

Advanced Therapies Definition und Klassifizierung



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

Ilona G. Reischl
2010

- Definitionen
- Richtlinien und Dokumente
 - Dir/2001/83/EG, Annex I
 - Advanced Therapy Regulation
- Klassifizierung
- Beispiele

ATMPs (Neuartige Therapien) sind:

1. Arzneimittel,
2. Biologische Arzneimittel und
3. 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

Klassifizierung (CAT)

- Definition eines Arzneimittels gemäß Artikel 1(2) der Direktive 2001/83/EG
 - Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet werden;
 - Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen angewandt zu werden, gelten ebenfalls als Arzneimittel.
- Biologisches Arzneimittel
- Erfüllung von Artikel 2(1) der Regulation (EG) 1394/2007 (Definition ATMP)

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.

Definition laut Annex I, DIR 2001/83/EG

- **Arzneimittel – kein Biological – keine Gentherapie:**
Gen als Target, aber chemische Herstellung
z.B. small inhibitory RNAs
- **Arzneimittel – Biological – keine Gentherapie**
 - GMO (Genetically modified Organism) – Genetische Manipulation, aber nicht in Zusammenhang mit therapeutischer Wirkung
 - Somatische Zelltherapie mit Suizid-Gen
- Die Begutachungsverfahren entsprechen der Risikoabschätzung – Environmental Risk Assessment bei Gentherapie und GMOs

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

- a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden,
- b) 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.

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-substantielle Bearbeitungsverfahren

- 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

- 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 weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindesubstanzen.

- Produkte, die ausschließlich nicht lebensfähige menschliche oder tierische Zellen und/oder Gewebe enthalten oder aus solchen bestehen und die keine lebensfähigen Zellen oder Gewebe enthalten und nicht hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, fallen nicht unter diese Begriffsbestimmung.
- Wie bei der Zelltherapie, gelten Zellen oder Gewebe gelten als „biotechnologisch bearbeitet“, wenn sie wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

