

Advanced Therapies Neuartige Therapien



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Grundlagen

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

Ilona G. Reischl
2009

- Definitionen und Beispiele
- Richtlinien und Dokumente
 - Dir/2001/83/EG, Annex I
 - Advanced Therapy Regulation
 - Committee for Advanced Therapies – CAT
- Zertifizierung
- Hospital Exemption
- Übergangsbestimmungen

ATMPs (Neuartige Therapien) sind:

1. Biologische Arzneimittel

und

2. detaillierte Definitionen finden sich für

Gentherapie in Part IV, Annex I, DIR/2001/83/EC, idgF

Som. Zelltherapie Teil IV, Annex I, DIR/2001/83/EC idgF

Tissue engineering und Kombinationsprodukte in Artikel
2(1)(b) REG/1394/2007/EC

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

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält bzw. daraus besteht, welche am Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Gensequenz zu regulieren, reparieren, ersetzen, ergänzen oder zu löschen.
- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt der Genexpression dieser Sequenz.
- Impfungen gegen Infektionskrankheiten gehören nicht zu den Gentherapeutika.

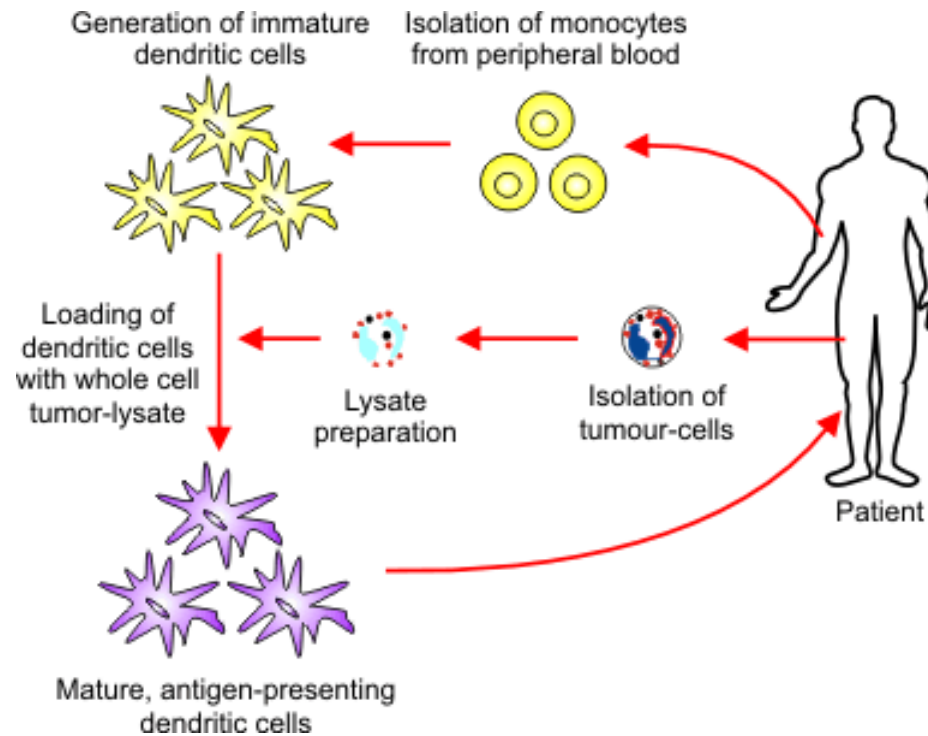
Definition laut Annex I, DIR 2001/83/EG

- Gen als Target, aber chemische Herstellung
– kein Biological – keine Gentherapie
z.B. small inhibitory RNAs
- Biological
 - Kein GMO (Genetically modified Organism)
z.B. „naked“ DNA
 - GMO (Genetically modified Organism)
- Die Begutachungsverfahren entsprechen der Risikoabschätzung –
Environmental Risk Assessment nur bei GMOs

