

Interview mit Egbert Flory zur Zulassung von Zelltherapien

„Stammzellen brauchen ein flexibles Regelwerk“

Wer auf der Basis von Stammzellen Arzneimittel herstellen will, muss auf dem Weg in die klinische Anwendung die regulatorischen Anforderungen der Behörden erfüllen. Hier gilt es, den Durchblick zu behalten. Sobald Stammzellen auf dem Weg zum fertigen Präparat zusätzlich biotechnologisch bearbeitet werden, werden sie in der EU als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) eingestuft. Sie müssen dann von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zentral für den Markt zugelassen werden.

Egbert Flory vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen ist hierzulande einer der besten Kenner des ATMP-Regelwerks, schließlich hat der Virologe maßgeblich an der Ende 2008 in Kraft getretenen EU-Verordnung mitgearbeitet. Bis heute wirkt der Zelltherapie-Experte in dem entscheidenden Gremium der EMA mit. Am PEI ist Flory stellvertretender Leiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie und führt neben der regulatorischen Arbeit ein eigenes Labor, in dem auch an Stammzellen geforscht wird.

Herr Flory, wie entwickelt sich derzeit das Feld der stammzellbasierten Arzneimittel in Europa und in Deutschland?

Seitdem die ATMP-Verordnung 2008 in Kraft getreten ist, beobachten wir bei den Stammzelltherapien eine stark steigende Zahl an klinischen Entwicklungen und Anwendungen, vor allem auf der Basis adulter Stammzellen, etwa den mesenchymalen Stammzellen (MSCs). Erhebungen zufolge gibt es in Europa derzeit etwas weniger als 200 klinische Studien, die auf Stammzellen basieren. In Deutschland würde ich von etwa 35 solchen Studien ausgehen. Klinische Prüfungen und zugelassene ATMPs auf Basis von iPSC-Zellen gibt es derzeit in Europa noch nicht, allerdings haben Entwickler hier bereits wissenschaftliche Beratungen gesucht – unter anderem übrigens auch in Deutschland. In mehreren EU-Mitgliedsländern laufen zudem mehrere klinische Studien, denen humane ES-Zellen als Ausgangsmaterial zugrunde liegen.

Warum sind stammzellbasierte Präparate aus regulatorischer Sicht eine so große Herausforderung?

Stammzellen sind extrem vielfältig, ihre Charakterisierung gestaltet sich schwierig. Noch dazu haben die verschiedenen Zelltypen ein sehr unterschiedliches Risikoprofil. Das macht sie sowohl für die Regulator-

ren als auch für die Antragsteller selbst schwer greifbar. Schon das Ausgangsmaterial ist ja sehr heterogen: es gibt pluripotente oder adulte Stammzellen sowie verschiedene „Vorläuferzellen“. Die Herstellungsprozesse sind meist sehr komplex und biologische Assays sind oft nicht im pharmazeutischen Sinne etabliert und validiert. Für die nicht-klinische Entwicklungsphase stehen teilweise nur wenige relevante Tiermodelle zur Verfügung. Auch die Individualität von Patient zu Patient macht es kompliziert.

Welche Aufgaben muss aus Ihrer Sicht ein regulatorischer Rahmen im Hinblick auf stammzellbasierten Therapien erfüllen?

Wie bei konventionellen Arzneimitteln geht es vorrangig um Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. Doch mein Mantra, das ich seit Jahren singe: Wir brauchen gerade für stammzellbasierte Arzneimittel dringend einen flexiblen regulatorischen Rahmen – sie müssen spezifisch, von Fall zu Fall betrachtet werden. Wichtig ist dafür eine enge und multidisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaft, Fachgesellschaften und den Regulatoren. Regulatorische Entscheidungen müssen bei Stammzellprodukten wissenschaftsbasiert sein und das jeweilige Risikoprofil der Zellen berücksichtigen.

Stammzellbasierte Produkte werden in der Sprache der Regulierungsbehörden als sogenannte ATMPs bezeichnet. Damit sind sie in einen europäischen Rechtsrahmen eingebettet. Was sind die Kernpunkte der ATMP-Regulierung in der EU?

