

LOGFILE Leitartikel 08/2024

Fortschrittliche Medizin: Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) – Teil 2

von Dr. Birte Scharf

Regulatorischer Rahmen für ATMPs in der Europäischen Union

Um den speziellen Anforderungen an die Herstellung der ATMPs gerecht zu werden, wurden Ende 2017 gesonderte GMP-Regularien für diese als Teil IV des EU-GMP-Leitfadens veröffentlicht. Der Leitfaden "Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific to Advanced Therapy Medicinal Products" erlaubt vermehrt alternative Verfahren durch einen risikobasierten Ansatz, wenn nachgewiesen werden kann, dass Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Rückverfolgbarkeit des Produkts gewährleistet sind. Darüber hinaus werden neue Anforderungen formuliert, die auf die besonderen Charakteristika der ATMPs zurückzuführen sind. So werden z. B. spezielle Ausgangsstoffe, wie Zellbanken, und spezielle Herstellungsformen, insbesondere solche mit einer Automatisierung, betrachtet sowie eine nach der Freigabe notwendige Rekonstitution gefordert.

EU-GMP für ATMPs (EU-GMP-Leitfaden Teil IV)

Teil IV des EU-GMP-Leitfadens bietet detaillierte Anleitungen zu den spezifischen Herausforderungen und Überlegungen im Zusammenhang mit der Herstellung von ATMPs. Nachfolgend werden die wichtigsten in Teil IV behandelten Aspekte näher erläutert.

- **Risikomanagement:**
ATMP-Herstellungsprozesse bergen aufgrund der Komplexität biologischer Materialien und innovativer Technologien inhärente Risiken. Teil IV unterstreicht die Bedeutung der Umsetzung robuster Risikomanagement-Strategien, um potenzielle Risiken für die Produktqualität, -sicherheit und -wirksamkeit zu erkennen, zu bewerten und zu mindern.
- **Qualitätskontrolle:**
Teil IV unterstreicht die Bedeutung strenger Qualitätskontrollmaßnahmen während des gesamten Herstellungsprozesses. Dazu gehören die Einrichtung von prozessbegleitenden Kontrollen, die Durchführung umfassender analytischer Tests und die Produktcharakterisierung, um die Konsistenz und die Einhaltung vordefinierter Spezifikationen zu gewährleisten. Ein robustes Risikomanagement ist umso wichtiger, wenn ATMPs mit kurzer Haltbarkeit noch vor Abschluss der finalen Qualitätskontrolle (beispielsweise vor Abschluss der Sterilitätstestung) appliziert werden.
- **Personalschulung und -qualifizierung:**
Angesichts des speziellen Charakters der ATMP-Herstellung unterstreicht Teil IV die Notwendigkeit tiefgreifender Schulungs- und Qualifizierungsprogramme für das an den verschiedenen Herstellungsprozessen beteiligte Personal. Dazu gehört

die Schulung in Zellkulturtechniken, Verfahren zur genetischen Veränderung und Produktformulierungsprozessen, um die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zu gewährleisten.

- **Gestaltung und Kontrolle von Anlagen:**

Teil IV enthält eine Anleitung zu den Grundsätzen der Anlagengestaltung, wobei die Bedeutung von Reinraumumgebungen, der Anlagengestaltung und -wartung sowie von Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle hervorgehoben wird. Diese Maßnahmen zielen darauf ab, das Risiko einer Produktkontamination zu minimieren und die Produktintegrität während des gesamten Herstellungsprozesses zu gewährleisten. Dieses ist ebenfalls von besonderer Bedeutung bei Produkten mit kurzer Haltbarkeit.

- **Dokumentation und Aufbewahrung von Aufzeichnungen:**

Umfassende Dokumentations- und Aufzeichnungspraktiken sind bei der Herstellung von ATMP unerlässlich, um die Einhaltung der behördlichen Anforderungen nachzuweisen, die Herkunft der Ausgangsmaterialien zu verfolgen und die Produktverfolgung und Überwachung nach dem Inverkehrbringen zu erleichtern. Die Aufbewahrungsfrist ist mit 30 Jahren verhältnismäßig lang, da es sich um neuartige Arzneimittel handelt, über die noch nicht genügend Informationen vorliegen.

PIC/S-Anhang 2A für ATMPs

Zusätzlich zu den EU-GMP-Leitlinien bietet der Anhang 2A „Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use“ des PIC/S GMP-Guides PE-009 zusätzliche Leitlinien für die Herstellung von ATMPs.

Der Anhang 2A wurde überarbeitet und ist am 01. Mai 2021 in Kraft getreten. Er ist laut PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) nicht als eigenständiges Dokument zu sehen, sondern soll eine angemessene Harmonisierung mit den von der Europäischen Kommission veröffentlichten eigenständigen ATMP-Leitlinien ermöglichen.