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

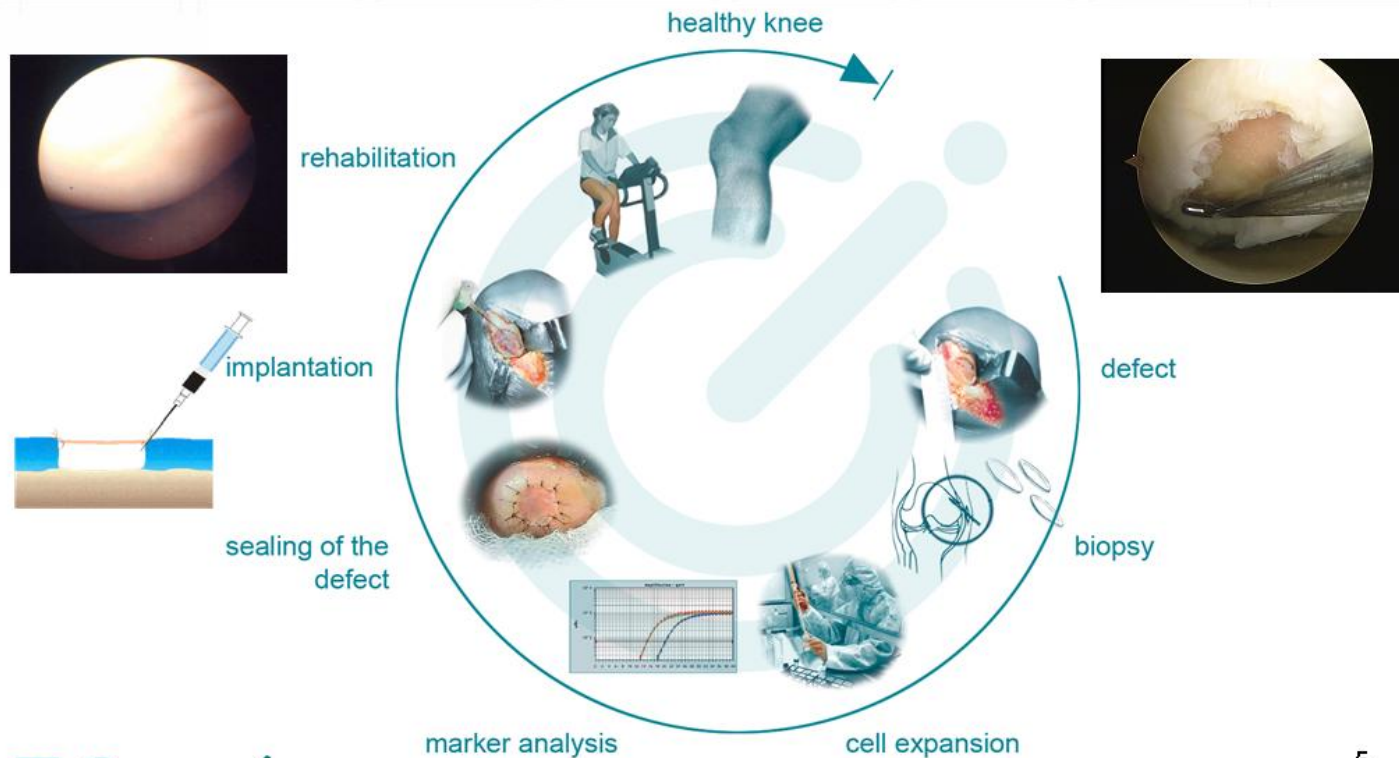
- a) Es enthält Zellen oder Gewebe, die substantiell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, bzw. Zellen oder Gewebe, die bei Spender und Empfänger nicht der (den) gleichen Grundfunktion(en) dienen sollen, oder es besteht aus solchen, und
- b) es verfügt entweder über die Eigenschaften dafür, oder es wird zwecks Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose einer Krankheit durch die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung seiner Zellen oder Gewebe am Menschen verwendet bzw. ihm verabreicht.

Immunotherapy of Cancer



- 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 Bindesubstanzen.

Articular cartilage regeneration with ChondroCelect® Characterised Chondrocyte Implantation (CCI)



TIGENIX

5
EC Phase III completed –
Centralised MAA

- 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 substanziell 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 substanzielle 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.

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

Umkehrschluss:
Alle nicht gelisteten Aktivitäten
gelten als substantiell

ATR 1394/2007, Annex I

Tissue Engineering - Apligraf

Used to heal sores such as diabetic foot and venous leg ulcers that are not healing after 3-4 weeks, despite treatment with conventional Therapies.



bilayer of allogeneic human fibroblasts and keratinocytes isolated from boys' foreskin on a bovine collagen matrix