Die EU-Verordnung zu ATMP trat im Dezember 2008 in Kraft. Damit wurde in der EU ein harmonisierter Prozess für die hochkomplexen und innovativen zellbasierten Therapieansätze geschaffen. Im Kern bedeutet das: Kein Inverkehrbringen solcher Präparate im europäischen Markt ohne zentrale Zulassung, zuständig ist die Europäische Arzneimittelbehörde EMA, die ihre Entscheidungen in London trifft. Zudem wurde eigens ein EMA-Ausschuss gegründet, das Committee for Advanced Therapies (CAT), um dieser besonderen Arzneimittelgruppe der ATMPs Rechnung zu tragen.

Welche Rolle spielt der CAT Ausschuss genau?

Das CAT ist das Gremium, das sämtliche Daten zum Produkt prüft, für ATMPs in Europa also das ultimative Komitee für die Vorbereitung einer Zulassungsentscheidung durch die Europäische Kommission. Jedes Mitgliedsland entsendet zwei Experten, für



Egbert Flory



den Landesbehörden durchgeführt. Sie erteilen auch die Herstellungserlaubnis für ATMPs, die auf den europäischen Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) beruhen. Zudem stufen sie Präparate arzneimittelrechtlich ein – sie nehmen die in Deutschland rechtlich bindende Klassifizierung vor.

Hat es in den vergangenen Jahren noch nennenswerte Veränderungen am ATMP-Regelwerk gegeben?

Grundlegend ist die Guideline on human cell-based medicinal products der EMA von 2007, sie ist die Mutter-Richtlinie für alle zellbasierten Therapien und hatte weltweit Pioniercharakter. Die Voraussetzung war schon damals, offen und flexibel zu bleiben. 2010 hat das CAT die weltweit erste Richtlinie zu Stammzellen veröffentlicht, die auch außerhalb Europas stark beachtet wurde. In den vergangenen Jahren hat sich das CAT außerdem eingehend mit der Einstufung von zellbasierten Arzneimitteln beschäftigt. Als ATMP gelten stammzellbasierte Präparate nämlich nicht nur dann, wenn sie mithilfe biotechnologischer Verfahren „substanzial bearbeitet“ werden. Zellprodukte fallen auch dann unter ATMP, wenn sie „nicht-homolog“ verwendet werden, sprich die Zellen bei Spender und Empfänger unterschiedliche Funktionen haben. Zu diesen Aspekten hat das CAT im vergangenen Jahr Empfehlungen für die Klassifizierungen veröffentlicht. Gerade mit Blick auf Stammzellprodukte sind die Ausführungen in diesem „Reflection Paper“ sehr hilfreich.

Deutschland sind es derzeit meine PEI-Kollegin Dr. Martina Schüssler-Lenz und ich. Das CAT trifft die Entscheidungen, führt wissenschaftliche Beratungen und ordnet die Zellprodukte ihren Eigenschaften entsprechend ein, nimmt die sogenannten Klassifizierungen vor. Zudem macht sich das Gremium über die zukünftigen Entwicklungen des ATMP-Feldes Gedanken. Wir treffen uns mindestens einmal monatlich. Zudem sind auch noch Patientenvertreter und die Ärzteschaft Teil des CAT. Eine solche Vielfalt ist selten bei der EMA und unterstreicht den besonderen multidisziplinären Ansatz.

Welche Aufgabe haben hierzulande das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die Landesbehörden?

Per Gesetz ist das PEI als Bundesbehörde und nationale Zulassungsbehörde für biomedizinische Arzneimittel bei ATMPs für alle relevanten Verfahren zuständig, also für die Genehmigung der klinischen Studien, wissenschaftliche Beratungen von Entwicklern und für den Sachverstand bei den Inspektionen. Die pharmazeutische Überwachung inklusive Inspektionen wiederum werden von

Wie viele ATMPs sind bis dato in der EU zugelassen?

Mittlerweile sind sechs Produkte in der EU zugelassen, vier weitere sind in Bearbeitung.

Eine magere Bilanz ...

Das sehe ich anders, die Zahl ist dem jungen Feld angemessen. Man muss sich immer klarmachen: Wir haben es mit sehr komplexen, innovativen und wissenschaftsorientierten Produkten zu tun. Da gibt es nicht so viele. Zudem steigt die Anzahl der Anträge stetig. Auch in den USA oder Japan

Foto: MDC

Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)

Artifizielle von Blutgefäßen durchzogene Gewebe

Durch Methoden des Tissue Engineering werden Implantate aus körpereigenen Zellen hergestellt, die Abstoßungsreaktionen des Körpers minimieren. Die dabei aktivierten Selbstheilungskräfte führen zur Regeneration von Gewebe (Regenerative Medizin).