Substantielle Bearbeitung

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

Kombinationsprodukte

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

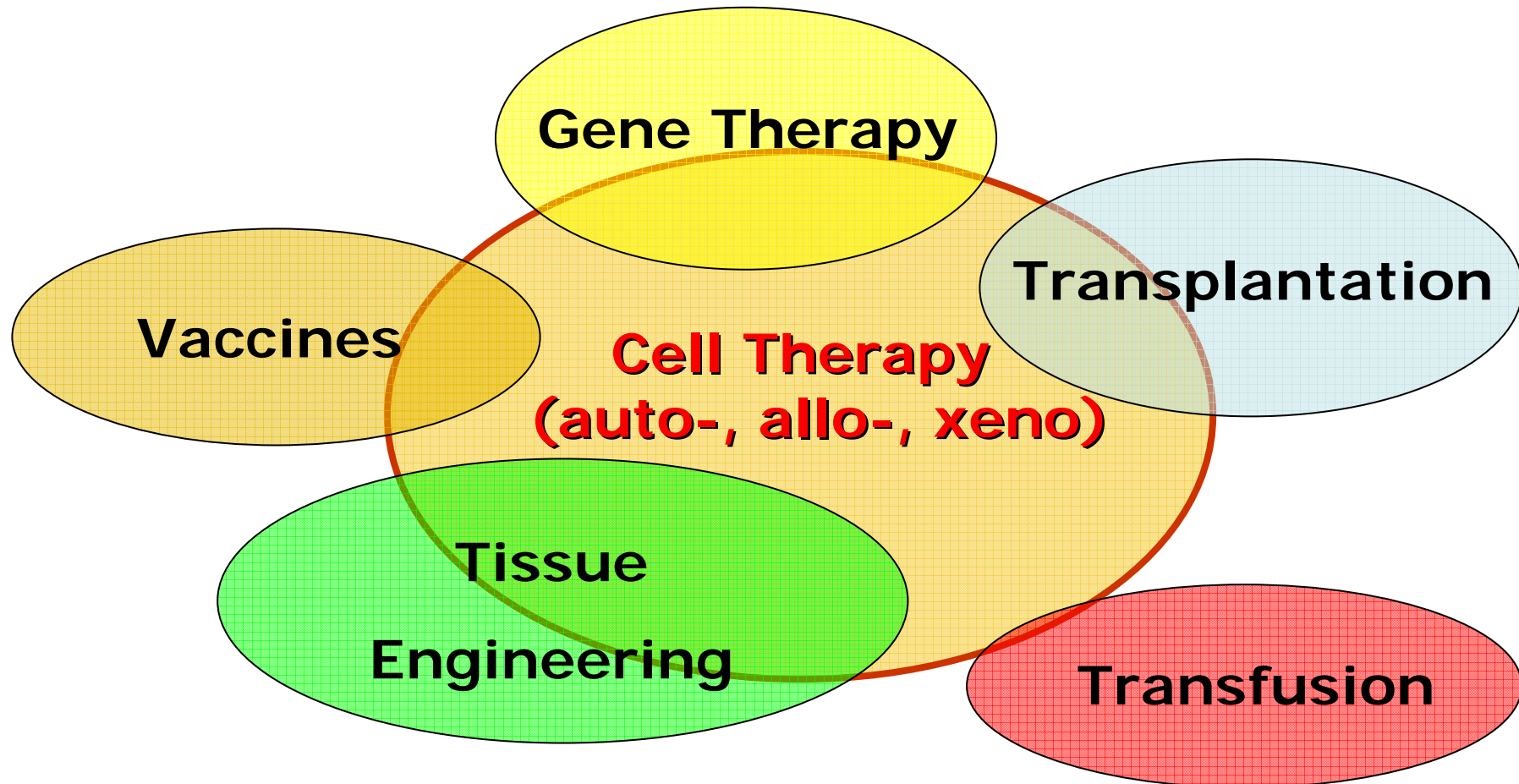
sein Zell- oder Gewebeanteil, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als Hauptwirkungsweise betrachtet werden kann.

Risk-based Approach

- Risikobasierte Vorgehensweise um den Umfang der qualitätsbezogenen, nichtklinischen und klinischen Daten im Zulassungsantrag ... zu bestimmen.
- Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Risikofaktoren: Herkunft (autolog, allogene, xenogene), Vermehrung und/oder Differenzierung, Auslösung einer Immunantwort, der Grad der Bearbeitung, Kombinationsprodukt, der Grad der Vermehrbarkeit von *in vivo* angewandten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Tumorrisiko,...
- Bei der Risikoanalyse können ... auch einschlägige präklinische und klinische Daten sowie Erfahrungen mit anderen verwandten Arzneimitteln für neuartige Therapien berücksichtigt werden.

Cell-based Products

- 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 neuartige Therapie, die auf lebenden Zellen basiert, ist ein cell-based product
- EMA Richtlinien verwenden diesen Begriff



CAT Klassifizierungen/1

Product description	Therapeutic area	Classification	Date
Autologous osteoprogenitor cells, isolated from bone marrow and expanded in vitro, incorporated, as an integral part, with 3D biodegradable scaffold	Intended for repairing and regenerating and replacing bone defects in OdontoStomatology and Maxillo-Facial surgery	Tissue engineered product - combined	26.01.2010
Salmonella typhi strain genetically modified to secrete a fusion protein of the prostate specific antigen (PSA) and a protein leading to an increased antigenicity	Oncology - Intended for the treatment of prostate cancer	Gene Therapy Medicinal Product	26.01.2010
Product consisting of naturally occurring antigen-specific CD8+ donor lymphocytes isolated with Streptamers	Intended for the treatment of infectious diseases	Not an Advanced Therapy Medicinal Product	26.01.2010
Mesenchymal stem cell-derived microvesicles (containing receptors, proteins, lipids, mRNA and microRNA)	Intended for the treatment of renal diseases	Not an advanced therapy medicinal product	04.12.2009
Lentiviral vector expressing the human MYO7A gene	Intended for the treatment of retinitis pigmentosa	Gene therapy medicinal product	04.12.2009
Lentiviral vector expressing the ABCA4 gene, packaged into infectious VS virus envelope	Intended for the treatment of retinal disorders	Gene therapy medicinal product	04.12.2009
Autologous bone marrow containing hematopoietic and mesenchymal stem cells	Intended for the treatment of incomplete and complete chronic traumatic spinal cord injury	Advanced therapy medicinal product	15.01.2010
Autologous cultured chondrocytes integrated in a scaffold	Intended for repair of symptomatic cartilage defects in joints such as the knee and ankle	Tissue engineered medicinal product - combined	15.01.2010

