

Genehmigungsverfahren für klassische Gewebezubereitungen gemäß § 21a Arzneimittelgesetz (AMG)

Dagmar Schilling-Leiß · Antonia W. Godehardt · Jürgen Scherer · Klaus Cichutek · Ralf R. Tönjes

Abteilung Medizinische Biotechnologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland

Schlüsselwörter

Gewebe · Gewebezubereitungen · Genehmigung · Gewebegesetz

Zusammenfassung

Am 1. August 2007 trat in Deutschland das Gewebegesetz in Kraft, welches unter anderem Regelungen hinsichtlich der Qualität und Sicherheit von Gewebezubereitungen (GWZ) trifft. Klassische GWZ sind Arzneimittel für die Anwendung am Menschen, a) die menschliche Gewebe und Zellen enthalten oder ausgehend von diesen hergestellt werden, b) deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU hinreichend bekannt bzw. neu, aber mit bekannten Verfahren vergleichbar sind, und c) deren Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind. Dazu gehören z.B. Herzklappen, Corneae, muskuloskeletale GWZ, Gefäße oder Stammzellen aus Knochenmark. Wenn bei einer GWZ die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind und diese nicht mit ionisierenden Strahlen behandelt wird, ist für das Inverkehrbringen eine Genehmigung gemäß § 21a Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) durch das Paul-Ehrlich-Institut erforderlich. Zur Erleichterung der Antragstellung für die Genehmigung stehen Formulare auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und schwerwiegende Zwischenfälle gemäß § 63c AMG müssen von Gewebeeinrichtungen unverzüglich an die zuständige Bundesbehörde gemeldet werden. Des Weiteren besteht für Gewebeeinrichtungen eine Meldepflicht gemäß § 8d Abs. 3 Transplantationsgesetz (TPG) zur Erfassung der verarbeiteten Gewebe, die in Form eines jährlichen Berichts bis zum 1. März des folgenden Jahres an das Paul-Ehrlich-Institut erfolgt.

Key Words

Tissues · Tissue preparations · Authorization · Tissue Law

Summary

Authorization Procedures for Classical Tissue Preparations according to Section 21a German Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz; AMG)

The German Tissue Law which mainly regulates the quality and safety of tissue preparations (Gewebezubereitungen; GWZ) came into effect on August 1, 2007. Classical tissue preparations are human medicinal products that fulfil the following prerequisites: i) They are prepared starting from human tissues and cells or they contain human tissues and cells; ii) the essential processing procedures are sufficiently well known or new, but comparable with known procedures; iii) the effects and side effects are known and evident from scientific data. Examples of classical tissue preparations are heart valves, corneae, musculoskeletal tissue preparations, vessels or stem cells from bone marrow. If the prerequisites listed above are fulfilled and if the given tissue preparation has not been treated using ionizing radiation, an authorization according to Section 21a AMG by the Paul Ehrlich Institute is required prior to placing the tissue preparation on the market. In order to facilitate applying for the authorization of tissue preparations, the Paul Ehrlich Institute has published standard forms on its internet website. Tissue establishments immediately have to notify the competent authority of any serious adverse events and serious incidents according to Section 63c AMG. In addition, according to Section 8d (3) of the German Transplantation Law (TPG), tissue establishments are obliged to report processed tissues for data recording purposes. Data have to be submitted via an annual report on standard forms to the Paul Ehrlich Institute until 1st of March of the following year.

Einleitung

Am 1. August 2007 trat in Deutschland das Gewebegesetz in Kraft. Mit diesem Gesetz wurde die Richtlinie 2004/23/EC der Europäischen Union (EU) in deutsches Recht überführt, während die Richtlinien 2006/17/EC und 2006/86/EC mit der Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungsvorschriften (AMWHV) und der Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung (TPG-GewV) in deutsches Recht überführt wurden. Das Gewebegesetz trifft unter anderem Regelungen hinsichtlich der Qualität und Sicherheit von Gewebezubereitungen (GWZ), d.h. von Arzneimitteln, die menschliche Gewebe im Sinne des § 1a Nr. 4 TPG enthalten oder aus solchen hergestellt werden.

Gemäß § 1a Nr. 4 TPG in Verbindung mit § 1a Nr. 1 TPG sind Gewebe alle menschlichen Gewebe und Zellen inklusive Haut, mit Ausnahme der Organe. Mit der 12. Arzneimittelgesetz (AMG)-Novelle, die am 6. August 2004 in Kraft trat, wurde das Paul-Ehrlich-Institut für GWZ zuständig (§ 77 Abs. 2 AMG) und damit verbunden für die Zulassung und die Genehmigung von GWZ, die Pharmakovigilanz, die Genehmigung der klinischen Prüfung und das Meldewesen gemäß § 8d Abs. 3 TPG für diese Arzneimittel.