- 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

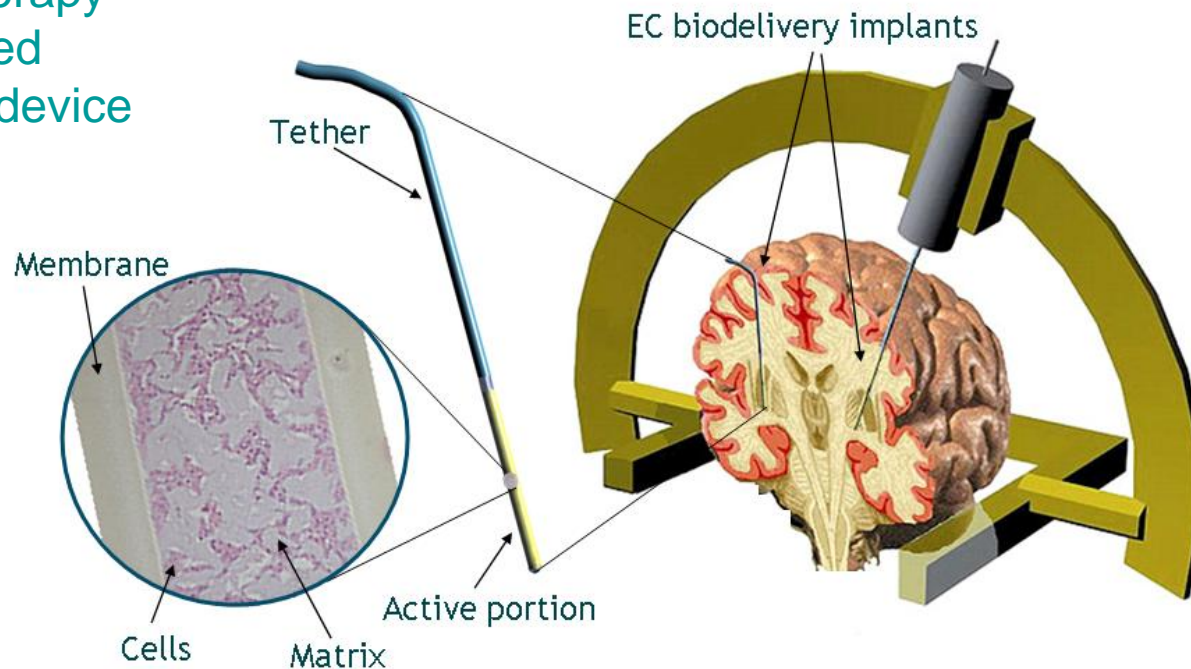
sein Zell- oder Gewebeanteil muss lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, oder

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.

The EC Biodelivery Platform - a biologics/medical device combination product



- Gene therapy
- Cell based
- Medical device



NsGene A/S

Vorgestellt Adv. Therapies Workshop Lisbon 2007

- Da die Anforderungen für Arzneimittel, die lebende Zellen enthalten generell auf den gleichen Grundlagen beruhen, vor allem in Bezug auf die Herstellung und Präklinik wird oft der Begriff der Cell-based Products verwendet
- Dieser Begriff kann Produkte aus der Zelltherapie, dem Tissue engineering und der Gentherapie einschliessen
- Jede Advanced therapy, die lebende auf lebenden Zellen basiert, ist ein cell-based product
- EMEA Richtlinien verwenden diesen Begriff

- Es gelten auch die technischen Anforderungen an biologische Arzneimittel (Module 3, 4 und 5).
- Es wurden, falls zweckmäßig, zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.
- Da die Arzneimittel für neuartige Therapien spezifische Merkmale aufweisen, kann ein risikobasiertes Vorgehen gewählt werden, um zu bestimmen, in welchem Umfang qualitätsbezogene, nichtklinische und klinische Daten entsprechend den im Abschnitt „Einführung und allgemeine Grundlagen“ genannten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln in den Zulassungsantrag aufgenommen werden sollen.

GMP, GCP, etc.

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

ATR 1394/2007

- Definitionen und Klarstellungen
z.B. Die Komplexität kombinierter Arzneimittel für neuartige Therapien, die lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, erfordert jedoch einen spezifischen Ansatz. Für diese Produkte sollte ungeachtet des Wirkungsbeitrags des Medizinprodukts die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung dieser Zellen oder Gewebe als hauptsächliche Wirkungsweise des Kombinationsprodukts betrachtet werden. - ATR
- „Lex specialis“, zur Ergänzung der DIR/2001/83/EG
- Harmonisierte Vorgaben
- Aviso notwendiger Leitdokumente
- Committee for Advanced Therapies (CAT) - EMEA
- Zentrales Zulassungsverfahren

Spende, Beschaffung und Testung

- Sind menschliche Zellen oder Gewebe enthalten, so erfolgen Spende, Beschaffung und Testung gemäß der Richtlinie 2004/23/EG

umgesetzt im Gewebesicherheitsgesetz in AT

Klinische Prüfungen

- Die in Artikel 6 Absatz 7 und Artikel 9 Absätze 4 und 6 der Richtlinie 2001/20/EG für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika festgelegten Regeln gelten auch für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.
- Die Kommission erstellt nach Anhörung der Agentur eigene ausführliche Leitlinien zur guten klinischen Praxis (GCP) für Arzneimittel für neuartige Therapien.