Wir entwickeln humanisierte Gewebemodelle als Alternative zum Tierversuch. Die zellspezifische Integrität und Funktionalität wird dabei durch gewebespezifische Bioreaktoren gewährleistet, worin Kulturbedingungen ähnlich der natürlichen Mikroumgebung der Zelle im Körper geschaffen werden. Zur Erzeugung von vaskularisierten

Geweben in vitro wird eine von Blutgefäßen durchzogene Trägerstruktur genutzt: Die BioVaSc (Biological Vascularized Scaffold). Damit wurden erfolgreich Gewebemodelle und Modelle für Krebs oder (Infektions-) Krankheiten aufgebaut.

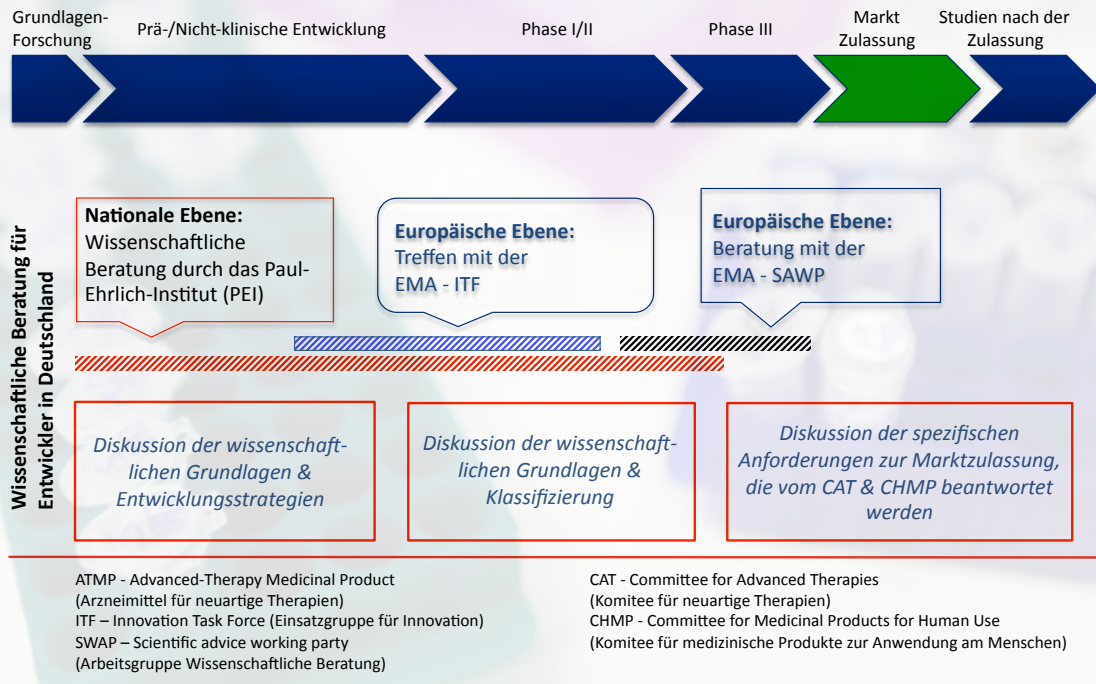
Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)
Universitätsklinikum Würzburg
 Röntgenring 11
 97070 Würzburg
www.term.ukw.de

Universitätsklinikum Würzburg **UK**
 Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin



Gewebespezifische Bioreaktoren und Inkubatoren

Stammzellbasierte ATMPs: Der regulatorische Weg auf den europäischen Markt



sind Zulassungen in diesem Bereich nicht häufiger als bei uns in Europa.

Immerhin gab es im April 2015 eine Premiere: Mit dem Produkt Holoclar erhielt erstmals eine Stammzelltherapie in der EU die Marktzulassung. Wie funktioniert sie?