Klassische GWZ (siehe «Einteilung der Genehmigungsanträge für klassische Gewebezubereitungen») umfassen z.B. Herzklappen, Gefäße, Corneae und muskuloskeletale GWZ. Von den klassischen GWZ werden autologe und gerichtet allogene Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut bzw. Nabelschnurblut sowie Arzneimittel für neuartige Therapien unterschieden (siehe «Beispiele für Ausnahmen vom Gewebegesetz und besondere Gewebezubereitungen»). Für das Inverkehrbringen einer klassischen GWZ in Deutschland wird entweder eine Genehmigung gemäß § 21a Abs. 1 AMG, eine Bescheinigung gemäß § 21a Abs. 9 AMG (siehe «Anforderungen für eine Genehmigung gemäß § 21a AMG») oder eine Zulassung gemäß § 21 ff. AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut benötigt. Jede der drei folgenden Voraussetzungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG muss erfüllt sein, damit eine GWZ genehmigungs- und nicht zulassungspflichtig ist: 1) die Herstellung der GWZ erfolgt nicht unter Anwendung eines oder mehrerer industrieller Verfahren, 2) die wesentlichen Be- oder Verarbeitungsverfahren sind in der EU hinreichend bekannt bzw. die Be- oder Verarbeitungsverfahren sind neu, aber mit bekannten Verfahren vergleichbar und 3) die Wirkungen und Nebenwirkungen sind aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich. Zudem darf die GWZ nicht mit ionisierenden Strahlen behandelt werden (siehe «Beispiele für Ausnahmen vom Gewebegesetz und besondere Gewebezubereitungen»), anderenfalls ergibt sich eine Zulassungspflicht.

Für die Entnahme von Geweben sowie die zugehörigen Laboruntersuchungen bedarf es einer Erlaubnis gemäß § 20b AMG, die von der zuständigen Landesbehörde erteilt wird. Bei der Erlaubniserteilung kann das Paul-Ehrlich-Institut von der zuständigen Landesbehörde beteiligt werden. Für die

Konservierung, Lagerung sowie die Be- oder Verarbeitung von Geweben wird eine Erlaubnis gemäß § 20c AMG bzw. eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG benötigt, die die zuständige Behörde des Landes im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut erteilt. Unter Umständen kann die Be- und Verarbeitungserlaubnis eine oder mehrere Entnahmestellen beinhalten. Auf die Voraussetzungen für die Erlaubnisse gemäß §§ 20b und 20c AMG und für eine Zulassung gemäß § 21 ff. AMG sowie für die Produkteinfuhr wird hier nicht näher eingegangen. Im Folgenden wird die Verwendung der Antragsformulare (www.pei.de/clin_115/nn_748690/DE/infos/pu/040-genehmigung-21a-amg/01-gewebe/01-antrag-genehmigung/antrag-genehmigung-node.html?__nnn=true), die das Paul-Ehrlich-Institut zur Unterstützung der Antragsteller für die Genehmigung einer klassischen GWZ gemäß § 21a Abs. 1 AMG zur Verfügung gestellt hat, an einigen Beispielen erläutert (siehe «Antragsformulare für die Genehmigung von Gewebezubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG»). Für die Antragstellung von Stammzellen aus dem menschlichen Knochenmark empfiehlt das Paul-Ehrlich-Institut die Antragsformulare (www.pei.de/clin_108/nn_748690/DE/infos/pu/040-genehmigung-21a-amg/02-stammzellen/stammzellzubereitungen-node.html?__nnn=true), die für die Stammzellzubereitungen der autologen und gerichtet allogenen Anwendung vorgesehen sind.

Einteilung der Genehmigungsanträge für klassische Gewebezubereitungen

Klassische GWZ sind Arzneimittel gemäß Definition in § 2 Abs. 1 AMG, da es sich um Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen handelt, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern oder zu verhüten. Klassische GWZ sind Arzneimittel, a) die menschliche Gewebe oder Zellen enthalten oder ausgehend von diesen hergestellt werden, b) deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der EU hinreichend bekannt bzw. neu, aber mit bekannten Verfahren vergleichbar und c) deren Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind. Für das Inverkehrbringen ist eine Genehmigung gemäß § 21a Abs. 1 AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut erforderlich. Durch die Genehmigung wird das Verbot, gemäß § 17 TPG mit Geweben zu handeln, nicht aufgehoben.

GWZ, die in Verkehr gebracht werden sollen, sind gemäß § 21a Abs. 1 AMG genehmigungs-, und nicht zulassungspflichtig, wenn bei ihrer Be- oder Verarbeitung kein industrielles Verfahren angewendet und keine Behandlung mit ionisierenden Strahlen vorgenommen wird (siehe «Beispiele für Ausnahmen vom Gewebegesetz und besondere Gewebezubereitungen»).

