



universität  
wien

# MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„GMP(4)ATMPs – Bedeutung des Risk-Based Approach  
im klinisch-akademischen Umfeld“

verfasst von / submitted by

MMag.rer.nat. Dr.rer.nat. Paul Hörtnagl

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Master of Science (MSc)

Wien, 2017 / Vienna 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /  
Postgraduate programme code as it appears on  
the student record sheet:

A 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /  
Postgraduate programme as it appears on  
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /  
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

Mag. Dr. Christina Meissner

## **Danksagung**

### ***Meiner Frau Veronika***

*für die moralische Unterstützung und das Verständnis während des Lehrgangs sowie in der Zeit des Verfassens der vorliegenden Arbeit.*

*Danke, mein Schatz!*

### ***Frau Mag. Dr. Christina Meissner***

*für die Bereitschaft zur Betreuung dieser Arbeit, für die wertvollen Anregungen und Tipps während der Erstellung sowie für die rasche und professionelle Korrektur. Vielen Dank für die vielen Stunden der Hilfe und Betreuung!*

### ***Frau Mag. Dr. Ilona Reischl***

*für die Ideen und Hinweise bei der Erstellung des Online-Fragebogens sowie für die schnellen Rückmeldungen und fachkundigen Anregungen zur vorliegenden Untersuchung. Vielen Dank für die Unterstützung!*

### ***Herrn Dr. Jürgen Scherer vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI)***

*für die fachkundige Meinung und die Anregungen zur Online-Befragung. Vielen Dank für Ihre Hilfe!*

### ***Allen an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen und Personen***

*für ihre Zeit, ihre Bemühungen und ihre Mithilfe.*

*Herzlichen Dank!*

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Vorspann</b> .....   | <b>II</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>IV</b> |
| <b>Einleitung</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>Gesetzliche Rahmenbedingungen für ATMPs</b> .....                                | <b>2</b>  |
| <b>Herstellung und Marktzulassung von ATMPs</b> .....                               | <b>4</b>  |
| GMP-konforme Herstellung von Arzneimitteln .....                                    | 4         |
| Marktzulassung und Inverkehrbringen.....  | 4         |
| <b>Risk-Based Approach</b> .....  | <b>5</b>  |
| Aufbau und Methodik.....  | 6         |
| Aktuelle Bedeutung und zukünftiger Stellenwert des RBA .....                        | 8         |
| <b>Zielsetzungen und Hypothesen</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>Methoden</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>Umfragedesign</b> .....  | <b>10</b> |
| Auswahl der zu befragenden Einrichtungen.....                                       | 10        |
| Standardisierter Fragebogen .....   | 10        |
| <b>Diagramme und Abbildungen</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>Ergebnisse</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>Rücklauf der Online-Befragung</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>Antworten aus dem Fragebogen</b> .....   | <b>14</b> |
| Facility.....   | 14        |
| Produkte .....  | 15        |
| Risikobeurteilung und -management .....   | 18        |
| <b>Diskussion</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>Status quo der Entwicklung und Herstellung europäischer ATMPs</b> .....          | <b>23</b> |
| <b>Aktuelle Bedeutung des RBA für klinisch-akademische Einrichtungen</b> .....      | <b>25</b> |
| <b>Auswirkungen des RBA auf die Produktsicherheit und -qualität</b> .....           | <b>26</b> |
| <b>Zukünftiger Stellenwert des RBA für klinisch-akademische Einrichtungen</b> ..... | <b>28</b> |
| <b>Conclusio</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>30</b> |
| <b>Abstract</b> .....   | <b>31</b> |
| <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>35</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>36</b> |
| <b>Anhang A</b> .....   | <b>37</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| ATIMP  | Advanced Therapy Investigational Medicinal Product<br>(dt. in Entwicklung befindliches ATMP)        |
| ATMP   | Advanced Therapy Medicinal Product (dt. Arzneimittel für neuartige Therapien)                       |
| cATMP  | combined Advanced Therapy Medicinal Product (dt. kombiniertes ATMP)                                 |
| CAT    | Committee for Advanced Therapies  |
| CHMP   | Committee for Medicinal Products for Human Use  |
| CTD    | Common Technical Document   |
| D-A-CH | Deutschland – Österreich – Schweiz  |
| EC     | European Commission (dt. Europäische Kommission)  |
| EG     | Europäische Gemeinschaft  |
| EMA    | European Medicines Agency (dt. Europäische Arzneimittel-Agentur)                                    |
| EU     | Europäische Union   |
| FMEA   | Failure Mode and Effects Analysis (dt. Fehler- Möglichkeits- und Einflussanalyse)                   |
| FMECA  | Failure Mode and Effects and Criticality Analysis   |
| FTA    | Fault Tree Analysis (dt. Fehlerbaumanalyse)   |
| GDP    | Good Distribution Practice (dt. Gute Vertriebspraxis)   |
| GMP    | Good Manufacturing Practice (dt. Gute Herstellpraxis)   |
| GTMP   | Gene Therapy Medicinal Product (dt. Gentherapeutika)  |
| GVP    | Good Pharmacovigilance Practice (dt. Gute Pharmakovigilanz-Praxis)                                  |
| HACCP  | Hazard Analysis and Critical Control Points (dt. Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte)      |
| MA     | Marketing Authorization (dt. Marktzulassung)  |
| MAA    | Marketing Authorization Application (dt. Marktzulassungsantrag)                                     |
| MSC    | Mesenchymal Stem Cells (dt. mesenchymale Stammzellen)   |
| QA     | Quality Assurance (dt. Qualitätssicherung)  |
| QC     | Quality Control (dt. Qualitätskontrolle)  |
| QM     | Quality Management (dt. Qualitätsmanagement)  |
| RBA    | Risk-Based Approach (dt. risikobasierter Ansatz)  |
| RMP    | Risikomanagement-Plan   |
| SA     | Scientific Advice   |
| SAWP   | Scientific Advice Working Party   |
| sCTMP  | somatic Cell Therapy Medicinal Product (dt. Somatische Zelltherapeutika)                            |
| SME    | Small and medium-sized Enterprises<br>(dt. kleines oder mittleres Unternehmen, KMU)                 |
| TEMP   | Tissue Engineered Medicinal Product<br>(dt. biotechnologisch bearbeitetes Zell- oder Gewebeprodukt) |

