

# ATMPs - Verfahren und Erfahrungen



# AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit  
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.  
Unsere Verantwortung.*

Ilona G. Reischl

2010

## Advanced Therapy Regulation (ATR)

## European Medicines Agency (EMA)

- ATMP Kontakte

## CAT Verfahren:

- Classification - Klassifizierung
- Certification - Zertifizierung
- Scientific Advice – Wissenschaftliche Beratung
- Application for Marketing Authorisation - Zulassung

# Advanced Therapy Regulation (ATR)



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

***REG/2007/1394/EC***

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_de.pdf)

- Definitionen und Klarstellungen
- „Lex specialis“, zur Ergänzung der DIR/2001/83/EG
- Harmonisierte Vorgaben
- Verpflichtung zur Erstellung von Leitdokumenten
- Gründung des Committee for Advanced Therapies (CAT)
- Festlegung eines zentralen Zulassungsverfahrens

## Aufgaben des CAT, Artikel 23



- a) Begutachtung im Rahmen von ATMP Zulassungsverfahren - Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Arzneimittel für neuartige Therapien zur endgültigen Annahme durch das CHMP und Beratung des CHMP ...
- b) Klassifizierung
- c) Scientific Advice
- d) Beratung bei Fragen zu ATMPs - auf Ersuchen des Verwaltungsdirektors der Agentur oder der Kommission
- e) Wissenschaftliche Unterstützung - bei der Ausarbeitung von Unterlagen in Zusammenhang mit ATMPs
- f) Bereitstellung von wissenschaftlichem Fachwissen und Beratung bei Gemeinschaftsinitiativen die mit der Entwicklung innovativer Arzneimittel und Therapien in Verbindung stehen - auf Ersuchen der Kommission...

- Es gibt einige generelle Möglichkeiten der Interaktion und Unterstützung, je nach konkreten Fragen und Entwicklungsstatus von Produkten/der Technologien. Weitere Informationen findet man unter den genannten Punkten auf der Homepage der EMA:

[Innovation Task Force](#) (ITF)

[SME Office](#) (dedicated assistance for micro, small and medium-sized enterprises)

[Scientific advice and protocol assistance](#)

[Orphan medicinal product designation](#)

# Innovation Task Force (ITF)

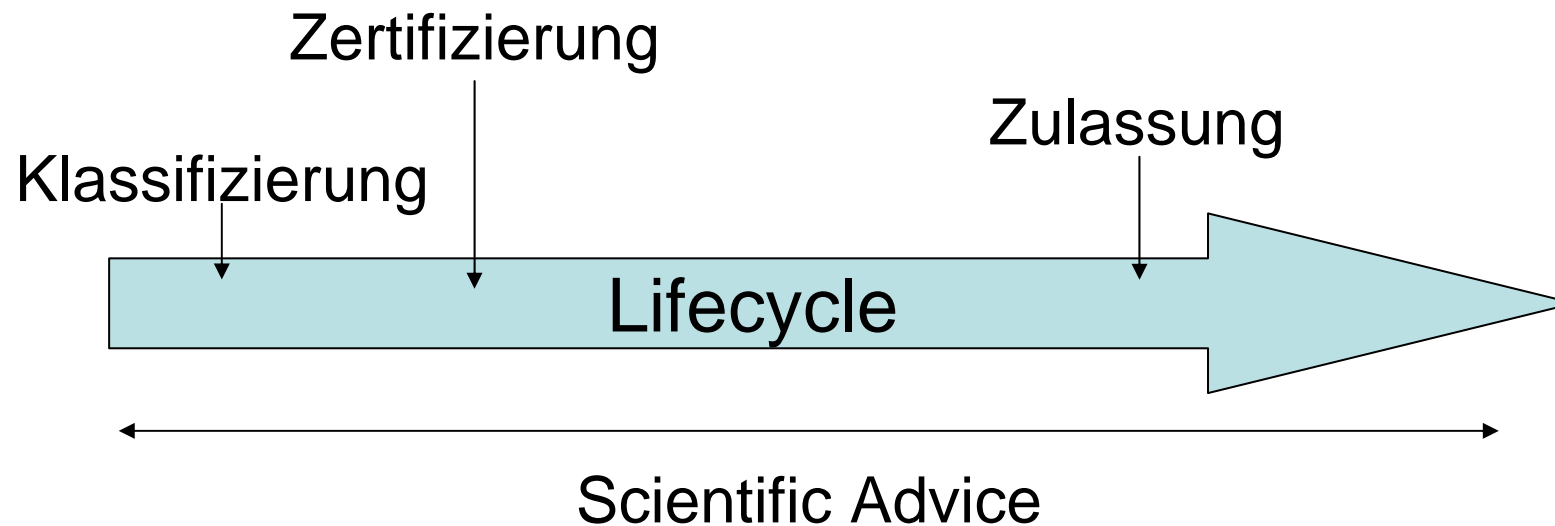
Die Agenden der ITF umfassen Neuentwicklungen in therapeutischer und technologischer Hinsicht, sowie therapeutische Grenzfälle, für die noch keine wissenschaftliche, juristische oder regulatorische Erfahrung bei der EMA besteht