CAT Klassifizierungen/2

Product description	Therapeutic area	Classification	Date
Adenovirus encoding vascular endothelial growth factor C (VEGF-C)	Intended for treatment of secondary lymphoedema associated with the treatment of breast cancer	Gene therapy medicinal product	15.01.2010
Autologous cell therapy product	Intended for the treatment of Crohn's disease	Somatic cell therapy medicinal product	15.01.2010
Allogeneic natural killer cells activated with a lysate from a cell line which is established from a patient with acute monoblastic leukaemia	Intended for the treatment of acute myeloid leukaemia	Somatic cell therapy medicinal product	15.01.2010
Allogeneic cultured corneal epithelial cell sheet in amniotic membrane scaffold	Intended for the treatment of ocular diseases	Tissue engineered product	15.01.2010
Adeno-Associated Virus (AAV) vector containing a gene coding for N-sulfoglucosamine sulfohydrolase	Intended for the treatment of congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities	Gene therapy medicinal product	04.12.2009
Fresh and freeze - dried thrombocytes isolated from autologous or allogeneic blood	Intended for wound healing in orthopedic and dental surgery	Not an advanced therapy medicinal product	13. Nov 09
Autologous tolerogenic dendritic cells derived from peripheral blood monocytes	Rheumatoid arthritis	Somatic cell therapy medicinal product. Not combined	16.10.2009
A combination of lysates of tumor cells (autologous and allogenic) and living cells of a glioblastoma cell line	Oncology: intended for the treatment of glioblastoma	Somatic cell therapy medicinal product	16.10.2009
Haploidentical donor T lymphocytes genetically modified to express HSV-Tk gene	Oncology: intended as adjunctive treatment post bone marrow transplantation in patients with high risk acute leukemia	Somatic cell therapy medicinal product	16.10.2009

CAT Klassifizierungen/3

Product description	Therapeutic area	Classification	Date
Suspension of expanded autologous skeletal muscle derived cells (myoblasts)	Urology/Gynecology – Intended for regeneration of the external urethral sphincter muscle (rhabdosphincter) in patients suffering from various levels of stress urinary incontinence	Tissue engineered product. Not combined	16.10.2009
Immunotherapeutic medicinal product composed of autologous tumour cells	Oncology: treatment of colon cancer	Somatic cell therapy medicinal product.	13. Aug 09
Advanced therapy medicinal product containing substantially modified cytotoxic T-cells of human origin	Oncology – intended for treatment of ovarian cancer	Somatic cell therapy medicinal product.	13. Aug 09
Advanced Therapy Medicinal Product composed of substantially modified human allogeneic fibroblasts and keratinocytes administered in conjunction with fibrin as structural component	Dermatology - Treatment of chronic venous leg ulcers	Somatic cell therapy medicinal product.	19.06.2009

- **Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen)** sind pluripotente Stammzellen, die durch künstliche Reprogrammierung von differenzierten somatischen Zellen entstanden sind.
- Die Umwandlung wird durch von außen angeregte Expression spezieller Gene (Transkriptionsfaktoren) in der Körperzelle angestoßen, für die verschiedene Techniken existieren. iPS-Zellen ähneln natürlichen Stammzellen und haben medizinisches Potential, da sie weniger ethische belastet sind als embryonale Stammzellen.
- Nachdem 2006 im Labor von Yamanaka die ersten iPS-Zellen hergestellt wurden, ist die Forschung an iPS-Zellen heute eines der sich am schnellsten weiterentwickelnden Gebiete der Biologie. Derzeit u.A. in Bezug auf Labormodelle von Krankheiten zur Testung von Arzneimitteln

Gentherapien?