## Vorwort

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), zu welchen Gene Therapy Medicinal Products (GTMPs), somatic Cell Therapy Medicinal Products (sCTMPs), Tissue-Engineered Medicinal Product (TEMPs) und combined Advanced Therapy Medicinal Product (cATMPs) gezählt werden, stellen eine Gruppe hoch komplexer und innovativer biopharmazeutischer Arzneimittel dar, die vielversprechende neuartige Therapiemöglichkeiten für eine Reihe von bis dato unzureichend therapierbaren Krankheiten beinhalten.

Die strengen regulatorischen Anforderungen an ATMPs sind neben den biophysikalischen Eigenschaften dieser Produkte Ursache dafür, dass viele ATMPs den personal- und kostenintensiven Marktzulassungsprozess nicht beenden können und somit für einen Einsatz am Patienten nicht zur Verfügung stehen.

Zusammen mit den wichtigsten Entwicklern und Herstellern von ATMPs, die aktuell überwiegend aus dem klinisch-akademischen Bereich kommen, arbeiten die zuständigen europäischen Behörden an einer Harmonisierung und Vereinfachung der Zulassungsprozesse von ATMPs.

Welche praktischen Probleme und Herausforderungen ergeben sich bei der Zulassung von ATMPs für klinisch-akademische Einrichtungen? Wie ist die aktuelle Wissens- und Kenntnislage dieser Einrichtungen hinsichtlich zukünftig geplanter regulatorischer Anforderungen? Was wissen klinisch-akademische Einrichtungen über den Risk-Based Approach, einer Methode, welche zukünftig verstärkt zur Vereinfachung der Produktentwicklung und des Zulassungsprozesses durch Adaptierung von Anforderungen basierend auf dem Risikoprofil des Produktes beitragen soll? Auf diese Fragen soll in der vorliegenden Untersuchung näher eingegangen werden.

## Einleitung

Der große wissenschaftliche Fortschritt im Bereich der zellulären und molekularen Biotechnologie der letzten Jahrzehnte hat zur Entwicklung einer Vielzahl hoch innovativer und komplexer biomedizinischer Produkte geführt. Basierend auf lebenden Zellen, rekombinantem genetischen Material, Nanotechnologie sowie *in vitro* Gewebetechnologie stellen diese Produkte vielversprechende Therapieansätze für Krankheiten wie beispielsweise Krebs, Diabetes, Immunopathien, Parkinson, Arthritis und monogen bedingte Erbkrankheiten dar, für die bisher noch keine oder nur wenig zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten existieren [1–4]. Als besonders vielversprechend innerhalb dieser komplexen biomedizinischen Produkte gelten biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und manipulierte Stammzellen, welche zur Reparatur, zum Ersatz und zur Wiederherstellung von Geweben wie beispielsweise Nervenzellen, Haut und Blutgefäßen eingesetzt werden können [5].

Per Definition gelten neuartige biomedizinische Produkte nach Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [6] als Arzneimittel (AM), wenn sie als Stoff oder Stoffzusammensetzung

- (a) als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bestimmt sind (Präsentations-AM) oder
- (b) im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen (Funktions-AM).

Kommen diese Kriterien bei neuartigen biomedizinischen Produkten zum Tragen, so werden sie nach eingehender Prüfung der zuständigen Behörden rechtsverbindlich als AM klassifiziert. Zudem kann eine Klassifizierung als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) erfolgen, wenn die Produkte den Begriffsbestimmungen des Artikels 2 der Verordnung (EG) 1394/2007 [7] bzw. des Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG [6] entsprechen. Da durch eine Klassifizierung als ATMP zusätzliche regulatorische Anforderungen geltend werden, sollte die Einstufung als ATMP oder Nicht-ATMP bereits sehr früh in der Entwicklung des biomedizinischen Produktes erfolgen [8].