- Zu diesen „Emerging therapies“ gehören:
  - Advanced Therapies, neue „targeted therapies“, Nanomedizin, neue Verabreichungen und Verabreichungssysteme – z.B. ex vivo, Implantate
- Zu den „Emerging technologies“ gehören:
  - Neue Entwicklungsstrategien (z.B. genomics, proteomics), Neudefinitionen von Zielgruppen in therapeutischen Anwendungen (e.g. pharmacogenomics), neue Herstellungsmethoden (e.g. transgene Pflanzen oder Tiere).
- „Borderline therapeutics“:
  - Kombinationen aus Arzneimitteln und Medizinprodukten, Arzneimittelabgrenzung zu Nahrungsergänzungsmitteln.

# Aufgaben der ITF



1. Multidisziplinäre Plattform für frühen informellen Dialog (briefing meetings) mit Antragstellern von neuartigen Therapien und Technologien, speziell Small and Medium Enterprises (SMEs):
  - Hinweis auf juristische, regulatorische oder wissenschaftliche Rahmenbedingungen
  - Information über EMA Organisation, Rolle und Verantwortlichkeiten, sowie EMEA Prozesse
2. Regulatorische Beratung über EMA Prozesse.
3. EMA interner Informationsaustausch und Identifizierung der Notwendigkeit neuer Expertise.
4. Identifizierung der Notwendigkeit für (neue) legale, regulatorische bzw. technische Rahmenbedingungen zur internen Vorlage





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Handelt es sich um ein ATMP  
und wenn ja, um welches?

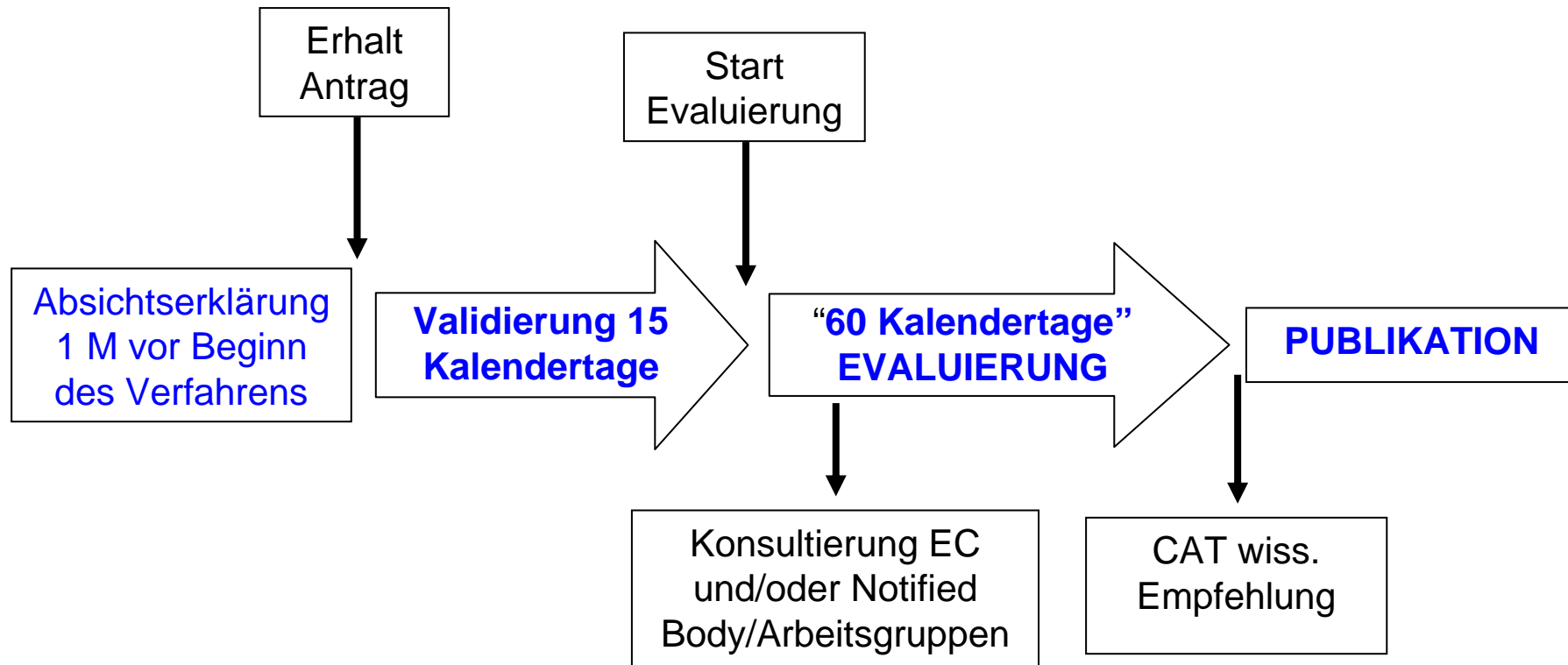
London, 15 January 2010  
EMA/CAT/99623/2009

COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES  
(CAT)

PROCEDURAL ADVICE ON THE PROVISION OF SCIENTIFIC  
RECOMMENDATION ON CLASSIFICATION OF ADVANCED THERAPY  
MEDICINAL PRODUCTS IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 17 OF REGULATION  
(EC) NO 1394/2007

[http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced\\_therapies/atmp\\_classification.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/atmp_classification.htm)

# Zeitplan Klassifizierung



# ATMP Zertifizierung



Entwicklungsprozess  
Ist der Weg richtig?

London, 17 April 2009  
Doc. Ref. EMEA/CAT/418458/2008/corr.<sup>1</sup>

COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES (CAT)

DRAFT

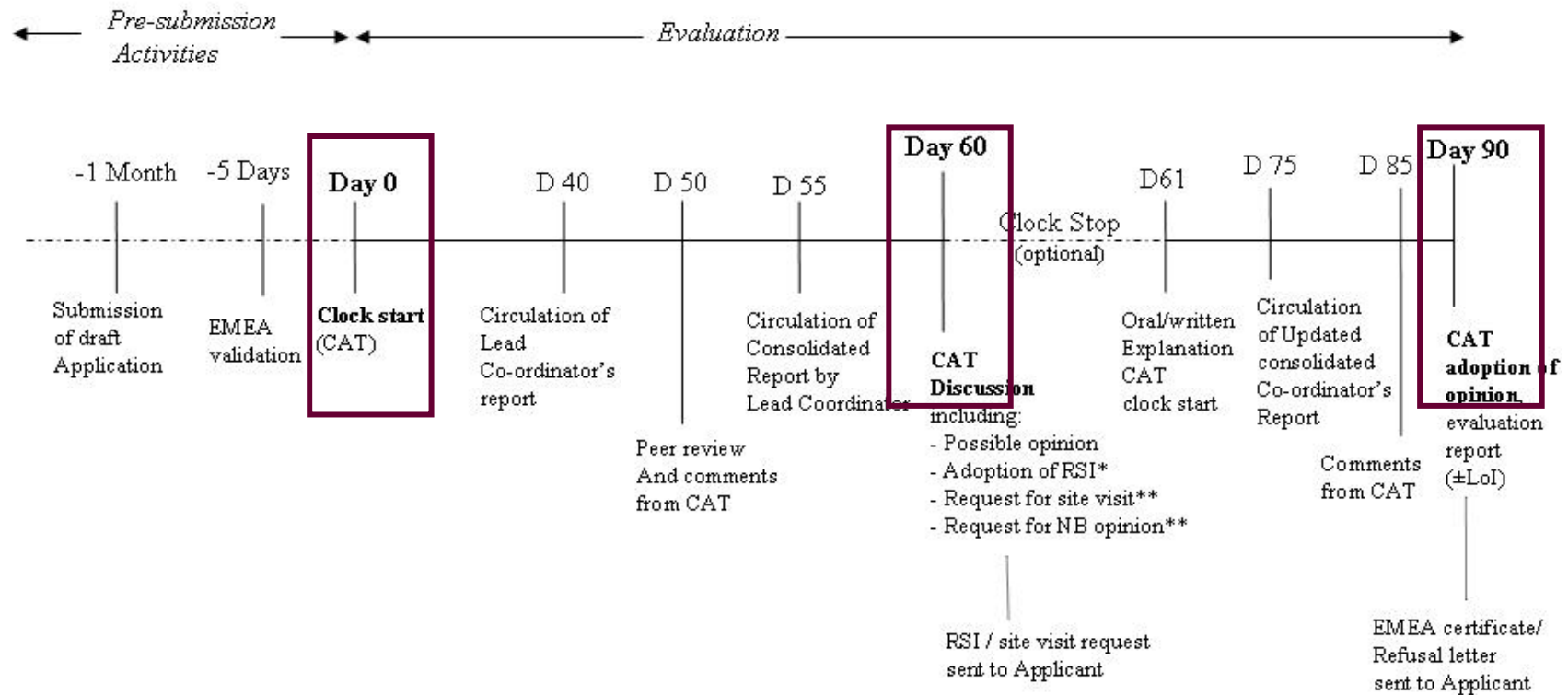
PROCEDURAL ADVICE ON THE CERTIFICATION OF QUALITY AND NON-CLINICAL  
DATA FOR SMALL AND MEDIUM-SIZED ENTERPRISES DEVELOPING ADVANCED  
THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