Es handelt sich bei Holoclar um eine Stammzellanwendung am Auge, die bei Patienten mit einer geschädigten Hornhaut-Oberfläche zum Einsatz kommt. Am Rand der Hornhaut des Patienten werden limbale Stammzellen entnommen, im Labor kultiviert und anschließend in geschädigte Areale zurücktransplantiert, die etwa durch Verbrennungen oder Verätzungen entstanden sind. Der Hersteller ist ein italienisches Unternehmen. Die klinischen Daten waren überzeugend, eine Verbesserung der Sehkraft konnte bei vielen Patienten erzielt werden. Das Präparat hat eine „konditionale Zulassung“ (conditional approval) erhalten. Das heißt: In mehreren Zentren laufen weitere klinische Bestätigungsstudien, auch in Deutschland. Die Entwickler

müssen also noch weitere Daten zur Wirksamkeit des Arzneimittels nachreichen.

Was lief bei Holoclar gut, was können künftige Entwickler davon lernen?

Das Verfahren war das schnellste, das ich bisher mit meinem Team in Sachen ATMP bearbeitet habe. Von der Antragstellung bis zur Entscheidung hat es gerademal ein Jahr gedauert. Das Entwicklerteam in Italien war sehr gut vernetzt und organisiert. Ein weiteres Plus: Die langjährige wissenschaftliche Entwicklungsarbeit war extrem gut und nachvollziehbar. Das ist für unsere regulatorische Arbeit insgesamt eine ideale Voraussetzung. Dann können wir auch arbeiten, wenn nur wenige Daten aus nicht-klinischen Studien existieren, oder wenn es keine randomisierten klinischen Studien gegeben hat. Aus dem ersten zugelassenen Stammzellprodukt schöpfen wir wertvolle Erfahrungen, „Folgetäter“ werden es sicher noch einfacher haben.

Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB

Innovative Forschung & Entwicklung im Institutsneubau der Fraunhofer EMB in Lübeck

Die Fraunhofer EMB arbeitet nun seit einem Jahr in dem Institutsneubau auf dem BioMedTec Wissenschaftscampus in Lübeck. Der Neubau besitzt modern ausgestattete Labore, Aquakulturanlagen, ein Lebensmitteltechnikum und Biobanken mit vollautomatischen State-of-the-Art-Technologien auf einer Gesamtfläche von 8 292 m² (BGF). Zur technischen Neuausstattung gehören ein Röntgenmikroskop, ein Kleintier-MRT sowie verschiedene 3D-Drucker der neuesten Generation, die bei der Entwicklung neuer Laborgeräte eingesetzt werden. „Wir freuen uns, dass wir mit diesen hervorragenden

Forschungskapazitäten die Life Science-Kompetenz der Fraunhofer-Gesellschaft weiter ausbauen können. Das neue Forschungsgebäude eröffnet uns die Möglichkeit, zukunftssträchtige Themenfelder für die angewandte Forschung zu erschließen und vorhandene Geschäftsfelder mit modernstem Equipment auszubauen“ so Prof. Charli Kruse, Geschäftsführender Direktor der Fraunhofer EMB. Die Fraunhofer EMB befasst sich mit industrienahe Forschung im Bereich der Lebenswissenschaften. Hier werden neue Technologien, Verfahren und Instrumente in den Bereichen der Zellisolierung und verwertung entwickelt. Die Wissen-

schaftler der EMB arbeiten zudem an innovativen Aquakultursystemen und der Verwertung aquatischer Rohstoffe für die Lebensmitteltechnik. Mit dem „Cryo-Brehm“ unterhält die EMB eines der größten Archive für Zellkulturen aus Wildtieren weltweit.

Fraunhofer-Einrichtung für
Marine Biotechnologie EMB
Mönkhof Weg 239a
23562 Lübeck
www.emb.fraunhofer.de



Fraunhofer
EMB

Wie wichtig ist bei der Entwicklung eines stammzellbasierten Arzneimittels die sogenannte Klassifizierung?

Sie legen durch die Klassifizierung erstmals fest, auf welcher Arzneimittelschiene sich Firmen oder Universitäten mit ihrem Produkt eigentlich bewegen. Ich finde es wichtig, dass man dies als Entwickler frühzeitig weiß. Wenn man eine Empfehlung für eine Einordnung haben will, ist dies zudem meist der erste Kontakt eines Antragstellers mit einer zuständigen Behörde. Eine EMA-Klassifizierung – die knapp sechs Wochen dauert – ist jedoch eine wissenschaftliche Empfehlung, die nicht legal bindend ist. In Deutschland sind es dann die Landesbehörden, die Arzneimittel rechtsverbindlich klassifizieren. Es ist nicht die offizielle Aufgabe des PEI, aber wir haben natürlich die fachspezifische Expertise hier, sodass die Landesbehörden in der Regel bei uns um Rat fragen.