In consultation

Gute Herstellungspraxis - GMP

- Die Kommission erstellt nach Anhörung der Agentur eigene ausführliche Leitlinien für Arzneimittel für neuartige Therapien in Übereinstimmung mit der guten Herstellungspraxis.

In preparation

Besondere Regelungen für Medizinprodukte

- Ein Medizinprodukt, das Bestandteil eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien ist, muss die grundlegenden Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 93/42/EWG erfüllen.
- Ein aktives implantierbares medizinisches Gerät, das Bestandteil eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien ist, muss die grundlegenden Anforderungen des Anhangs 1 der Richtlinie 90/385/EWG erfüllen.

Kombinationsprodukte

- Im Fall eines kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien wird das gesamte Arzneimittel einer endgültigen Bewertung durch die Agentur unterzogen.

Aufgaben des CAT, Artikel 23

- a) Begutachtung - Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Arzneimittel für neuartige Therapien zur endgültigen Annahme durch das CHMP und Beratung des CHMP zu Daten, die im Zuge der Entwicklung solcher Arzneimittel erarbeitet wurden;
- b) Beratung - ob ein Produkt unter die Definition von Arzneimitteln für neuartige Therapien fällt;
- c) Beratung zu Arzneimitteln - auf Ersuchen des CHMP; zu deren Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit Fachwissen ... erforderlich ist;
- d) Beratung - auf Ersuchen des Verwaltungsdirektors der Agentur oder der Kommission; in Fragen, die mit Arzneimitteln für neuartige Therapien in Verbindung stehen;
- e) Wissenschaftliche Unterstützung - bei der Ausarbeitung von Unterlagen in Zusammenhang mit der Verwirklichung der Ziele dieser Verordnung;
- f) Bereitstellung von wissenschaftlichem Fachwissen und Beratung bei Gemeinschaftsinitiativen die mit der Entwicklung innovativer Arzneimittel und Therapien in Verbindung stehen - auf Ersuchen der Kommission...
- g) Wissenschaftlichen Beratung - Mitwirkung bei Scientific Advice Verfahren der EMEA

..von qualitätsbezogenen und nichtklinischen Daten

- Kleine und mittlere Unternehmen, die ein Arzneimittel für neuartige Therapien entwickeln, können der Agentur alle relevanten qualitätsbezogenen und, wenn verfügbar, nichtklinischen Daten vorlegen, die gemäß den Modulen 3 und 4 des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG für die wissenschaftliche Beurteilung und Zertifizierung erforderlich sind.
- Die Kommission legt die Bestimmungen für die Beurteilung und Zertifizierung solcher Daten nach dem in Artikel 26 Absatz 2 genannten Regelungsverfahren fest.
- Leitlinien sind in Diskussion (CAT), noch nicht finalisiert

■ Promoting Innovation- Arzneimittelentwicklung durch SMEs

Commission Regulation (EC) No 2049/2005

- ‘SME Office ‘ der EMEA
- Incentives:
 - Administrative und Verfahrensassistenz;
 - Reduzierte Gebühren, bzw. Zahlungsaufschub (für MA application)
 - Assistenz bei Übersetzungen

<http://www.emea.europa.eu/SME/SMEoverview.htm>

■ Certification of quality and non-clinical data

(Regulation on Advanced Therapy Medicinal Products - Article 19)

- Certification durch EMEA (CAT) vor der klinischen Phase
- Prozess wird gerade etabliert

■ Scientific Advice – Reduzierte Gebühren

- Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einem Krankenhaus nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes
- auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden, sollten vom Anwendungsbereich dieser Verordnung ausgenommen sein
- wobei gleichzeitig sicherzustellen ist, dass die einschlägigen gemeinschaftlichen Vorschriften im Hinblick auf Qualität und Sicherheit nicht unterminiert werden.