[http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced\\_therapies/certification.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/certification.htm)

- Art 18 of ATMP Regulation:  
Kleine und mittlere Unternehmen (SMEs), die ein ATMP entwickeln, können der EMA alle relevanten qualitätsbezogenen und, wenn verfügbar, präklinischen Daten vorlegen, die ... für die wissenschaftliche Beurteilung und Zertifizierung erforderlich sind.
- Unabhängiger Prozess, der nicht direkt für künftige klinische Prüfungen oder Zulassungen bindend ist, aber bei gleicher Datenlage berücksichtigt werden kann
- Zertifikat ersetzt keine Daten, die im Rahmen von KPs oder Zulassungen einzureichen sind – Hilfestellung für SMEs, nicht für Nationale Behörden!!

# Zertifizierung - Ablauf

Figure 1 - Timelines for certification of quality and non-clinical data for SMEs developing ATMPs



\*The clock stop will be 30 or 60 days

\*\*In case of site visit/consultation of NB clock stop is until site visit report/NB opinion is made available

# Zertifizierung – techn. Anforderungen



London, 19 June 2009  
Doc. Ref. EMEA/CAT/486831/2008/corr<sup>1</sup>

**COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES  
(CAT)**

**DRAFT**

**SCIENTIFIC GUIDELINE ON THE MINIMUM QUALITY AND NON-CLINICAL DATA  
FOR CERTIFICATION OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS**

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cat/48683108en.pdf>



## Bei speziellen Fragen zum Produkt

European Medicines Agency  
*Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 22 January 2009  
EMA-H-4260-01-Rev. 5

### **EMA GUIDANCE FOR COMPANIES REQUESTING SCIENTIFIC ADVICE OR PROTOCOL ASSISTANCE**

This guidance document addresses a number of questions that users of the Scientific Advice or Protocol Assistance procedures may have.

It provides an overview of the procedure to obtain Scientific Advice or Protocol Assistance and gives guidance to companies in preparing their request. This guidance document also explains the scope and nature of Scientific Advice and Protocol Assistance. It will enable companies to submit requests which are in conformity with Scientific Advice Working Party (SAWP) requirements and which can be validated and evaluated quickly and efficiently.

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/sciadvic/426001en.pdf>

# Was ist Scientific Advice?

- Scientific Advice kann für alle Arzneimittel zur Anwendung am Menschen (Dir/2001/83/EG) bei der Scientific Advice Working Party (SAWP) beantragt werden, unabhängig davon, ob sie zwingend zentral zuzulassen sind.
- Themen: Fragen zu Herstellung/Quality, Präklinik und Klinik. Aber auch zur Interpretation und Implementierung von EU Guidelines.
- Scientific Advice bietet Hilfestellung im Lifecycle von Arzneimitteln, ist jedoch keine Vor-Evaluierung von Zulassungsanträgen.
- Scientific Advice beschränkt sich auf wissenschaftliche Fragestellungen, nicht regulatorische Fragen
- Der Antragsteller stellt gezielt Fragen, reicht Hintergrundinformation ein und stellt die eigene Position/Einschätzung zur Diskussion