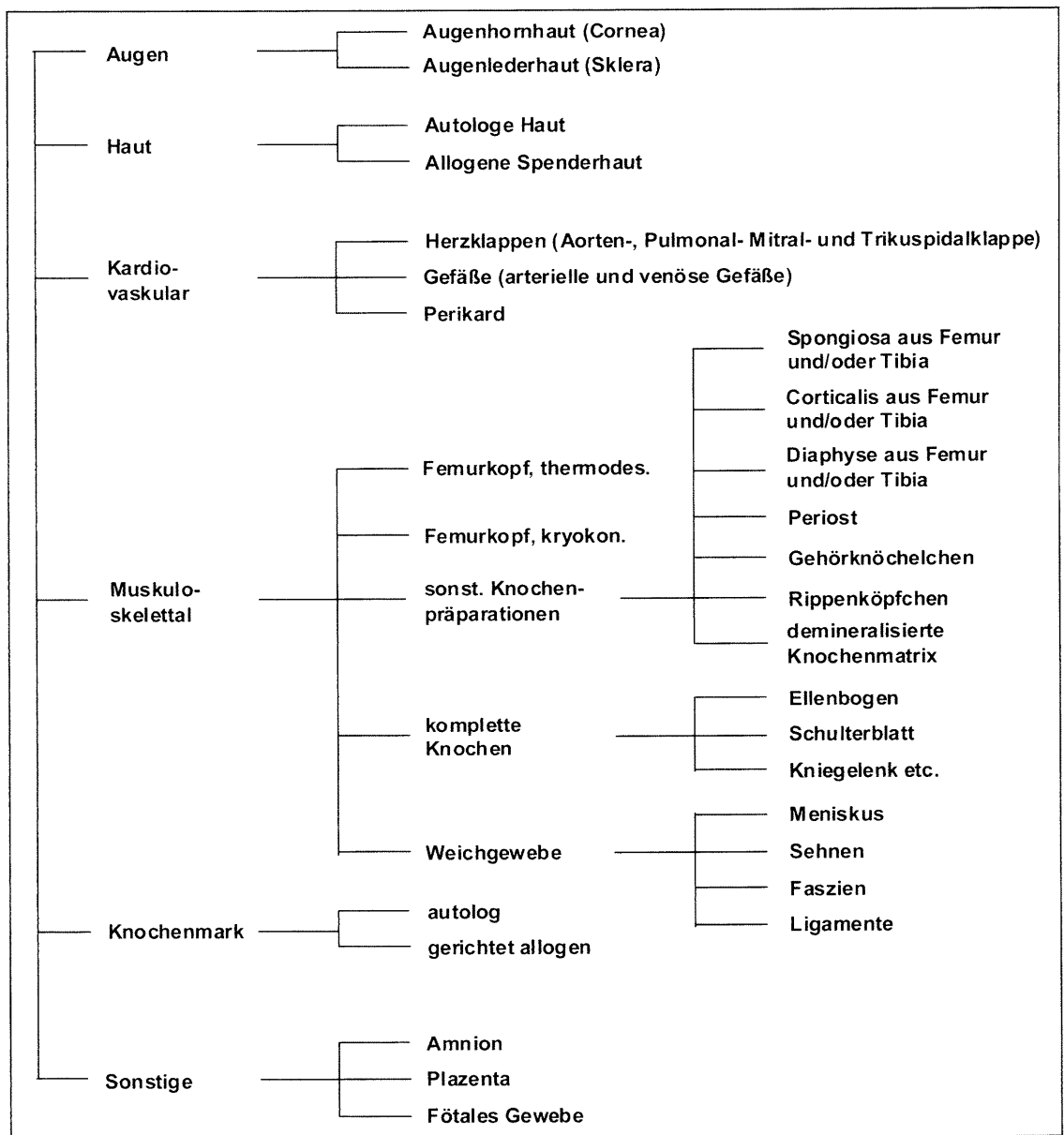


Abb. 1. Einteilung der Genehmigungsanträge für klassische GWZ bei Eingang am Paul-Ehrlich-Institut.

Das Paul-Ehrlich-Institut unterteilt eingehende Genehmigungsanträge für klassische GWZ zur Zeit in sechs Hauptgruppen und weitere Untergruppen (Abb. 1). Die Hauptgruppen beinhalten GWZ aus dem Auge, der Haut, dem kardiovaskulären System, dem Knochenmark sowie muskuloskeletale GWZ, komplettiert durch eine heterogene Gruppe sonstiger GWZ. Mit Ausnahme von Stammzellen aus dem Knochenmark (siehe unten) ist den GWZ jeder Hauptgruppe zu eigen, dass die Anforderungen an die Genehmigungen vergleichbar sind und die zur Be- und Verarbeitung entnommenen Gewebe oder Zellen weitgehend aus dem gleichen anatomischen Bereich stammen.

Die Hauptgruppen werden in weitere Untergruppen aufgeteilt. Genehmigungsanträge für Aorten-, Pulmonal-, Mitral- und Trikuspidalklappen wurden z.B. aufgrund gleicher Verfahren der Vorbereitung, Herstellung und vergleichbarer Kri-

terien der Qualitätsbeurteilung sowie gleicher Indikation in der Untergruppe «Herzklappen» zusammengefasst. Im Gegensatz dazu begründet sich bei der Untergruppe der «ganzen Knochen» eine weitere Aufteilung der §-21a-AMG-Genehmigungsanträge in GWZ aus z.B. Ellenbogengelenk, Schulterblatt oder Kniegelenk durch den unterschiedlichen anatomischen Ursprung in Verbindung mit unterschiedlichen medizinischen Verwendungszwecken und Funktionalität.

