

Nicolas Rossignol  
European Commission  
Pharmaceuticals Unit F/2  
Directorate-General Enterprise and Industry  
Office 10/128, Breydel Building  
Avenue d'Auberghem 45  
B-1040-Brussel  
Belgium

**E-Mail :**  
**Nicolas.ROSSIGNOL@ec.europa.eu**

VPr/ip

+49 6103 77-2000

+49 6103 77-1252

10 June 2008

**Implementation of the Advanced Therapies Regulation: public consultation on the revision of Annex I to Directive 2001/83/EC - Public Consultation Paper Nr. 2008-04-08**

**Kommentare des Paul-Ehrlich-Instituts**

**Anlagen: 2**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit der Stellungnahme im Rahmen der o.g. Konsultation. Die folgenden Kommentare des Paul-Ehrlich-Instituts werden vom Bundesministerium für Gesundheit mitgetragen und nachdrücklich unterstützt.

Der Vorschlag der Europäischen Kommission zur Ergänzung des Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich der Arzneimittel für neuartige Therapien wird grundsätzlich begrüßt. Dies gilt auch für die vorgesehene Möglichkeit, bei der Entwicklung der Arzneimittel die Auswahl bestimmter Prüfmethode auf der Grundlage einer Risikoanalyse zu treffen. Dieser bei biologischen Arzneimitteln grundsätzlich sachgerechte Ansatz ist jedoch im Lichte der generellen Anforderung der bestehenden einschlägigen Leitlinien zu sehen und darf nicht zum Wegfall von für die Bewertung des Arzneimittels erforderlichen Daten führen. Vorschläge zur Modifizierung des Anhang I der Richtlinie wurden in einer Tabelle zusammengefasst (Anlage 1).

Durch den Verweis in Artikel 2 Abs. 1a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 hinsichtlich der Begriffsbestimmungen der Gentherapeutika und der somatischen Zelltherapeutika auf den Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG kommt den Definitionen dieser Arzneimittel im Anhang I besondere Bedeutung zu.

Die von der Kommission vorgeschlagenen Definitionen sind deshalb bereits in den Fachkreisen eingehend diskutiert worden. Dabei ist deutlich geworden, dass die Definition der Gentherapie-Arzneimittel einerseits zu eng erscheint, weil Arzneimittel, die allgemein als Gentherapeutika begriffen werden und für die auch die spezifischen Anforderungen an die Herstellung und Prüfung von Gentherapeutika gelten müssen, nicht erfasst sind, andererseits aber auch eine deutlichere Abgrenzung wünschenswert ist.

Dies gilt insbesondere hinsichtlich der prophylaktischen Impfstoffe. Letztere werden, wenn sie aus dem Gebiet der Arzneimittel für neuartige Therapien stammen, auch gern als genetische Impfstoffe

gegen Infektionskrankheiten bezeichnet. Eine ausschließliche Einordnung von genetischen Impfstoffen für die Prophylaxe von Infektionskrankheiten in die Definition der Gentherapie-Arzneimittel sollte diskutiert werden, weil für diese Arzneimittelgruppe die etablierten Anforderungen für Impfstoffe nicht außer acht gelassen werden dürfen. Andererseits müssen jedoch alle wegen der biologischen Eigenart und Herstellungsweise solcher Impfstoffe erforderlichen spezifischen Anforderungen aus dem Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien gerade auch für genetische Impfstoffe gelten,.

Auch für menschliche somatische Zellen, die durch einen Gentransfer beispielsweise zu sog. „induced pluripotent stem cells“ geworden sind, sollten die Anforderungen des Teil IV gelten, auch wenn die beabsichtigte Wirkung der ausgehend von diesen Zellen entwickelbaren Arzneimittel nicht direkt mit den für die genetischen Veränderung in die Zellen überführten Nukleinsäuren bzw. Genen verbunden ist. „Induced pluripotent stem cells“ sind Zellen, deren Eigenschaften mit denen humaner embryonaler Stammzellen vergleichbar sind, ohne dass embryonale Stammzellen zu ihrer Herstellung verwendet wurden. In den USA und in Japan werden solche Zellen als Gentherapeutika betrachtet. Durch die Einordnung dieser und anderer Nukleinsäure tragender Zellen, deren rekombinante Nukleinsäuren nicht direkt mit der therapeutischen Wirkung assoziiert sind, als somatische Zelltherapeutika ist jedoch sichergestellt, dass die Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien, hier die für somatische Zelltherapeutika und die für Gentherapeutika, angewendet werden können.

Nach der in Nr. 2.2.1 vorgeschlagenen Definition werden als Gentherapie-Arzneimittel nicht nur in vivo angewendete Arzneimittel erfasst, sondern auch „ex vivo“ verwendete. Darunter versteht das Paul-Ehrlich-Institut in diesem Zusammenhang bei der Herstellung genetisch modifizierter Zellen außerhalb des menschlichen Körpers verwendete Nukleinsäuren bzw. Vektoren. Eine Ausdehnung des Arzneimittelbegriffs in der Definition der Gentherapie-Arzneimittel auf Stoffe, die nicht am oder im Körper, sondern ex vivo verwendet werden, dürfte Abgrenzungsprobleme aufwerfen und entspricht auch nicht dem, was üblicherweise sonst unter einem Arzneimittel verstanden wird. Die Erläuterungen „in vivo or ex vivo“ sollten gestrichen werden und die Definition der Gentherapie-Arzneimittel auf Arzneimittel beschränkt bleiben, die in vivo angewendet werden.

Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts wäre es auch wünschenswert, das frühere Kapitel 4 („SPECIFIC STATEMENT ON XENO-TRANSPLANTATION MEDICINAL PRODUCTS“) beizubehalten und hier die Anforderungen an xenogene somatische Zelltherapeutika und Xenotransplantate zusammenzufassen.

Eine detaillierte Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts ist beigelegt (Anlage 2). Der darin enthaltene Vorschlag einer modifizierten Definition der Gentherapeutika und einer entsprechenden Anpassung der Definition der somatischen Zelltherapeutika berücksichtigt die Ergebnisse der Diskussionen in den fachlich einschlägigen Arbeitsgruppen der Europäischen Arzneimittelagentur.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Klaus Cichutek  
Vizepräsident