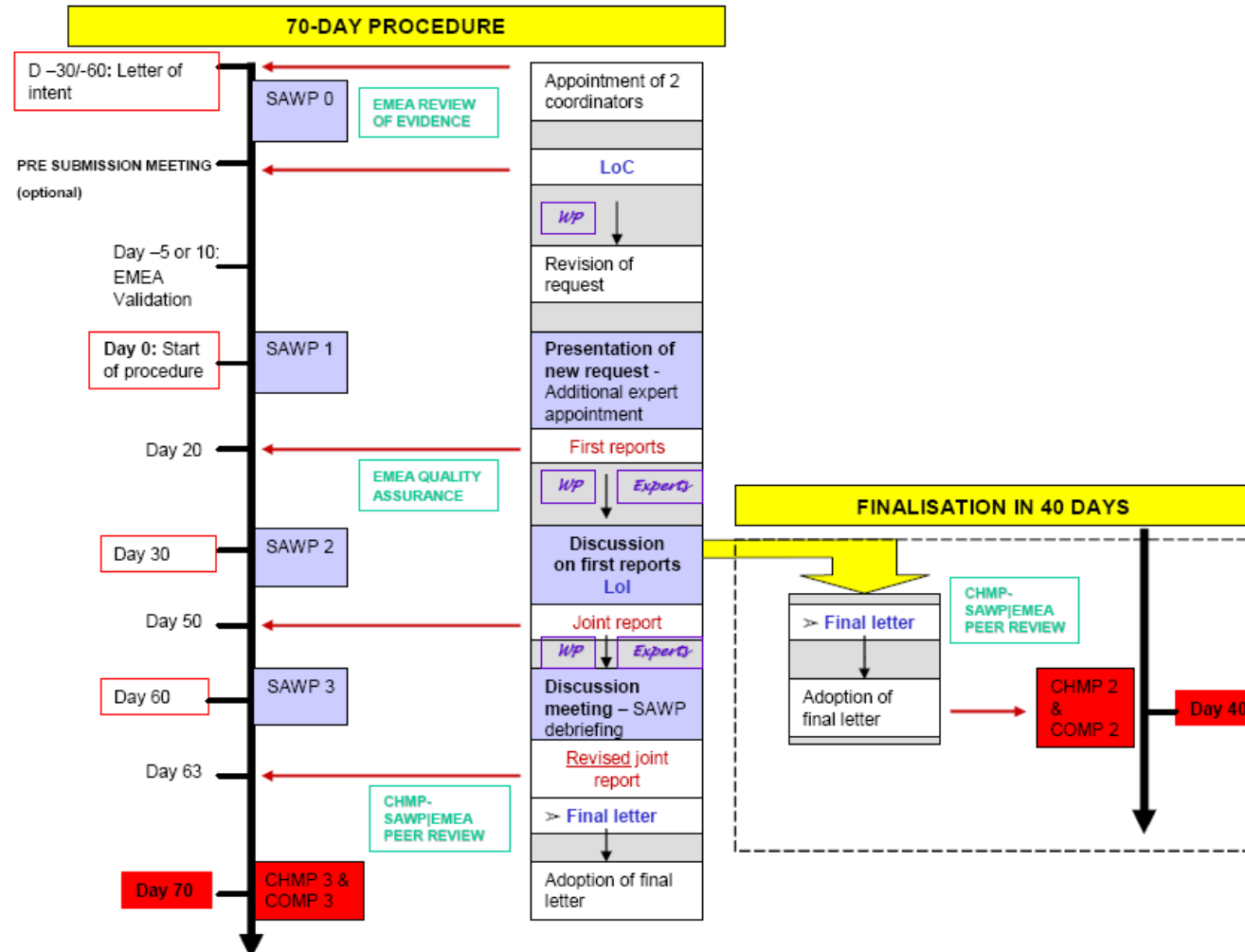
# Was ist Scientific Advice?



- Die Beratung ist juristisch nicht bindend.
- Um speziell auf die Firmen eingehen zu können, die ATMPs entwickeln, gibt es für diese Produkte spezielle Regelungen:
  - 65% reduzierte Gebühren für Scientific advice mit ATMPs
  - Finalisierung des Scientific Advice durch das CAT und die Scientific Advice Working Party, daher konsolidierte Antworten

# Scientific Advice Verfahren

## Overview of Procedure



# ATMP Zulassung



European Medicines Agency  
*Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