Am Paul-Ehrlich-Institut bieten Sie wissenschaftliche Beratungen für Arzneimittelentwickler an. Wie läuft eine Beratung ab?

Mit unserem Innovationsbüro am PEI bieten wir seit 2009 Interessierten zu jeder Zeit eine Beratung an, die auf die ATMP-Entwicklung zugeschnitten ist. Glücklicherweise haben viele Entwickler ihre anfängliche Kontaktscheu abgelegt. Wir haben im Schnitt 50 Beratungen im Jahr. Das können intensive Beratungsgespräche ähnlich wie bei der EMA sein, aber auch Orientierungsgespräche, in denen wir uns locker unterhalten, ohne große Dokumentation. Gerade in der frühen Phase der Arzneimittelentwicklung und im Vorfeld von klinischen Studien ist die Beratung sinnvoll, um mögliche Fehlentwicklungen, die später einen hohen Aufwand an Mehrarbeit und Kosten verursachen, zu vermeiden. Attraktiv sind auch die Kosten: der Stundensatz pro Experte liegt gerade mal bei 68 Euro.

Nach der Marktzulassung fangen für die Unternehmen die Probleme mit der Kostenerstattung auf nationaler Ebene an.

Die Kostenerstattung in Europa ist anders als die Zulassung nicht zentral geregelt. Es liegt damit in nationaler Hand, wie die Kosten für eine Therapie erstattet werden und wer das macht. In Deutschland haben wir eine vergleichsweise

großzügige Kostenerstattung für zellbasierte Therapien. In anderen EU-Ländern sieht das ganz anders aus. Das kann für die Hersteller frustrierend sein. Zum Beispiel die Tumorstammzellvaccine gegen Prostatakrebs namens Provenge, die als ATMP 2013 zugelassen wurde. Die Hersteller dieser Immuntherapie haben die EU-Marktzulassung mittlerweile zurückgenommen, weil die künftige Kostenerstattung in Europa nicht geklärt war. Deutschland war das einzige EU-Land, in dem die Kosten durch die Krankenkassen erstattet wurden. EMA und PEI bemühen sich inzwischen stark darum, die Kostenerstatter frühzeitig – also noch vor dem Zulassungsprozess – mit in die wissenschaftlichen Beratungen einzubeziehen.

Was steckt hinter dem Schlagwort „Hospital Exemption“, was bedeutet diese Regelung für Entwickler stammzellbasierter Therapien in Deutschland?

Die in der ATMP-Verordnung verankerte Ausnahmeregelung ist der Tatsache geschuldet, dass gerade viel Innovation in Krankenhäusern passiert, sehr viel lokal hergestellt und auch angewandt wird. Um diese nicht routinemäßigen Anwendungen sehr eingeschränkt im Krankenhaus zu ermöglichen, hat die EU-Kommission damals diese Ausnahmeregelung formuliert. Die EU-Länder haben sie ganz unterschiedlich implementiert. In Deutschland haben wir



Foto: MDC

Sonderforschungsbereich 873

Aufrechterhaltung und Differenzierung von Stammzellen

Der Sonderforschungsbereich SFB873 "Aufrechterhaltung und Differenzierung von Stammzellen" an der Universität Heidelberg zielt darauf ab, die regulatorischen Prinzipien aufzuklären, die der Balance zwischen Aufrechterhaltung, Proliferation und Differenzierung von Stammzellen zugrunde liegen.

