegt ihr Augenmerk auf der Konzeption von neuen Beratungsformaten für innovative biomedizinische Arzneimittel und Therapieansätze im Kontext nationaler sowie internationaler regulatorischer Anforderungen. Bettina Ziegele begann ihre Tätigkeit am PEI im Leitungsbüro des Präsidenten und baute im Anschluss daran das IP-Management des Instituts auf. Nach Abschluss ihres Studiums der Volkswirtschaft und Sprachwissenschaften an der Universität Heidelberg war sie zuvor in der freien Wirtschaft tätig.

Kontakt:
 innovation@pei.de