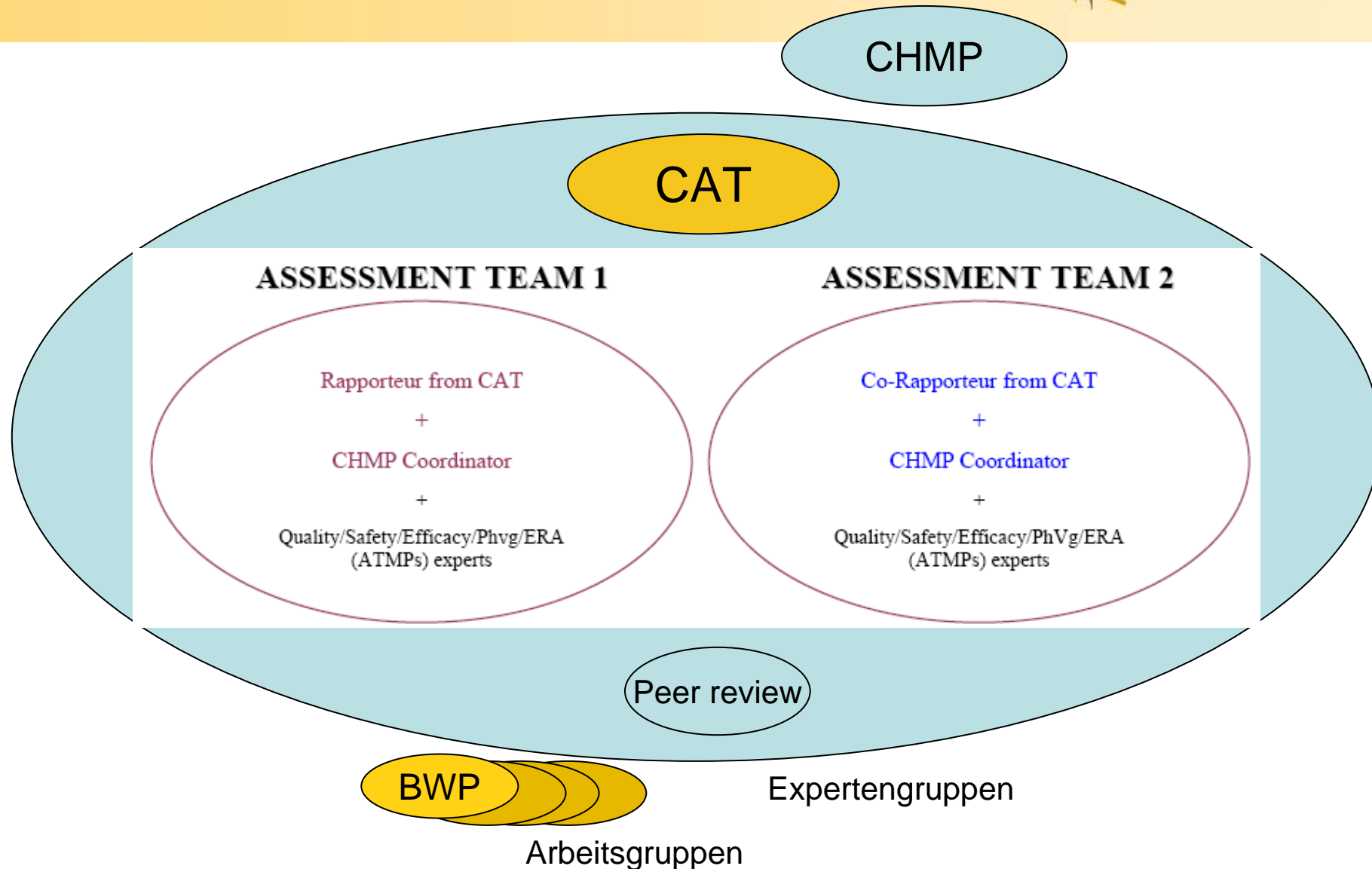
**Zulassung**

London, 31<sup>st</sup> March 2009  
EMA/630043/2008

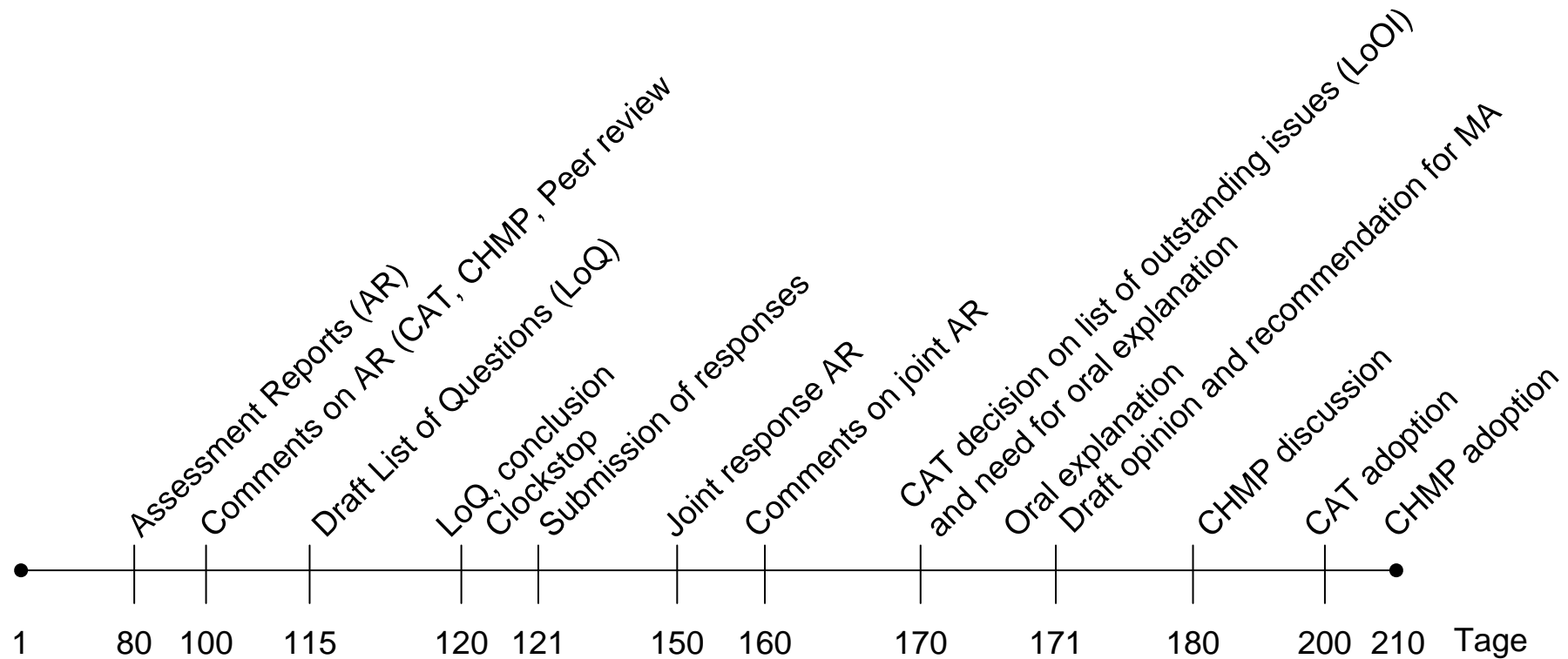
**COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES  
(CAT)**

