



Gesetze, Verordnungen und Rechtsvorgaben

Stammzelltherapien

Die im RTC therapeutisch eingesetzten Stammzellen werden - wie die meisten Produkte der Regenerativen Medizin – als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (Advanced Therapy Medicinal Product = ATMP) klassifiziert und unterliegen damit der im Januar 2009 in Kraft getretenen ATMP-Verordnung.

Diese verlangt, dass sie als technologisch hochwertige Arzneimittel zwingend dem zentralisierten Verfahren für die Genehmigung unterliegen. Mit der dafür vorgegebenen Beantragung der Zulassung bei der ► *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* werden das notwendige hohe Niveau der wissenschaftlichen Beurteilung und nach der Zulassung ein reibungsloses Funktionieren des europäischen Binnenmarktes gewährleistet.

Des Weiteren gibt die Verordnung vor, dass die ATMP einer Herstellgenehmigung bedürfen und nach GMP gearbeitet werden muss. (siehe auch: ► Herstellung) Davon befreit sind sie nur, wenn die in der Verordnung vorgesehene „Hospital Exemption“ auf sie angewandt werden kann. Mit dieser Ausnahmeregelung soll die Entwicklung von Innovationen gefördert werden. Derzeit werden dafür spezifische nationale Sonderregelungen erarbeitet, die in der Fassung der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) festgelegt werden.

Nach dem vorliegenden Entwurf der 15. AMG Novelle ist der Geltungsbereich der Sonderregelungen abhängig vom Entwicklungsstand der therapeutischen Anwendung, der Art des Einsatzes, der Routine und des Umfangs der Herstellung, der Herstellstätte und des Orts des Einsatzes. Es ist daher für die Entwicklung von Stammzell- und anderen innovativen Therapien der Regenerativen Medizin von entscheidender Bedeutung, sich frühzeitig und intensiv mit den regulatorischen Gegebenheiten auseinanderzusetzen und das zu entwickelnde Produkt zu klassifizieren.

Das RTC ist über seine Kooperationspartner und mit seinen eigenen Einrichtungen sowohl auf eine industrielle als auch auf die nicht industrielle individuelle Herstellung von Produkten im Bereich der Regenerativen Medizin eingestellt. Bei der geplanten Phase-III-Studie wird das Stammzellpräparat zentral bei einem Kooperationspartner hergestellt, und es ist vorgesehen, nach Abschluss der Studie die zentrale Zulassung über die EMA einzuholen.

Parallel dazu werden am RTC weitere individuelle neue Therapien mit Stammzellen im kardialen Bereich entwickelt und eingesetzt, die unter Einhaltung der entsprechenden gesetzlichen Regeln in der Klinik für Herzchirurgie direkt hergestellt werden.



EU-Arzneimittelrecht

Innerhalb der EU wurde in den letzten Jahren ein hohes Maß an Harmonisierung durch Verordnungen, Richtlinien und Anleitungen erreicht, die sich in den einzelnen nationalen Gesetzen wieder finden.

Das gesamte europäische Gesetzeswerk ist unter folgenden Adressen abrufbar:

- ▶ [European Agency for the Evaluation of Medicinal Products](#) (EMA)
- ▶ [Nationale Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedsstaaten](#)

Regulative Vorgaben für die Regenerative Medizin

Auf dem noch jungen Feld der Regenerativen Medizin sind viele neue therapeutische Ansätze entstanden. Hier hat die EU-Kommission Handlungsbedarf für strikte Kontrollen gesehen und in einem langwierigen Konsultationsprozess mit allen Stakeholdern neue Regelungen geschaffen. Seit Januar 2009 gilt die ▶(PDF) Verordnung 1394/2007/EG, die unter dem Dach des Arzneimittelrechts die „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMP) reguliert. Dazu gehören Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue Engineering) sowie „kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien“ – also solche, die als festen Bestandteil Medizinprodukte enthalten. Es ist im Gesetz genau definiert, wann Zellen oder Gewebe als „biotechnologisch bearbeitet“ gelten und damit unter die Verordnung fallen.

ATMPs unterliegen zwingend dem zentralisierten Genehmigungsverfahren. Sie werden ausschließlich von der EU-Kommission zugelassen, d.h. sie müssen sich der wissenschaftlichen Beurteilung durch die EMA unterziehen. Für die Beurteilung der ATMPs wird bei der EMA zusätzlich zum Entscheidungsgremium ▶ *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) ein beratender Experten-Ausschuss (▶ *Committee for Advanced Therapies*, CAT) etabliert. Mit Genehmigung der Gemeinschaft haben die Produkte dann Marktzugang in der gesamten EU. Die Herstellung muss GMP gerecht erfolgen und für Rückverfolgbarkeit und Pharmakovigilanz gelten strenge Anforderungen.