Bei Genehmigungsanträgen für GWZ, die Stammzellen aus dem menschlichen Knochenmark enthalten, wird zwischen der autologen und der gerichtet allogenen Verwendung unterschieden. Die zuletzt genannten Genehmigungsanträge werden mit §-21a-Genehmigungsanträgen für Blutstammzellen aus peripherem menschlichen Blut oder Nabelschnurblut als Stammzellzubereitungen zusammengefasst und gemeinsam behandelt, weil hier vergleichbare Anforderungen zugrunde

Tab. 1. Beispiele für Ausnahmen von der Genehmigungspflicht gemäß § 21a AMG bzw. vom Anwendungsbereich des AMG

Gewebe / GWZ	Begründung/Ausnahme
Gefäße bei Organtransplantation, die bei Transplantation eines Organs mit diesem verbunden sind	sind Organe gemäß § 1a Nr. 1 TPG und keine Gewebe oder GWZ
Nebenschilddrüsen	sind Organe gemäß § 1a Nr. 1 TPG
Schädelkalotte	vom AMG-Anwendungsbereich ausgenommen gemäß § 4a Nr. 4 AMG (laut Bundesdrucksache 16/5443)
Samen und Eizellen	keine GWZ (gemäß § 4 Abs. 30 AMG)
Hoden- und Nebenhodengewebe	keine GWZ, falls zur Gewinnung von Samenzellen verwendet
Mit ionisierenden Strahlen behandelte Gewebe	zulassungspflichtig nach § 1 Abs. 2 Nr. 4 AMRadV in Verbindung mit § 21ff AMG
GWZ, die zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien zählen	zulassungspflichtig gemäß VO (EG) Nr. 726/2004, zum Teil mit Übergangsfristen (zentrales europäisches Zulassungsverfahren)

gelegt werden und organisatorische Überlegungen des Paul-Ehrlich-Instituts zum Tragen kommen. Für die Beantragung der Genehmigung der Stammzellzubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG stellt das Paul-Ehrlich-Institut gesonderte Antragsformulare zur Verfügung (siehe Hinweis in «Einleitung»).

Beispiele für Ausnahmen vom Gewebegesetz und besondere Gewebezubereitungen

Einige Gewebe und Zellen gelten im Sinne des Gewebegesetzes nicht als Gewebe oder fallen nicht unter die Definition einer GWZ. Zusätzlich findet das AMG in bestimmten Fällen keine Anwendung auf GWZ (Tab. 1).

Gewebe, die zum gleichen Zweck wie Organe übertragen werden

Gemäß § 1a Nr. 1 TPG gelten Gewebe, die zum gleichen Zweck wie Organe übertragen werden, als Organe und werden von den für GWZ im Gewebegesetz getroffenen Regelungen nicht erfasst. Darunter fallen z.B. Gefäße, die unmittelbar mit einem Organ verbunden und für eine erfolgreiche Transplantation des Organs erforderlich sind. Sie bilden eine funktionelle Einheit mit dem Organ und fallen somit unter den Organbegriff. Das gilt nach Ansicht des Paul-Ehrlich-Instituts gleichermaßen für solche peripheren Gefäße, die für eine erfolgreiche Übertragung eines vom selben Spender stammenden Organs erforderlich sind und gemeinsam mit dem Organ für dessen Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen im Sinne des § 1a Nr. 1 TPG transplantiert werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat auf Nachfrage verschiedener zuständiger Landesbehörden auch seine Einschätzung geäußert, dass Nebenschilddrüsen ebenfalls als Organe gemäß § 1a Nr. 1 TPG eingestuft werden können, weil sie als funktionelle Einheit in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen anzusehen sind. Die auch als Epithelkörperchen bezeichneten Nebenschil-

drüsen werden bei sekundärem Hyperparathyroidismus, bedingt z.B. durch eine chronische Niereninsuffizienz, aber auch bei Schilddrüsenoperationen in den Unterarm autotransplantiert und dadurch endokrin aktiv.

Ausnahmen vom Anwendungsbereich des AMG gemäß §§ 4a Nr. 3 und Nr. 4 AMG

Die Landesbehörden entscheiden im Rahmen der Überwachung oder im Zusammenhang mit Antragsvorhaben gemäß §§ 20b und 20c AMG über die Anwendbarkeit der Ausnahmeregelungen in §§ 4a Nr. 3 und Nr. 4 AMG. Generell findet das AMG keine Anwendung auf Arzneimittel, die gemäß § 4a Nr. 3 AMG «unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes hergestellt worden sind». Ebenso fallen gemäß § 4a Nr. 4 AMG «Gewebe, die innerhalb eines Behandlungsvorgangs einer Person entnommen werden, um auf diese rückübertragen zu werden» unter die Ausnahmeregelung des AMG. Laut Beschlussempfehlung des Deutschen Bundestages vom 23. Mai 2007 [1] trifft letzteres z.B. bei einer medizinisch erforderlichen Entfernung der Schädelkalotte zu, die erst nach Abschluss der anschließenden medizinischen Behandlung rückübertragen wird.