- iPS Zellen werden derzeit durch externe (genetische) Manipulation mit Transkriptionsfaktoren redifferenziert
- **Sind sie daher zwingend Gentherapien?**
- Nein, denn die rekombinante Nukleinsäuresequenz die zur Redifferenzierung eingeschleust werden stehen in keinem unmittelbarem Zusammenhang mit der therapeutischen Wirkung. Sie sind nur dann Gentherapien, wenn zusätzliche Gene eingeschleust werden, die mit der therapeutischen Wirkung in Zusammenhang stehen
- **Was sind sie in jedem Fall?**
- Somatische Zelltherapie und Genetically modified cells (GMOs??) mit den dazugehörigen Anforderungen



AGES

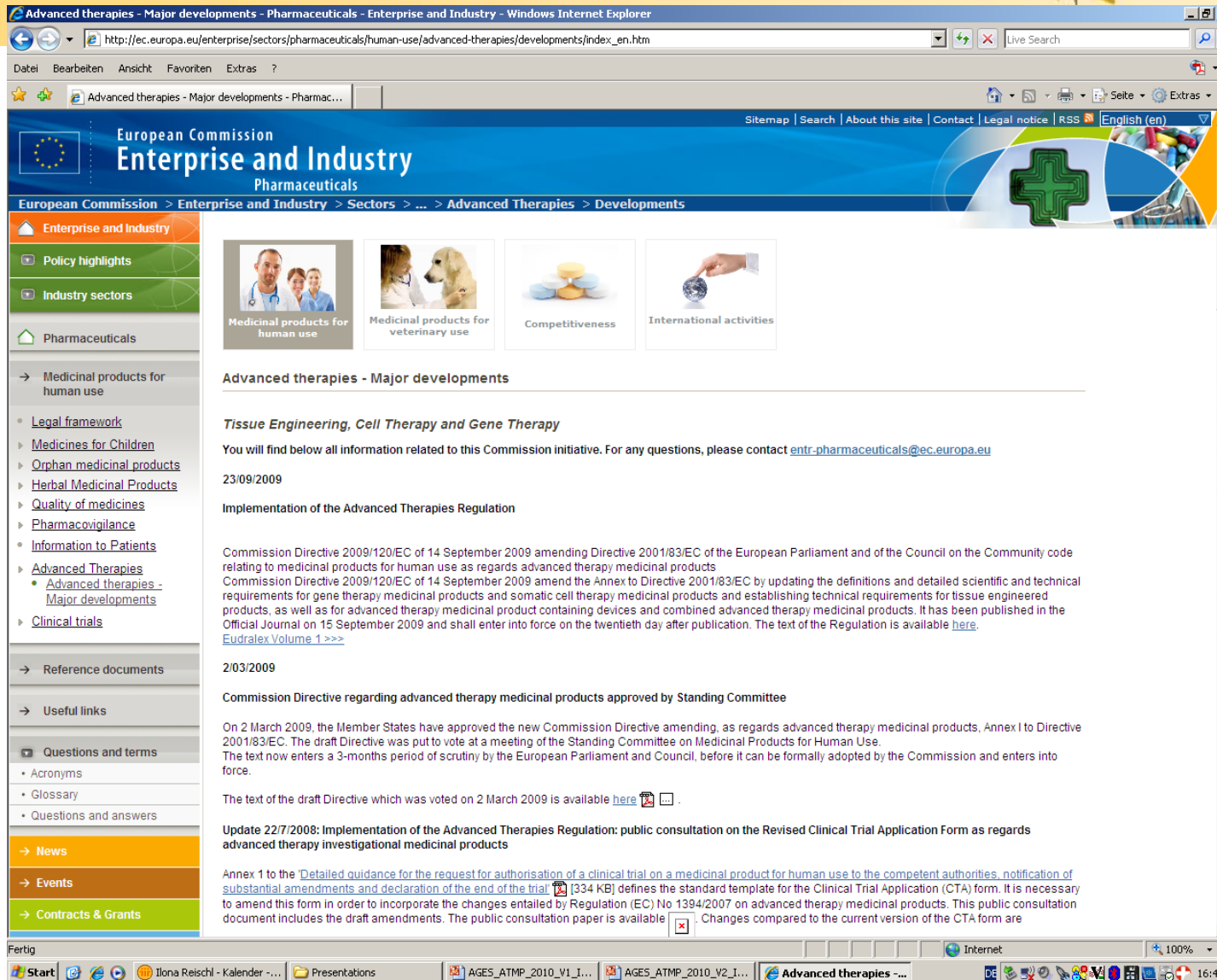
Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at