**PROCEDURAL ADVICE ON THE EVALUATION OF ADVANCED THERAPY  
MEDICINAL PRODUCT IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 8 OF REGULATION  
(EC) NO 1394/2007**

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cat/63004308en.pdf>

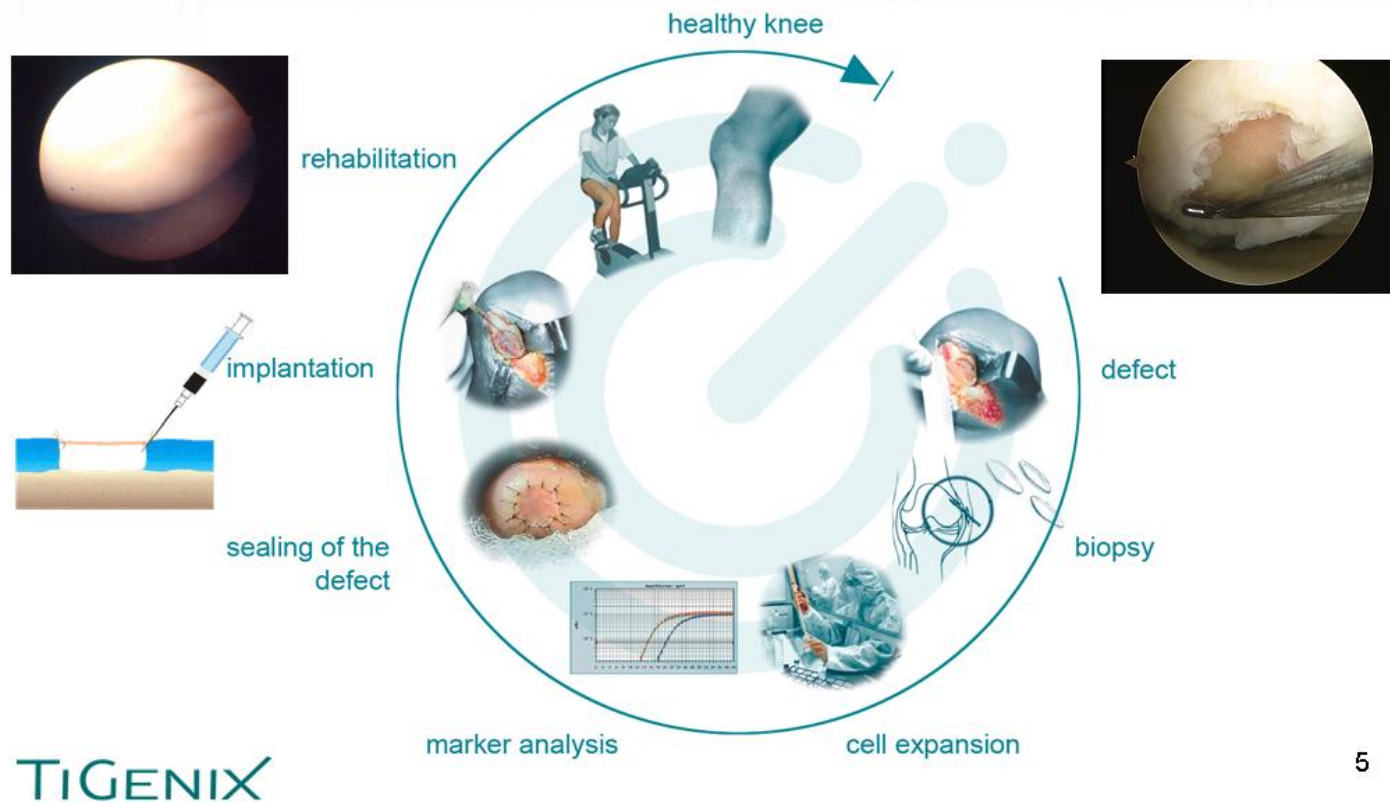


# Ablauf Zulassung



# Tissue Engineering - ChondroCelect

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



5

# Persönliche Erfahrungen

- Viele innovative Produkte sind in Entwicklung, jedoch weiter von einer Zulassung entfernt, als oft propagiert wird
- Die therapeutische Wirksamkeit der ATMPs wird oft übertrieben und durch standardisiert gewonnene Daten nicht bestätigt.  
Stichwort: Stammzelltourismus
- Neuartige therapeutische Ansätze bringen auch neue wissenschaftliche und regulatorische Fragestellungen mit sich, die adressiert werden müssen; z.B. Risiko von Tumoren bei Zelltherapien mit proliferierenden Zellen
- Dies bedingt auch die Entwicklung neuer Methoden und Modelle
- Richtlinien und Leitfäden ergeben sich aus der Interaktion von ATMP Entwicklern und Regulatoren – Lernphase für innovative Ansätze

# Persönliche Erfahrungen

- ATMPs kommen eher aus einem wissenschaftlichen Setting als aus kommerzieller Entwicklung, daher sind die Beteiligten im Vergleich ungeübt im Umgang mit den Rahmenbedingungen
- Tendenziell haben Antragsteller mehr Schwierigkeiten bei Herstellung/Charakterisierung und Präklinik, als in der Planung des klinischen Programms.
- Arzneimittelzulassung beruht auf Sicherheit und Wirksamkeit (Benefit/Risk).
- Der schlussendliche „Erfolg“ eines Produktes wird auch durch seine Kosten beeinflusst. Dieser Aspekt wird bei einer Zulassung nicht berücksichtigt, erst in Verhandlungen mit Sozialversicherungen, bzw. NICE (UK)

# Entsetzen nach Gen-Doping-Reportage

Die deutsche ARD zeigt in einem TV-Beitrag wie einem vermeintlichen Trainer die Behandlung mit Stammzellen angepriesen wird.