Samen- und Eizellen sowie Hoden und Nebenhodengewebe

In § 4 Abs. 30 AMG ist festgelegt, dass menschliche Samen- und Eizellen, einschließlich imprägnierter Eizellen (Keimzellen), und Embryonen keine GWZ sind. Daher besteht für sie keine Zulassungs- oder Genehmigungspflicht, die für das Inverkehrbringen von GWZ notwendig ist. Nach Ansicht des Paul-Ehrlich-Instituts ist diese Ausnahmeregelung auch auf Hoden- und Nebenhodengewebe anzuwenden, solange dieses Gewebe ausschließlich im Sinne der Reproduktionsmedizin zur Gewinnung von Samenzellen angewendet wird.

Bestrahlte GWZ

Das generelle Verkehrsverbot gemäß § 7 Abs. 1 AMG für mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel kann gemäß § 1 Abs. 2 Nr. 4 der Verordnung über radioaktive oder mit

ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) für GWZ, die zur Verminderung der Keimzahl bestrahlt werden, durch eine Zulassung nach § 25 Abs. 1 AMG aufgehoben werden. Da eine Genehmigung gemäß § 21a AMG dieses Verkehrsverbot nicht aufhebt, ist derzeit für das Inverkehrbringen einer mit ionisierenden Strahlen behandelten GWZ eine Zulassung gemäß § 25 Abs. 1 AMG erforderlich. Das Paul-Ehrlich-Institut hat vorgeschlagen, die AMRadV zu ändern, so dass neben der Zulassung auch eine Genehmigung gemäß § 21a AMG das oben genannte generelle Verkehrsverbot gemäß § 7 Abs. 1 AMG für mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel aufheben kann.

GWZ, die zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien gehören

Neben den sogenannten «klassischen» GWZ gibt es GWZ, die zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products; ATMP) zählen. Diese werden unterteilt in 1) Gentherapie-Arzneimittel, 2) humane somatische Zelltherapie-Arzneimittel und 3) «Tissue engineering»-Arzneimittel. Die ersten beiden Arzneimittelgruppen werden in Teil IV des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG definiert. Die Arzneimittel der dritten Gruppe, die auch als biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte bezeichnet werden, sind in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 definiert. Für ATMP wird das zentrale europäische Zulassungsverfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 angewandt, wobei die Übergangsfristen gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 gelten. Weiterhin können bei einer GWZ die im Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen zutreffen. Gemäß dieses Anhangs sind GWZ, die einen neuen Wirkstoff enthalten, ebenfalls über das von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) koordinierte zentrale europäische Verfahren zulassungspflichtig. Das gilt für Wirkstoffe, die spätestens seit 20. Mai 2008 noch nicht in der Europäischen Gemeinschaft genehmigt waren und deren therapeutische Indikationen das erworbene Immundefizienz-Syndrom, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen und andere Immunschwächen oder Viruserkrankungen sind. Eine diese Fälle erläuternde Schrift des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) steht bei der EMA zur Verfügung (www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/12194407en.pdf). Eine Ausnahme von der Zulassungspflicht besteht in Deutschland gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 1a AMG derzeit bis Ablauf der in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 genannten Übergangsfrist unter anderem für Arzneimittel, die autologe Körperzellen enthalten und die somatische Zelltherapeutika gemäß § 4 Abs. 20 AMG sind und im Rahmen der Gewebzüchtung zur Geweberegeneration aufbereitet und vermehrt werden. Für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel wird grundsätzlich eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 AMG und eine Entnahmeerlaubnis gemäß § 20b AMG benötigt. Gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 dürfen diese

Arzneimittel in den Jahren 2012 bzw. 2013 nicht mehr ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden.

Anforderungen für eine Genehmigung von Gewebesubereitungen gemäß § 21a AMG

Die drei Voraussetzungen für die Genehmigungspflicht einer klassischen GWZ gemäß § 21a Abs. 1 AMG sind in der Einleitung bereits erwähnt. Dazu gehört, dass bei der Be- oder Verarbeitung der GWZ *keine* industriellen Verfahren zum Einsatz kommen, z.B. solche, bei denen routinemäßig gleichartige festgelegte Prozesse durchgeführt werden. Ausweislich der Begründung zu Artikel 2 Nr. 11b des Gewebegesetzes liegt eine industrielle Herstellung dann vor, wenn für die Be- oder Verarbeitung des Gewebes anspruchsvolle technische oder aufwändige maschinelle Verfahren zum Einsatz kommen [1]. Auch eine Herstellung in größerem Umfang oder auf Vorrat für einen nicht bekannten Abnehmerkreis sind Indizien für eine industrielle Herstellung [2].