<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/advanced-therapies/>



Advanced therapies - Major developments - Pharmaceuticals - Enterprise and Industry - Windows Internet Explorer

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/advanced-therapies/developments/index_en.htm

European Commission
Enterprise and Industry
Pharmaceuticals

European Commission > Enterprise and Industry > Sectors > ... > Advanced Therapies > Developments

Enterprise and Industry

- Policy highlights
- Industry sectors
- Pharmaceuticals
 - Medicinal products for human use
 - Legal framework
 - Medicines for Children
 - Orphan medicinal products
 - Herbal Medicinal Products
 - Quality of medicines
 - Pharmacovigilance
 - Information to Patients
 - Advanced Therapies
 - Advanced therapies - Major developments
 - Clinical trials
 - Reference documents
 - Useful links
 - Questions and terms
 - Acronyms
 - Glossary
 - Questions and answers
 - News
 - Events
 - Contracts & Grants

Advanced therapies - Major developments

Tissue Engineering, Cell Therapy and Gene Therapy

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

23/09/2009

Implementation of the Advanced Therapies Regulation



Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products

Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amend the Annex to Directive 2001/83/EC by updating the definitions and detailed scientific and technical requirements for gene therapy medicinal products and somatic cell therapy medicinal products and establishing technical requirements for tissue engineered products, as well as for advanced therapy medicinal product containing devices and combined advanced therapy medicinal products. It has been published in the Official Journal on 15 September 2009 and shall enter into force on the twentieth day after publication. The text of the Regulation is available [here](#).
[Eudralex Volume 1 >>>](#)