Änderung der DIR/2001/83/EG Art. 3 durch ATR:

- Die Herstellung dieser Arzneimittel muss durch die zuständige Behörde des Mitgliedsstaats genehmigt werden.
- Die Mitgliedsstaaten stellen sicher, dass die einzelstaatlichen Rückverfolgbarkeits- und Pharmakovigilanzanforderungen sowie
- die .. spezifischen Qualitätsnormen denen entsprechen, die auf Gemeinschaftsebene für Arzneimittel für neuartige Therapien gelten, für die (*sinngemäß*) ... ein zentrales Zulassungsverfahren verpflichtend ist.



GMP!!!!

- In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products.
- The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk,
- and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture.
- Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials,
- and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.

Annex 13, Volume 4 Eudralex

- (1) Arzneimittel für neuartige Therapien mit Ausnahme von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten, die sich im Einklang mit nationalen oder gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften am 30. Dezember 2008 bereits rechtmäßig in der Gemeinschaft im Verkehr befinden, müssen spätestens am 30. Dezember 2011 dieser Verordnung entsprechen.
- (2) Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die sich gemäß nationalen oder gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften am 30. Dezember 2008 bereits rechtmäßig in der Gemeinschaft im Verkehr befinden, müssen dieser Verordnung spätestens am 30. Dezember 2012 entsprechen.
- (3) Abweichend von Artikel 3 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 297/95 wird für Anträge auf Genehmigung der in den Absätzen 1 und 2 des vorliegenden Artikels genannten Arzneimittel für neuartige Therapien keine Gebühr erhoben.

- Produkte, die national über GMP Zertifikate am Markt sind, sind in der Übergangszeit **nicht** automatisch in ganz Europa legal am Markt, sondern nur im jeweiligen Staat.
- Mindestanforderung: Für eine Zentrale Zulassung derartiger Produkte ist zumindest eine nach den internationalen Standards durchgeführte prospektiv geplante klinische Studie
- Aus Sicht der klinischen Prüfung bestehen die Standard-Anforderungen: i.e. IMPD, IB, Protokoll



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at

 EUROPEAN COMMISSION
Enterprise and Industry

EUROPA > European Commission > Enterprise & Industry > Pharmaceuticals > EU Pharmaceutical legislation > Advanced Therapies > Major developments

Contact | Search on EUROPA

Pharmaceuticals menu |  sitemap |  A to Z |  contact us |  news archives |  rss alerts |  text size

Pharmaceuticals

Advanced Therapies

- Overview
- Major developments



9/2/09

Advanced Therapies : Tissue Engineering, Cell Therapy and Gene Therapy Major developments

You will find below all information related to this Commission initiative. For any questions, please contact entr-pharmaceuticals@ec.europa.eu

Update 22/7/2008: Implementation of the Advanced Therapies Regulation: public consultation on the Revised Clinical Trial Application Form as regards advanced therapy investigational medicinal products

Annex 1 to the 'Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial' defines the standard template for the Clinical Trial Application (CTA) form.

It is necessary to amend this form in order to incorporate the changes entailed by Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. This public consultation document includes the draft amendments. The public consultation paper is available [\[here\]](#). Changes compared to the current version of the CTA form are highlighted.

Comments on this document should be e-mailed **before 15 October 2008** to entr-pharmaceuticals@ec.europa.eu.

Update 9/7/2008: Implementation of the Advanced Therapies Regulation: Outcome of the Public Consultation on amendments to Annex I to Directive 2001/83/EC

From 8 May to 10 June 2008, a public consultation was conducted on draft amendments to Annex I to Directive 2001/83/EC as regards advanced therapy medicinal products.

The summary outcome of the public consultation paper is now available [\[here\]](#).

Detailed contributions to the public consultation are available [\[here\]](#).

Update 9/7/2008: Implementation of the Advanced Therapies Regulation: Outcome of the Public Consultation on the Certification Of Quality & Non-Clinical Data For Small And Medium-Sized Enterprises

From 5 May to 4 July 2008, a public consultation was conducted on provisions for certification of quality and non-clinical data for small and medium-sized enterprises (SMEs), pursuant to Article 18 of Regulation (EC) No 1394/2007.

The summary outcome of the public consultation paper is now available [\[here\]](#).

Detailed contributions to the public consultation are available [\[here\]](#).

Update 4/7/2008 : Implementation of the Advanced Therapies Regulation: public consultation on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products.