Bei der Antragstellung ist zu belegen, dass die in § 21a Abs. 1 AMG genannten Voraussetzungen zutreffen. Die eingereichten Unterlagen müssen eine Beurteilung des Arzneimittels hinsichtlich Funktionalität und Unbedenklichkeit zulassen (siehe «Antragsformulare für die Genehmigung von Gewebesubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG»).

Bei erstmaligem Verbringen einer GWZ aus einem anderen EU-Mitgliedstaat oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ist eine Bescheinigung des Paul-Ehrlich-Instituts gemäß § 21a Abs. 9 AMG erforderlich. Hierbei hat das Paul-Ehrlich-Institut zu prüfen, ob die Be- oder Verarbeitungsverfahren sowie die quantitativen und qualitativen Kriterien der GWZ den Anforderungen des AMG und seinen Verordnungen an die Entnahme, die Verarbeitung, die Spenderauswahlverfahren und die Laboruntersuchungen entsprechen bzw. diesen gleichwertig sind. Im einfachsten Falle können dazu die rechtlichen Anforderungen in Deutschland mit den rechtlichen Anforderungen des Staates, aus dem erstmalig eingeführt werden soll, verglichen werden. Vom Paul-Ehrlich-Institut wird vorausgesetzt, dass mit dem Antrag gemäß § 21 Abs. 9 AMG ein Nachweis der Genehmigung der GWZ durch den EU-Mitgliedstaat bzw. den EWR-Vertragsstaat vorgelegt wird, die hinsichtlich der in § 21a Abs. 9 AMG genannten Anforderungen mit der Genehmigung gemäß § 21a Abs. 1 AMG vergleichbar ist. Bei negativ ausfallendem Vergleich oder wenn die Richtlinie 2004/23/EC noch nicht transformiert wurde, kann die oben genannte Bescheinigung nicht ausgestellt werden. In diesen Fällen kann ein Antrag gemäß § 21a Abs. 1 AMG gestellt werden. Da momentan eine Reihe von EU-Mitgliedstaaten die Richtlinie 2004/23/EG nicht transformiert haben, empfahl das Paul-Ehrlich-Institut zum Stichtag 1. Februar 2008 eine Antragstellung gemäß § 21a Abs. 1 AMG unter Verwendung der auf der Internetseite (www.pei.de) für eine Genehmigung

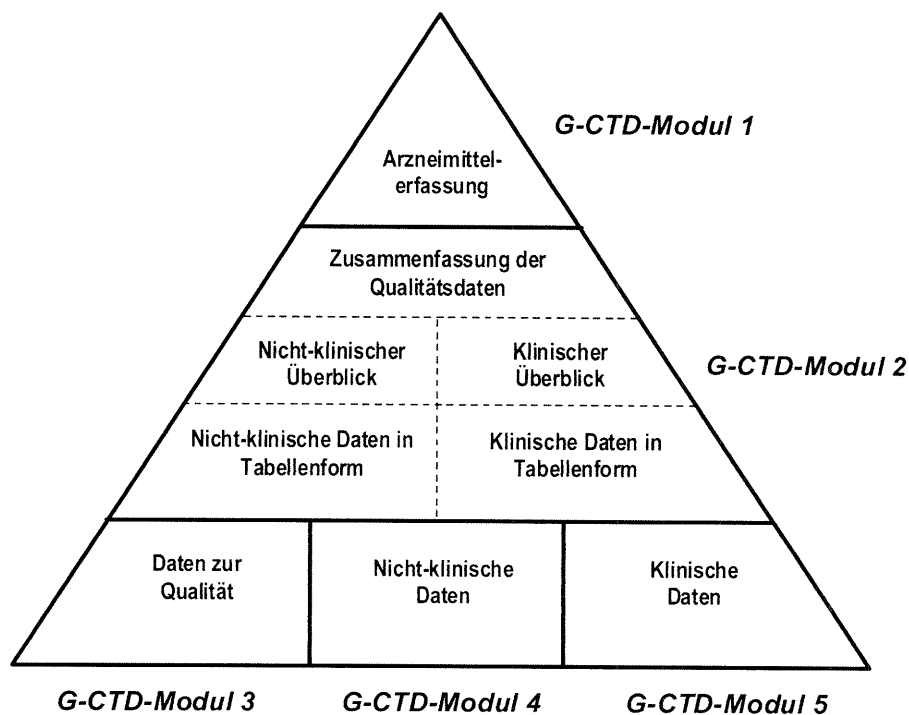


Abb. 2. Schematische Darstellung des Aufbaus eines Genehmigungsantrags für klassische GWZ. Die Module 1–5 sind an die Anforderungen des § 21a AMG angepasste Versionen des international vorgeschriebenen CTD (Common Technical Document), die als G-CTD (Genehmigungs-CTD) bezeichnet werden.

empfohlenen Antragsformulare (siehe «Antragsformulare für die Genehmigung von Gewebezubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG»), um gemäß § 142 AMG die GWZ weiter in Verkehr bringen zu dürfen, bis über den Antrag entschieden worden ist.