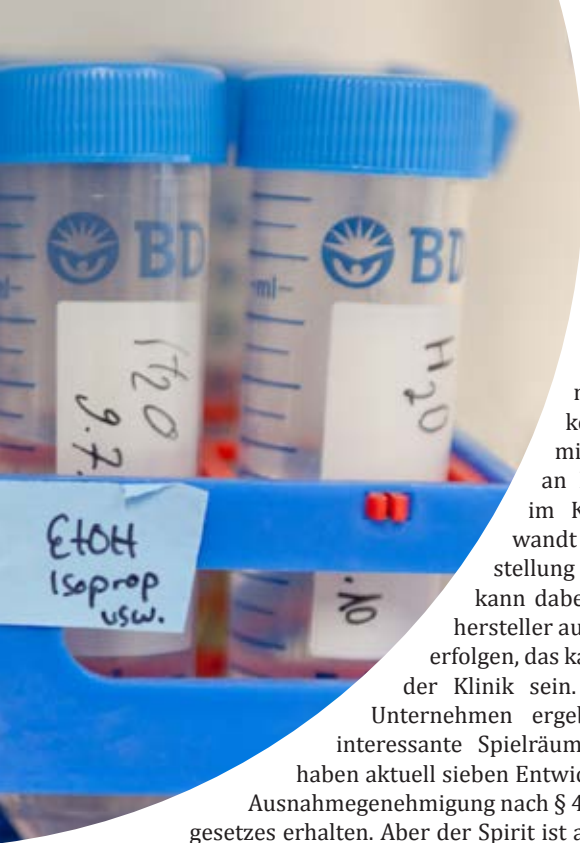
Die 21 Arbeitsgruppen des SFB873 untersuchen ein weites Spektrum von Modellsystemen von Pflanzen bis hin zum Menschen. So sollen die Eigenschaften individueller Stammzellsysteme analysiert und ein universeller molekularer „Stammzellcode“ identifiziert werden. Unser

Konsortium weist daher eine breite, international ausgewiesene Expertise von Entwicklungsbiologie bis hin zur mathematischen Modellierung auf. Mit unseren Ergebnissen hoffen wir maßgeblich zu einem besseren Verständnis grundlegender Stammzellbiologie beizutragen und so das Fundament für anwendungsorientierte Forschung zu legen.

Centre for Organismal Studies (COS)
 Im Neuenheimer Feld 230
 69120 Heidelberg
www.sfb873.de

SFB873





es ganz interessant umgesetzt, wie ich finde: Innovative Produkte können nach Genehmigung durch das PEI an Patienten begrenzt im Krankenhaus angewandt werden. Die Herstellung und Bearbeitung kann dabei von einem Lohnhersteller auf deutschem Boden erfolgen, das kann auch außerhalb der Klinik sein. Für spezialisierte Unternehmen ergeben sich dadurch interessante Spielräume. In Deutschland haben aktuell sieben Entwickler eine nationale Ausnahmegenehmigung nach § 4b des Arzneimittelgesetzes erhalten. Aber der Spirit ist auch: Wir sehen die Hospital Exemption als Weg, um auf die zentrale Zulassung hinzuarbeiten. Es soll eben eine Ausnahme bleiben.

Interview: Philipp Graf

Was sind ATMPs?

Zellbasierte Arzneimittel, die lebende oder nicht lebensfähige Zellen enthalten, und die bei ihrer Herstellung biotechnologisch bearbeitet wurden, werden in der EU rechtlich als „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (ATMP) eingestuft. Zuständig für die Zulassung ist die europäische Arzneimittelagentur EMA. Es gibt unterschiedliche Klassen, dazu zählen Gentherapeutika, Tissue-Engineering-Produkte, somatische Zelltherapeutika oder Kombinationen dieser Klassen. Seit Inkrafttreten der ATMP-Regelung haben sechs Produkte die Marktzulassung in der EU erhalten:

Produktname	Hersteller	EU-Marktzulassung
ChondroCelect	TiGenix	2009
Glybera	UniQure	2012
Provenge	Dendreon	2013 ¹
MACI	Genzyme	2013 ²
Holoclar	Holostem Advanced Therapies	2015
Imlygic	Amgen	2016

¹ auf Herstellerwunsch mittlerweile wieder zurückgezogen

² unterbrochen wegen Herstellungsstopp

Lesetipp

Egbert Flory, Paolo Gasparini et al. (2015). Regulatory viewpoints on the development of advanced stem cell-based medicinal products in light of the first EU-approved stem cell product; Cell & Gene Therapy Insights; DOI:10.18609.cgti.2015.010



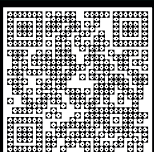
DISTRIBUTED IN AUSTRIA, GERMANY AND SWITZERLAND BY PELOBIOTECH GMBH.



ReproCELL Stemgent® microRNA Technology for Enhanced mRNA Reprogramming

Enhances, and simplifies mRNA reprogramming for fast, efficient iPS cell line generation from difficult to reprogram cell lines.

- Improved efficacy on hard-to-reprogram or refractory cell types
- Cost-effective, fast reprogramming kinetics
- Streamlined protocol



REPROCELL GROUP COMPANIES