Anhang 2A befasst sich stärker als Teil IV des EU-GMP-Leitfadens mit spezifischen und anwendungsbezogenen Überlegungen, die für die ATMP-Herstellung relevant sind. Dazu zählen z. B. risikobasierte Ansätze, Qualitätsmanagementsysteme, Anlagenplanung, Prozessvalidierung und andere relevante Aspekte anhand von definierten Prozessschritten.

Herausforderungen bei der ATMP-Herstellung

ATMPs haben einerseits ein enormes Potential für die Heilung eines breiten Spektrums von Krankheiten, andererseits birgt die Herstellung von ATMPs erhebliche Herausforderungen, die einer breiten Anwendung im Wege stehen.

Einige der wichtigsten Herausforderungen sind:

- **Komplexe Herstellungsprozesse:**

ATMPs erfordern häufig komplexe manuelle Herstellungsprozesse, die mehrere Schritte umfassen, darunter Zellkultur, genetische Modifikation und Tissue Engineering. Diese Prozesse brauchen Zeit, speziell geschultes Personal, hochentwickelte Ausrüstung und strenge Qualitätskontrollmaßnahmen, was zu geringen Produktionsmengen und hohen Kosten führt.

- **Skalierbarkeit:**
Die Skalierung der Produktion von ATMPs zur Deckung des klinischen Bedarfs bleibt eine große Herausforderung. Dies beruht auf zwei Schwierigkeiten. Die Herstellungsverfahren der ATMPs sind - wie beschrieben - individuell und komplex, jeder einzelne dieser Schritte muss skaliert werden und Inkubationszeiten und -bedingungen, limitierte Transferzeiten und Prozesszeiten beachtet werden. Der Weg von der Klinik zur Serienproduktion ist also eine Herausforderung für die Skalierbarkeit. Außerdem werden ATMPs oft für jeden Patienten individuell hergestellt, im Gegensatz zu konventionellen Arzneimitteln, was die Herstellung in großem Maßstab schwierig und kostenintensiv macht.
- **Kosten:**
Die Kosten für die Herstellung von ATMPs sind im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln deutlich höher. Dies ist auf die Komplexität der Herstellungsprozesse, den Bedarf an speziellen Anlagen und Ausrüstungen und die Notwendigkeit umfangreicher Qualitätskontrollen zurückzuführen. Infolgedessen sind ATMPs oft unerschwinglich teuer, was den Zugang für Patienten und Gesundheitssysteme einschränkt.
- **Regulatorische Hürden:**
Die regulatorischen Anforderungen für die Herstellung von ATMP sind streng und komplex, was die Herausforderungen für die Hersteller noch erhöht. Die Einhaltung der GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice), die Einreichung von Zulassungsanträgen und die Produktzulassung können zeit- und ressourcenintensiv sein, was zu den Gesamtkosten und der Komplexität der Herstellung von ATMPs beiträgt.
- **Probleme mit der Lieferkette:**
Die Lieferkette für die ATMP-Herstellung ist kompliziert und anfällig für Unterbrechungen. Die Beschaffung spezieller Materialien, die Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit der Zellen während des Transports und die Gewährleistung einheitlicher Herstellungsprozesse stellen die Hersteller vor ständige Herausforderungen, die sich auf die Produktqualität und -verfügbarkeit auswirken.

Zusammenfassung

ATMPs bieten innovative Ansätze zur Behandlung von Krankheiten, indem sie auf die ihnen zugrunde liegenden genetischen, zellulären oder gewebebasierten Anomalien abzielen. ATMPs wirken gezielt und können als personalisierte Präzisionsmedizin bezeichnet werden. Hierbei liegt aber auch das Problem: ATMPs bergen zwar ein enormes Potenzial für die Heilung von Krankheiten, doch stehen ihrer breiten Einführung noch große Herausforderungen entgegen. Die Forschung und Entwicklung im Bereich der ATMPs geht jedoch schnell voran und ihr Potential rechtfertigt kontinuierliche Investitionen in Forschung, Innovation und Automatisierung. Innovationen in den Bereichen Automatisierung, Prozessoptimierung und Lieferkettenmanagement versprechen, einige der derzeitigen Hindernisse zu überwinden und ATMPs in Zukunft leichter zugänglich und erschwinglicher zu machen.

Quellen:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4. Good Manufacturing Practice. *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products*. 22.11.2017

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4

<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html>

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung (Beitrag aus Pharmakon, 5/2022)

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-67908-1_9

<https://link.springer.com/article/10.1007/s15035-009-0157-9>

Autor*in

Dr. Birte Scharf
Senior Scientist - GMP Compliance bei Franz Ziel GmbH
E-Mail: Birte.Scharf@ziel-gmbh.com

GMP-BERATER

Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?

Gehen Sie kein Risiko ein.



Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)

Verpassen Sie ab sofort keine Frage der Woche mehr und erhalten Sie zusätzlich aktuelle News und Artikel:



[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)