Bei Einfuhr von GWZ aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des EWR sind, ist neben einer Einfuhrerlaubnis gemäß § 72b AMG durch die Landesbehörde eine Genehmigung gemäß § 21a Abs. 1 AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut zu erteilen, wenn die entsprechenden Voraussetzungen gegeben sind.

Antragsformulare für die Genehmigung von Gewebezubereitungen gemäß § 21a Abs. 1 AMG

International wird für Zulassungsanträge von Arzneimitteln das Format des Common Technical Document (CTD) verwendet. Als Hilfestellung für die Antragsteller sowie zur Vereinfachung und vor allem Harmonisierung des Verfahrens hat das Paul-Ehrlich-Institut für die Genehmigung von klassischen GWZ Antragsformulare entwickelt, die einer deutlich verkürzten Version des CTD entsprechen und als Genehmigungs-CTD (G-CTD) bezeichnet werden. Das G-CTD steht auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung (siehe Hinweis in «Einleitung») und berücksichtigt die Vorgaben des § 21a AMG, die für eine Genehmigung des Inverkehrbringens einer GWZ erforderlich sind. Für jedes aus GWZ

hergestellte Arzneimittel ist ein eigener Genehmigungsantrag zu stellen. Eine GWZ wird typischerweise nach einem festgelegten Verfahren mit vergleichbarem Ausgangs- bzw. Spendermaterial und Hilfsstoffen be- oder verarbeitet, ist, wie z.B. ein Knochenwürfel, durch eine definierte Form, Größe oder Qualität gekennzeichnet und soll für eine definierte, abgegrenzte Indikation eingesetzt werden.

Die GWZ, für die ein Antrag eingereicht wurde, muss einen Produktnamen erhalten. Der Produktname soll Hinweise auf die Herkunft, die Art des Gewebes und dessen Spezifikation enthalten, um eine Abgrenzung zu anderen Arzneimitteln mit ähnlichen Charakteristika sicherzustellen. Beispiele für eine solche Namensgebung wären «Human-Cornea-Mediumkulti-viert-Freiburg», «Human-Tibia-Kryokonserviert-Köln» oder «Human-Femurkopf-Thermodesinfiziert-Kryokonserviert-Berlin». Die Bezeichnung der beantragten GWZ, d.h. der Produktname, muss eindeutig aus dem Anschreiben an das Paul-Ehrlich-Institut sowie den eingereichten Unterlagen hervorgehen. Wie bereits beschrieben, können unter bestimmten Voraussetzungen vergleichbare GWZ, die z.B. mit dem gleichen Verfahren hergestellt werden, in einem Genehmigungsantrag unter der gleichen Produktbezeichnung zusammengefasst werden (siehe «Einteilung der Genehmigungsanträge für klassischen Gewebezubereitungen»). Ein Beispiel für eine solche Zusammenfassung sind die Aorten- und Pulmonalklappen, für die als humane Homografts nur ein Antrag zu stellen wäre. Die Zusammenfassung ist jedoch im Rahmen der Antragstellung individuell in Rücksprache mit dem Antragsteller zu bewerten und bedarf der Zustimmung des Paul-Ehrlich-Instituts.

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher GWZ wurde bei dem G-CTD-Antragsformular darauf verzichtet, gewebespezifische Anpassungen vorzunehmen. Es kann daher für alle klassischen GWZ (Abb. 1) gleichermaßen verwendet werden. Dies hat zur Folge, dass die vorgegebenen Gliederungspunkte nicht für alle Produkte (GWZ) gleichermaßen zutreffen. Aus diesem Grund ist im Hinblick auf die Antragsstellung vorgesehen, die für das Produkt nicht relevanten Gliederungspunkte als «nicht zutreffend» zu vermerken. Sollte es erforderlich sein, gibt es in den im Formular vorgegebenen Abschnitten die Möglichkeit, neue Gliederungspunkte einzufügen. Das Einfügen oder Streichen von Gliederungspunkten ist deutlich zu machen und kurz zu begründen.

Der Antrag auf Genehmigung (G-CTD) ist in fünf Module unterteilt, in denen die vorhandenen Daten zu der GWZ gezielt abgefragt werden (Abb. 2). Ein Antrag gemäß § 21a Abs. 1 AMG beinhaltet allgemeine Daten zur Arzneimittelerfassung in Modul 1, Informationen zur Qualität sowie Zusammenfassungen und bewertende Diskussionen nichtklinischer und klinischer Daten in Modul 2 und eine Darstellung der Verfahrensabläufe von der Gewinnung/Entnahme über die Verarbeitung bis hin zum fertigen Arzneimittel in Modul 3. Beschriebene Daten und Referenzen sollen in den Modulen 4–5 zur Verfügung gestellt werden. Die einzelnen G-CTD-Module werden im Folgenden kurz beschrieben und die darin erforderlichen Angaben anhand von Fallbeispielen erläutert.

