

Abdo Konur

Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMP)

Regulatorische Herausforderungen unter besonderer
Berücksichtigung zellulärer Tumorstoffe

Masterarbeit

BEI GRIN MACHT SICH IHR WISSEN BEZAHLT



- Wir veröffentlichen Ihre Hausarbeit, Bachelor- und Masterarbeit
- Ihr eigenes eBook und Buch - weltweit in allen wichtigen Shops
- Verdienen Sie an jedem Verkauf

Jetzt bei www.GRIN.com hochladen
und kostenlos publizieren



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de/> abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlanges. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Impressum:

Copyright © 2013 GRIN Verlag
ISBN: 9783656396734

Dieses Buch bei GRIN:

<https://www.grin.com/document/212024>

Abdo Konur

Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMP)

**Regulatorische Herausforderungen unter besonderer Berücksichtigung
zellulärer Tumorstoffe**

GRIN - Your knowledge has value

Der GRIN Verlag publiziert seit 1998 wissenschaftliche Arbeiten von Studenten, Hochschullehrern und anderen Akademikern als eBook und gedrucktes Buch. Die Verlagswebsite www.grin.com ist die ideale Plattform zur Veröffentlichung von Hausarbeiten, Abschlussarbeiten, wissenschaftlichen Aufsätzen, Dissertationen und Fachbüchern.

Besuchen Sie uns im Internet:

<http://www.grin.com/>

<http://www.facebook.com/grincom>

http://www.twitter.com/grin_com

Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMP): Regulatorische Herausforderungen unter besonderer Berücksichtigung zellulärer Tumorstoffe

Masterthesis

im Rahmen des Studiengangs
„Clinical Research Management“

DR. ABDO KONUR

Oktober, 2012

Inhalt

1	Einleitung.....	4
2	Paradigmenwechsel in der Arzneimittelentwicklung: von der chemischen Synthese zu den Arzneimitteln für Neuartige Therapien.....	6
2.1	Arzneimittelentwicklung in Deutschland: ein kurzer historischer Abriss.....	6
2.2	Arzneimittelentwicklung: Identifizierung, Synthese und Zulassung neuer Wirkstoffkandidaten.....	8
2.2.1	Identifizierung und Synthese von Arzneimitteln.....	9
2.2.2	Good clinical practice (GCP): ein langer Weg zur Sicherstellung von Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln.....	11
2.2.3	Phasen der Arzneimittelzulassung: Vom Forschungslabor über die klinische Forschung bis zur Marktnachbeobachtung.....	14
3	Arzneimitteln für Neuartige Therapien (ATMP) – Einordnung und Definition	22
3.1	Was macht ATMPs zu etwas „Besonderem“ unter den Arzneimitteln?	28
3.2	Gentherapeutika (Gene Therapy Medicinal Products, GTMP).....	29
3.2.1	Indikationsgebiete für Gentherapie-Verfahren.....	29
3.2.2	Ethische und soziale Dimension der Gentherapie.....	31
3.2.3	Vektoren in gentherapeutischen Studien	35
3.2.4	Rechtliche Rahmenbedingungen für Gentherapiestudien in Deutschland.....	37
4	Regulatorische Begleitung bei der Entwicklung neuartiger Therapien in Europa	38
4.1	Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapy Products, CAT).....	39
4.1.1	Einbindung des CAT in die EMA-Strukturen	39
4.1.2	Aufgaben des CAT.....	42
4.2	Das Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut – Auftrag und Ziele.....	45
5	ATMPs in der immunologischen Krebstherapie	47
5.1	Krebstherapien – ein Überblick.....	48
5.2	Klassische vs. therapeutische Impfstoffe: Gemeinsamkeiten und Unterschiede	54
5.2.1	Therapeutische Antikörper.....	56
5.2.2	RNA-Vakzine	57
6	Grenzen und spezifische Risiken zellbasierter Arzneimittel.....	61
6.1	Anforderungen an die Qualität zellbasierter Therapeutika	62
6.1.1	Reinheit unter dem Aspekt der mikrobiellen Kontamination	63
6.1.2	Dedifferenzierung und Verlust der Zellfunktion – Potency Testing	63
6.2	Präklinische Anforderungen an zellbasierte Therapeutika	65
6.3	Klinische Anforderungen an zellbasierte Therapeutika	68
7	Gesundheitsökonomische Aspekte zellulärer Immuntherapeutika	69

8	Quo vadis, ATMPs? Ein neuer (Denk-) Rahmen zur Weiterentwicklung immunologischer Krebstherapien.....	70
9	Zusammenfassung und Ausblick	76
10	Literaturverzeichnis.....	80

Abkürzungsverzeichnis:

ADA	Adenosindesaminase
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APC	Antigen presenting cells
AT	Advanced Therapy
ATIMP	Advanced Therapy Investigational Medicinal Product
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAT	Committee for Advanced Therapies
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTMP	Somatic Cell Therapy products
DC	Dendritische Zelle
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
GTMP	Gene-Therapy Medicinal Products
MHC	Major Histocompatibility Complex
HLA	Human Leukocyte Antigen
IND	Investigational New Drug
ITF	Innovation Task Force
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
MAA	Marketing Authorisation Application
mAb	monoclonal Antibody
MIATA	Minimal Information About T Cell Assays
MR procedure	Mutual Recognition procedure
NDA	New Drug Application
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSCLC	Non small cell lung cancer
PDCO	Paediatric Committee
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PID	Präimplantationsdiagnostik
PräimpG	Präimplantationsdiagnostikgesetz
PSURs	Periodic Safety Update Reports
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure
SAWP	Scientific Advice Working Party
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SMD	Small molecular drug
SME	Small and medium-sized enterprises
TA	Tumor Antigen

TCR	T cell Receptor
TIL	Tumor infiltrating lymphocytes
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TEP	Tissue Engineered Products
UAW	Unerwünschte Arzneimittel Wirkungen
UE	Unerwünschte Ereignisse

1 Einleitung

Die intensiven Forschungsarbeiten in den medizinisch-naturwissenschaftlichen Disziplinen der letzten Jahre haben entscheidend dazu beigetragen, für viele bisher nicht behandelbare Erkrankungen neue Therapieoptionen zu finden oder bestehende Therapien weiter zu verbessern. Eine Verbesserung schließt hierbei ein, dass die Therapie mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist, sie eine höhere therapeutische Effizienz aufweist oder auch in ihrer Anwendung für den Patienten angenehmer ist. Das übergeordnete Ziel der Bemühungen ist es, das mit Krankheiten verbundene Leid für Mensch und Tier zu beseitigen, zu verhindern oder, wo dies (noch) nicht möglich ist, zumindest zu lindern. Diesem übergeordneten Ziel sind alle Bereiche, von der Grundlagen- über die klinische Forschung bis zu den behördlichen Stellen verpflichtet, da sie allesamt auf dem langen Weg der Entwicklung neuer Therapien und Arzneimittel ihren Beitrag leisten, um krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität zu bekämpfen.

Während die Grundlagenforschung noch relativ weit entfernt von konkreten therapeutischen Fragestellungen agiert und entsprechend nicht den Regularien für die Arzneimittelherstellung unterliegt, ändert sich das Bild mit zunehmender Annäherung an konkrete therapeutische Fragestellungen. Die Testung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte innerhalb präklinischer und klinischer Studien zur späteren Marktzulassung erfordert die Beachtung und Erfüllung einer ganzen Reihe von Regularien, Auflagen und gesetzlichen Vorschriften, und macht aus einer Arzneimittelzulassung einen zeitaufwändigen, teuren und hochkomplexen Vorgang. Die Ergebnisse klinischer Prüfungen sind trotz der sorgfältigen Erhebung präklinischer Daten oftmals nicht immer vorhersehbar und dies umso mehr, je weniger über die Biologie eines neuartigen Prüfpräparates bekannt ist. Dies macht Arzneimittelprüfungen, insbesondere solche mit neuartigen Präparaten durchaus zu einem Risiko behafteten Vorgang, sowohl für das Unternehmen, als auch für die Probanden oder Patienten. Gemäß dem hippokratischen Eid „*primum non nocere*“ (lat. *zuerst einmal nicht schaden*) geht es somit auch bei jeglicher Medikamentenentwicklung und -testung zuallererst darum, mögliche Risiken für die beteiligten Probanden zu minimieren. Diese Handlungsmaxime gilt uneingeschränkt auch für die Testung neuartiger Arzneimittel, stellt aber gerade an diese Gruppe von Arzneimitteln besonders hohe Ansprüche an die Risiko-Nutzenabwägung, weil ihre Neuartigkeit oftmals eine umfassende Einschätzung möglicher Risiken erschwert. Entsprechend sind die an diese Substanzen gestellten regulatorischen Anforderungen seitens des Gesetzgebers besonders hoch und erfordern eine enge, vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen den Aufsichtsbehörden und den Arzneimittelentwicklern.

Für diese neuen, hoch-innovativen Arzneimittel wurde eine eigene Gruppe definiert und als „Arzneimittel für Neuartige Therapien“ („Advanced Therapy Medicinal Products“, ATMP) zusammengefasst. Trotz der Zusammenführung dieser Arzneimittel in einer eigenständigen Gruppe, sind sie keinesfalls homogen, was ihre Wirkungsweise und ihre Biologie anbelangt. So zählen zu den ATMPs Gentherapeutika, somatische Zelltherapieprodukte als auch biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Das, was die ATMPs trotz ihrer Unterschiede vereint, und den Grund für ihre Zusammenführung darstellt, ist ihre Neuartigkeit und die daraus resultierende Erkenntnis, dass für sie daher besondere und einheitliche regulatorische Rahmenbedingungen gelten müssen.

Die ATMPs leiten in der Tat eine neue Ära der Therapie ein, da es sich bei ihnen eben nicht um synthetische Wirksubstanzen handelt, die lange Jahre die klassische Medizin dominiert haben, sondern beispielsweise um (gentechnisch manipulierte) Zellen, die als zellbasierte Immuntherapeutika gegen bestimmte Tumoren eingesetzt werden, oder um Gentherapieprodukte zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen wie angeborene Immundefekte, Krebs oder Gefäßerkrankungen.