- ... Die ARD-Reportage "Olympia im Reich der Mittel" über illegale Gendoping-Therapien für Sportler hat die Öffentlichkeit für Entsetzen gesorgt. ....  
**Zelltherapie, nicht Gentherapie**  
**Kontrolle?**
- In einem Krankenhaus boten chinesische Ärzte einem Schwimmtrainer auftrat, eine Behandlung mit Nabelschnur-Stammzellen zur Leistungssteigerung an. Die Kur sollte 24.000 Dollar (15.134 Euro) kosten....  
**Wirkmechanismus???**  
**Kosten?**
- "Es dauert zwei Wochen. Ich empfehle vier intravenöse Verabreichungen von 40 Mill. Stammzellen, vielleicht auch das Doppelte, je mehr, desto besser", erklärte der Arzt. Erfahrungen bei der Behandlung von Sportlern gebe es noch nicht.  
**Dosierung ???**



**"Aber die Behandlung ist sicher, es kann nichts passieren", sagte der Mediziner.**

Kurier online 23.7.2008



# AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit  
und Ernährungssicherheit GmbH

*Danke für Ihre Aufmerksamkeit*

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.  
Unsere Verantwortung.*

**[www.ages.at](http://www.ages.at)**

# Guidelines ...



- Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, CHMP/SWP/28367/07
- Human cell-based medicinal products, CHMP/410869/06
- Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer CHMP/BWP/271475/06
- Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products CHMP/CPWP/83508/09
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products, CHMP/GTWP/125459/06
- Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products, CHMP/GTWP/125491/06
- Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors, EMEA/273974/05
- Development and Manufacture of Lentiviral Vectors, CHMP/BWP/2458/03
- Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products CPMP/BWP/3088/99
- Note for Guidance on Virus Validation Studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, CPMP/BWP/268/95