G-CTD-Modul 1: Arzneimittelerfassung

Modul 1 des Genehmigungsantrags dient der ersten Erfassung des eingereichten Arzneimittels. Hier sollen unter anderem das Anschreiben eingefügt, die vorgegebene Inhaltsübersicht des Antrags mit Seitenzahlen versehen, das Antragsformular (Modul 1.2) ausgefüllt und die erbetenen Unterlagen wie z.B. die Kurzbeschreibung der Be- oder Verarbeitung und ein Flussdiagramm zur Darstellung der Gewinnung, der Verarbeitungs- und Verfahrensschritte und Prüfung, als nummerierte Anlagen beigefügt werden. Eine tabellarische Übersicht der geforderten Anlagen ist im Antragsformular enthalten. In Modul 1.3 (Produktinformation) sind der Wortlaut der Gebrauchs- und Fachinformation sowie der Wortlaut für die Behältnisbeschriftung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung einzufügen.

In Modul 1 soll entsprechend des Anschreibens die Bezeichnung der zu genehmigenden GWZ angegeben werden, um diese von anderen genehmigten oder zugelassenen GWZ eindeutig zu unterscheiden. Beispiele für eine solche Bezeichnung wurden bereits im vorhergehenden Abschnitt aufgeführt. Auch die beabsichtigte Darreichungsform der GWZ, z.B. als feste Substanz, Gel oder Paste, in Form einer Lösung oder als unveränderte feste Struktur, ist anzugeben. Bei muskuloskelettalen GWZ aus Knochen könnte dies die Beschreibung der Form sein (Würfel, Stifte oder Keile). Weitere Beschreibungen können die Struktur (Pulver, Granula oder Knochenkit) betreffen.

G-CTD-Modul 2: Zusammenfassungen

G-CTD-Modul 2 dient der Zusammenfassung, Diskussion und Bewertung des vorhandenen und in weiteren Modulen dargelegten Datenmaterials. In den Modulen 2.3–2.5 sollen die vorliegenden und bereits in anderen Antragsmodulen im Detail dargelegten Daten zur Qualität der GWZ (Modul 2.3: Zusammenfassung der Qualitätsdaten), Ergebnisse von nichtklinischen (Modul 2.4: Nichtklinischer Überblick zum Nachweis der Funktionalität und Risiken der GWZ) und klinischen Prüfungen (Modul 2.5: Klinischer Überblick zum Nachweis der Funktionalität und Risiken der GWZ) zur Funktionalität und Hinweise zu Risiken vom Antragsteller kurz zusammengefasst, diskutiert und bewertet werden. Aus der Diskussion soll die Einschätzung des Antragstellers auf Basis der im gesamten Antrag vorgelegten Daten hervorgehen, ob die GWZ die gemäß § 21a Abs. 6 Nr. 2 und Nr. 3 geforderten Kriterien erfüllt. Detaillierterläuterungen sind in den oben genannten Modulteilern enthalten.

Modul 2.3 fasst die Qualitätsdaten zusammen und sollte hinreichende Informationen zu jedem Abschnitt der in G-CTD-Modul 3 dargestellten Daten zur Qualität enthalten. Die Be- oder Verarbeitungsverfahren sowie die Ergebnisse von mikrobiologischen, chemischen und physikalischen Prüfungen der GWZ und die zur Ermittlung angewandten Methoden sind auch in der hier anzugebenden Zusammenfassung kurz und übersichtlich darzustellen.

In *Modul 2.4* sollen die nichtklinischen Ergebnisse zur Funktionalität und zu den Risiken der GWZ erläutert werden. Schwerpunkte in der nichtklinischen Charakterisierung von GWZ können unter anderem die Immunogenität, die lokale Toleranz, die biomechanische Stabilität oder andere pharmakologische Eigenschaften wie die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie sein. Wenn möglich, soll anhand von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial oder Studien das Wirkprofil, die Dosis-Wirkungs-Beziehung oder der Wirkmechanismus der verabreichten GWZ diskutiert und bewertet werden. Das Wirkprofil bezieht sich in diesem Fall auf die Art und den Ort der Wirkung. Es soll erläutert werden, ob Organe oder andere Strukturen bzw. biologische Funktionen beeinflusst werden. Ein Beispiel für Angaben zur Dosis-Wirkungs-Beziehung sind im Falle von demineralisierter Knochenmatrix die Definition der wirksamen Konzentration des eingesetzten Knochenmaterials im Hinblick auf den intendierten Wirkmechanismus und die Indikation. Im Falle der Herzklappen kann dies der Anteil von lebendem Spendergewebe wie z.B. Fibroblasten sein. Bei der Cornea kann die Wirksamkeit mit dem Anteil der enthaltenen lebensfähigen Endothelzellen korreliert sein. Der Wirkmechanismus kann sich hingegen bei Knochen z.B. auf osteokonduktive bzw. osteoinduktive Eigenschaften oder bei anderen GWZ auf deren immunogene Eigenschaften beziehen. Pharmakokinetische Untersuchungen sind für GWZ möglicherweise nicht relevant, sind jedoch in Abhängigkeit der eingesetzten Hilfsstoffe notwendig und müssen für diese plausibel dargestellt werden. Die Toxikologie