Referenz-Webseiten

European Commission - EMEA

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/>

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/advancedtherapies.htm>

Industry - Europe

<http://www.europabio.org/events/IndustryHearing/index.htm>

US FDA

<http://www.fda.gov/cber/index.html>

European Medicines Agency Home - Microsoft Internet Explorer

Adresse <http://www.emea.europa.eu/>

European Medicines Agency

Home | Sitemap | Links | help |

Advanced Search Search Tips

About Us | What's New | Human Medicines | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting |

Visit us at <http://europa.eu/agencies>

Main EMEA contact details and Product Emergency Hotline

EMEA STRUCTURE

- Overview
- Mission Statement
- Organigramme
- Management
- Staff
- European Experts

EMEA COMMITTEES

- Management Board
- CHMP
- CVMP
- COMP
- HMPC

CONTACT & LOCATION

- General Enquiries
- Press Office
- Pharmacovigilance
- Product Defects
- EMEA Certificates
- Documentation
- European Experts
- IQM/Audits
- Business Hours
- EMEA holidays 2007
- How to Find Us

MEETINGS & EVENTS...

- EMEA Calendar
- Conferences & Events

RECRUITMENT...

- Recruitment Policy
- Job Opportunities

PUBLISHING SERVICES

- Online Mailing service
- Copyright Notice
- Copyright Policy
- Copyright Fees

SEE ALSO...

- Calls for Tender
- Fees Payable to EMEA

EMEA consulting on draft guideline on 'first-in-man' clinical trials

Published 26/03/2007

The European Medicines Agency has today published a draft guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. The guideline aims to provide a common approach across EU Member States to the design and conduct of such trials, and is released for public consultation until 23 May 2007.

Read more in the press release [here](#)
Access the draft guideline [here](#)

EMEA annual report published: Record volume of applications handled in 2006

Published 14/03/2007

The European Medicines Agency has published its annual report for 2006, following its adoption by the EMEA Management Board on 8 March.

The report details the record numbers of applications received in 2006 and substantially reduced assessment times for Agency procedures in what the EMEA Executive Director calls "one of the busiest years ever" for the Agency.

Read the Management Board press release [here](#)
Find EMEA annual reports [here](#)

Latest Press Releases

See [Press Office](#) for archived press releases

04/04/07	HMPC	Meeting Report from the March meeting
30/03/07	EMEA	Press Release - European Medicines Agency recommends restricted use and strengthened warnings for Ketek
29/03/07	CHMP	Monthly Report from the March meeting
26/03/07	EMEA	Press Release - Insmed withdraws its marketing authorisation application for IPLEX
26/03/07	EMEA	Press Release - 'First-in-man' clinical trials guideline released for public consultation
23/03/07	CHMP	Press Release from the March meeting
23/03/07	EMEA	Press Release - European Medicines Agency statement on safety of Tamiflu
16/03/07	CVMP	Press Release from the March meeting
16/03/07	CVMP	Press Release - European Medicines Agency positive on third avian influenza vaccine for birds
15/03/07	EMEA	Press Release - Eli Lilly withdraws its marketing authorisation application for ARXXANT
14/03/07	Management Board	Press Release - EMEA annual report for 2006 shows record numbers of applications; assessment times in core processes significantly reduced
12/03/07	COMP	Press Release from the March meeting
05/03/07	CHMP	Public Statement - Baraclude (entecavir) Occurrence of a resistant HIV variant in a patient co-infected with HIV and HBV
05/02/07	EMEA	Press release - Closer ties on medicines safety between EU and Japan (includes exchange of letters from EU to Japan, exchange of letters from Japan to EU)
12/01/07	EMEA	Press Release - EMEA prepares for entry into force of a new legislation on paediatric medicines

See [Press Office](#) for archived press releases

PRODUCT INFORMATION

- Human Medicines
- Veterinary Medicines
- Safety Announcements
- Withdrawals and Refusals
- Summary of Opinions
- Opinions for Orphan Designation
- Opinions for medicines used outside the EU

PATIENT GROUPS

- Working with patients and consumers

SME OFFICE

- Addressing the needs of small and medium-sized enterprises (SMEs)

EU ENLARGEMENT

- Preparing for the accession of new member states

EU TELEMATICS

- EudraPharm Website
- EudraCT Website
- EudraCT Helpdesk
- PIM website
- eSubmission Website
- EudraVigilance Website
- EudraVigilance Veterinary Website

NEW EU LEGISLATION

- Overview
- Organisational changes
- Human Medicines
- Veterinary Medicines
- Herbal Medicines
- Telematics projects
- Parallel distribution

ROADMAP 2010