2/03/2009

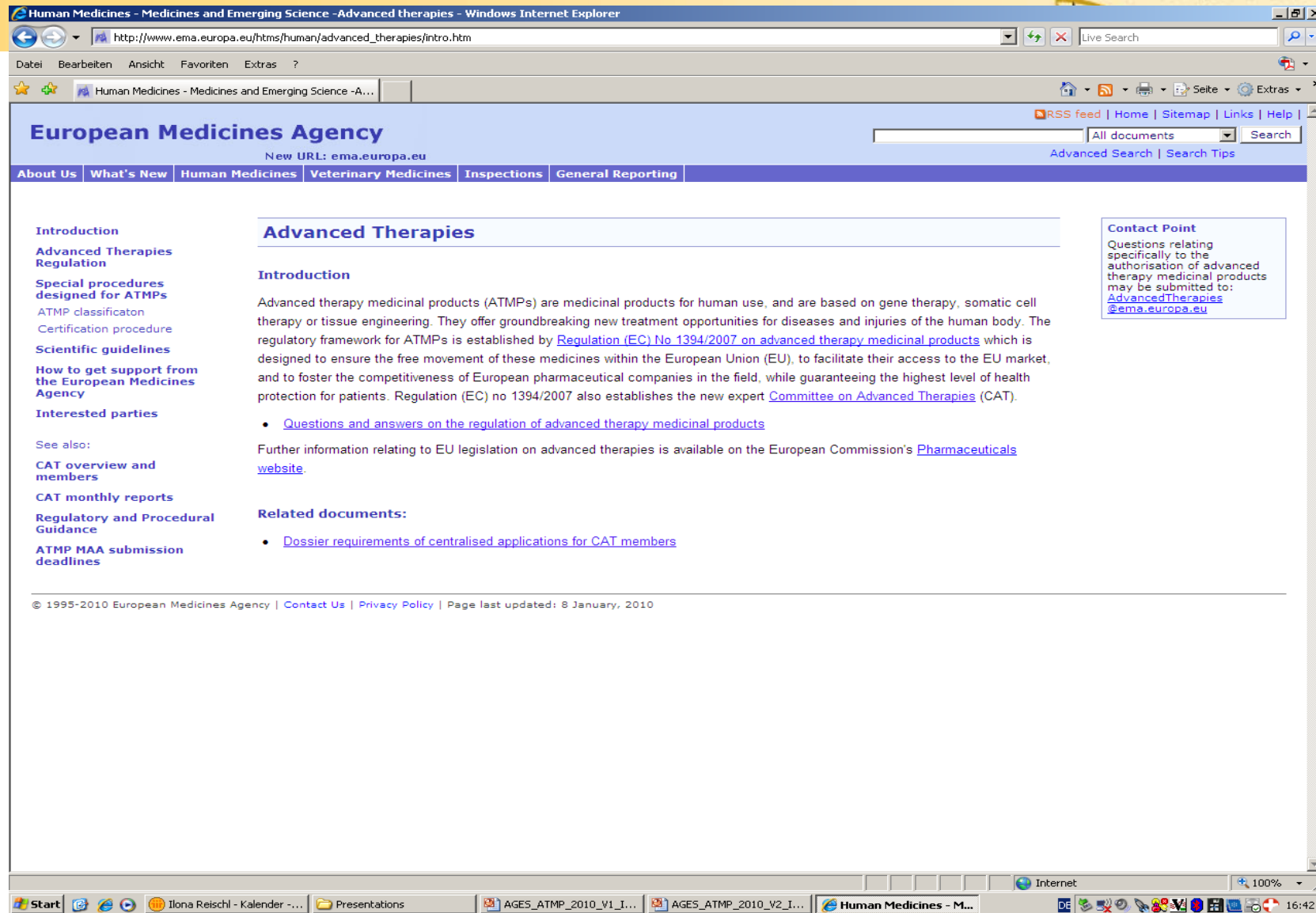
Commission Directive regarding advanced therapy medicinal products approved by Standing Committee

On 2 March 2009, the Member States have approved the new Commission Directive amending, as regards advanced therapy medicinal products, Annex I to Directive 2001/83/EC. The draft Directive was put to vote at a meeting of the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use. The text now enters a 3-months period of scrutiny by the European Parliament and Council, before it can be formally adopted by the Commission and enters into force.

The text of the draft Directive which was voted on 2 March 2009 is available [here](#)  .

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](#)  [334 KB] 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  . Changes compared to the current version of the CTA form are



Human Medicines - Medicines and Emerging Science - Advanced therapies - Windows Internet Explorer

http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/intro.htm

Live Search

Human Medicines - Medicines and Emerging Science - A...