Mit diesen umfangreichen Auflagen wollte der Gesetzgeber jedoch keinesfalls die weitere Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Regenerativen Medizin behindern. Deshalb wird in der ATMP-Verordnung eine so genannte „Hospital Exemption“ gefordert, die sich jetzt in entsprechenden Änderungen im europäischen Arzneimittelrecht (▶ (PDF) Richtlinie 2001/83/EG) niederschlägt. In der ergänzten Richtlinie werden die zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten aufgefordert, für Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung, die unter die „Hospital Exemption“ fallen, nationale Regelungen für die Herstellung zu entwickeln und dabei alle Anforderungen für Rückverfolgbarkeit, Pharmakovigilanz und Qualitätsnormen sicherzustellen. Per Definition fallen unter die „Hospital Exemption“ ausschließlich nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellte und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedsstaat unter der ausschließlichen



fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eigens für einen einzelnen Patienten angefertigte Arzneimittel.

Umsetzung der EU-Vorgaben im deutschen Arzneimittelgesetz

Nationale Regelungen für eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung und für Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln finden sich in Deutschland im „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“ (AMG). Derzeit wird die 15. Fassung des AMG erarbeitet, die noch in dieser Legislaturperiode verabschiedet werden soll.

In den Gesetzesentwurf für die 15. AMG Novelle wurden die ATMPs als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ aufgenommen. Entsprechend der ATMP Verordnung sind für sie die Herstellerlaubnis (§13 AMG) und die zwingend zentrale Zulassung gefordert.

Für die unter die „Hospital Exemption“ der ATMPs fallenden Produkte sollen eine Herstellerlaubnis (§13 AMG) und die zentrale Zulassung nicht verlangt werden. Bei der Erarbeitung der Sondervorschriften für die Herstellung solcher Produkte hat sich der deutsche Gesetzgeber an bereits im Jahr 2005 in die 14. AMG Novelle aufgenommenen Sonderregeln für *Gewebezubereitungen* (§4(30)AMG) orientiert.

Gewebezubereitungen sind Arzneimittel, die Gewebe sind oder aus Geweben hergestellt worden sind und die meist auch dem Bereich Regenerative Medizin zugeordnet werden können, dabei aber nicht die Kriterien der ATMPs erfüllen. Für sie werden normalerweise die Anforderungen für Herstellung nach §13 AMG und für Zulassung nach §21ff AMG gestellt. Aber es gibt auch hier Ausnahmen: das sind Gewebezubereitungen, die nicht industriell hergestellt werden und deren Be- und Verarbeitungsverfahren in der europäischen Union hinreichend bekannt sind. Für diese wurden Sondervorschriften geschaffen: sie benötigen statt der Herstellgenehmigung Erlaubnisse für Gewinnung (§20b AMG) und für Be- oder Verarbeitung (§20c AMG) und statt der Zulassung, eine Genehmigung (§ 21 a AMG), die national erfolgt und ein etwas vereinfachtes Einreichungsdossier erfordert.

Nahezu alle hier beschriebenen Sonderregeln sollen nach dem Entwurf der 15. AMG Novelle auch die Ausnahmen nach der „Hospital Exemption“ bei den ATMPs regeln, jedoch nur dann, wenn die nicht routinemäßig hergestellten ATMPs von der verarbeitenden Einrichtung an andere abgegeben werden. Für diese Produkte muss vor der Abgabe auch die Genehmigung nach § 21 a AMG eingeholt werden – außer natürlich, wenn es sich um Produkte zur klinischen Prüfung handelt!

Werden die oben aufgeführten Ausnahme-ATMPs jedoch nicht an andere abgegeben, sondern in der Einrichtung selber eingesetzt, benötigen sie nach dem Entwurf der 15. AMG Novelle alle diese Erlaubnisse nicht – außer, wenn es sich um Arzneimittel zur klinischen Prüfung handelt, dann benötigen sie die Erlaubnisse für Entnahme und Be- und Verarbeitung.

Die Bundesoberbehörde (► Paul-Ehrlich-Institut) will die Rechtmäßigkeit der Inanspruchnahme der Sonderregeln zu bestimmten Zeiten überprüfen.

Nach dem Entwurf der 15. AMG Novelle sollen zukünftig die oben aufgeführten Sonderregeln zur Entnahme und zur Be- und Verarbeitung auch für autologes Blut gelten, das bei der Herstellung von



Referenz- und Translationszentrum
für kardiale Stammzelltherapie
Universität Rostock

biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten benötigt wird. Dieses ist bei vielen Produkten der Fall. Inwieweit alle Regelungen des Entwurfs auch tatsächlich in das deutsche Arzneimittelgesetz übernommen werden, ist heute noch nicht bekannt.

Für die schwierige Klassifizierung von Entwicklungen im Bereich der Regenerativen Medizin kann Rat bei der nationalen und der Europäischen Zulassungsbehörde eingeholt werden (Briefing/Regulatory Advice). Auch während des gesamten Entwicklungsprozesses eines Arzneimittels sowie bei der Vorbereitung des Zulassungsdossiers, das nach im Gesetz vorgegebenen Regeln zu erfolgen hat, kann Rat bei den Behörden eingeholt werden (Scientific Advice).