RSS feed | Home | Sitemap | Links | Help

All documents Search

Advanced Search | Search Tips

European Medicines Agency
New URL: [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

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

Introduction

Advanced Therapies Regulation

Special procedures designed for ATMPs
ATMP classification
Certification procedure

Scientific guidelines

How to get support from the European Medicines Agency

Interested parties

See also:
CAT overview and members
CAT monthly reports
Regulatory and Procedural Guidance
ATMP MAA submission deadlines

Advanced Therapies

Introduction

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are medicinal products for human use, and are based on gene therapy, somatic cell therapy or tissue engineering. They offer groundbreaking new treatment opportunities for diseases and injuries of the human body. The regulatory framework for ATMPs is established by [Regulation \(EC\) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products](#) which is designed to ensure the free movement of these medicines within the European Union (EU), to facilitate their access to the EU market, and to foster the competitiveness of European pharmaceutical companies in the field, while guaranteeing the highest level of health protection for patients. Regulation (EC) no 1394/2007 also establishes the new expert [Committee on Advanced Therapies \(CAT\)](#).

- [Questions and answers on the regulation of advanced therapy medicinal products](#)

Further information relating to EU legislation on advanced therapies is available on the European Commission's [Pharmaceuticals website](#).

Related documents:

- [Dossier requirements of centralised applications for CAT members](#)

Contact Point
Questions relating specifically to the authorisation of advanced therapy medicinal products may be submitted to:
[AdvancedTherapies@ema.europa.eu](#)

© 1995-2010 European Medicines Agency | [Contact Us](#) | [Privacy Policy](#) | Page last updated: 8 January, 2010

Start | Ilona Reischl - Kalender - ... | Presentations | AGES_ATMP_2010_v1_I... | AGES_ATMP_2010_v2_I... | Human Medicines - M... | 16:42

Scientific Guidelines



The screenshot shows the European Medicines Agency (EMA) website in Internet Explorer. The browser address bar shows the URL: http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/guidelines.htm. The page title is "European Medicines Agency" with the subtitle "New URL: ema.europa.eu". The navigation menu includes "About Us", "What's New", "Human Medicines", "Veterinary Medicines", "Inspections", and "General Reporting". The main content area is titled "Advanced Therapies" and contains the following text:

Introduction
Advanced Therapies Regulation
Special procedures designed for ATMPs
ATMP classification
Certification procedure
Scientific guidelines
How to get support from the European Medicines Agency
Interested parties

See also:
CAT overview and members
CAT monthly reports
Regulatory and Procedural Guidance
ATMP MAA submission deadlines

Advanced Therapies

Scientific guidelines

Scientific guidelines are drawn up with a view to helping applicants in preparing marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.

Below are links to specific scientific guidelines that have been developed for ATMPs in area of gene therapy and cell therapy and tissue engineering.

Specific guidance documents concerning pharmacovigilance for ATMPs are also published here below.

Further scientific guidelines relevant to the development of human medicinal products are located in the central repository '[Scientific guidelines for human medicinal products](#)', where they are categorised under quality, non-clinical and clinical sections.

Other information on ongoing activities for ATMPs can be found in the sections of the [Gene Therapy Working Party \(GTWP\)](#) and the [Cell-based Products Working Party \(CPWP\)](#)

Scientific Guidelines

- [Gene therapy](#)
- [Cell therapy and tissue engineering](#)
- Pharmacovigilance
 - [EMA/149995/08](#) Guideline on Safety and Efficacy Follow-up - Risk Management of advanced therapy medicinal products
 - [Overview of comments](#) received on the above draft

Contact Point
Questions relating specifically to the authorisation of advanced therapy medicinal products may be submitted to:
AdvancedTherapies@ema.europa.eu

© 1995-2010 European Medicines Agency | [Contact Us](#) | [Privacy Policy](#) | Page last updated: 8 January, 2010

Referenz-Webseiten



European Commission

<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/advanced-therapies/>

European Medicines Agency

http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/intro.htm

Industry - Europe

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

US FDA

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/default.htm>

Recent Publications



Cell based products:

- Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products
CHMP/CPWP/83508/09
- Reflection paper on *In-Vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee CAT/CPWP/288934/09
- Reflection paper on stem cell-based medicinal products; 16 March 2010; EMA/CAT/571134/2009

Gene Therapy:

- Questions and answers on gene therapy CHMP/GTWP/212377/08
- Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products; CHMP/GTWP/60436/07