## **Gesetzliche Rahmenbedingungen für ATMPs**

Die rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen für ATMPs in der Europäischen Union (EU) wurden durch die Europäische Kommission erstmalig in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 [7] (nachfolgend als ATMP-Regulation bezeichnet) festgelegt, die im Dezember 2008 in Kraft trat. Vorher erfolgte die rechtliche Regulierung solcher biomedizinischen Produkte durch die heterogene nationale Gesetzgebung der jeweiligen Mitgliedsstaaten, wodurch keine europaweit gültige regulatorische Sicherheit für Hersteller und Anwender gegeben war.

Zusätzlich zur ATMP-Regulation beinhalten die Richtlinie 2001/83/EG [6] und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [9] ergänzende regulatorische Anforderungen für die Genehmigung, die Überwachung und die Pharmakovigilanz von ATMPs. Aufgrund des schnellen wissenschaftlichen und technischen Fortschritts bei neuartigen Therapien wurde 2009 die Richtlinie 2009/120/EG [10] veröffentlicht, welche Änderungen und Ergänzungen der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich ATMPs, sowie Abschnitte der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 betreffend Arzneimittel für neuartige Therapien aufweist.

Die rechtliche Definition von ATMPs findet sich in Artikel 2 (1 a-d) der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 [7] sowie in Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2009/120/EG [10] und unterteilt ATMPs in vier unterschiedliche Klassen: Gentherapeutika (GTMPs), somatische Zelltherapeutika (sCTMPs), biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEMPs) und kombinierte ATMPs (cATMPs) (Tabelle 1). Während die Definitionen für sCTMP und GTMP bereits 2003 durch die Richtlinie 2003/63/EC der Europäischen Kommission in den Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG übernommen wurden, wurden die Begriffe TEMP und cATMP erst durch die ATMP-Regulation definiert.

Im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 wurde innerhalb der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) das Committee for Advanced Therapies (CAT) eingeführt, welches sich mit der Beurteilung der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit von ATMPs beschäftigt und die wissenschaftliche und technologische Entwicklung neuartiger Therapien verfolgt. Zur Hauptaufgabe der Fachexperten des CAT gehört der Entwurf von Stellungnahmen für sämtliche bei der EMA eingebrachten ATMP-Anträge, bevor diese durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Zuge der Marktzulassung (Marketing Authorization, MA) verabschiedet werden. Zusätzlich kann von ATMP-Herstellern sowie von den national zuständigen Behörden bei offenen Fragen der Zulassung oder der Klassifizierung von ATMPs unterstützende wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice) durch die Scientific Advice Working Party (SAWP) in Anspruch genommen werden [11].

Tabelle 1: Klassen von ATMPs nach Verordnung (EG) No. 1394/2007 (Artikel 2, 1 a-d) und Richtlinie 2009/120/EG (Anhang I, Teil IV) [12] (verändert).

|  |              |  |
|--|--------------|--|
| <b>ATMP</b><br><b>Advanced Therapy Medicinal Product</b> | <b>GTMP</b>  | <p><b>Gentherapeutika</b><br/> <i>(engl. Gene Therapy Medicinal Products)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktive Substanz besteht aus einer rekombinant hergestellten Nukleinsäure oder beinhaltet eine solche</li> <li>▪ bewirken die Regulierung, Reparatur, Ergänzung oder Verringerung eines genetischen Abschnitts im menschlichen Körper</li> <li>▪ therapeutischer, prophylaktischer oder diagnostischer Effekt wird direkt durch die rekombinante Nukleinsäure hervorgerufen</li> <li>▪ dürfen keine Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten enthalten</li> </ul>                  |
|  | <b>sCTMP</b> | <p><b>Somatische Zelltherapeutika</b><br/> <i>(engl. Somatic Cell Therapy Medicinal Products)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestehen aus oder beinhalten Zellen oder Gewebe, welche substantiell manipuliert wurden</li> <li>▪ weisen eine Änderung der biologischen Charakteristika, der physiologischen Funktionen und der strukturellen Eigenschaften der Zellen auf</li> <li>▪ die manipulierten Zellen und Gewebe übernehmen neue, andersartige Funktionen im Patienten unterschiedlich zu ihren ursprünglichen biologischen Funktionen<br/>(nicht-homologe Verwendung)</li> </ul> |
|  | <b>TEMP</b>  | <p><b>Biotechnologisch bearbeitete Zell- oder Gewebeprodukte</b><br/> <i>(engl. Tissue-Engineered Medicinal Products)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestehen aus oder beinhalten technisch veränderte Zellen oder Gewebe</li> <li>▪ zur Verwendung, um menschliches Gewebe wiederherzustellen, zu reparieren oder zu ersetzen</li> <li>▪ technisch veränderte Zellen oder Gewebe übernehmen neue, andersartige Funktionen im Patienten unterschiedlich zu ihren ursprünglichen biologischen Funktionen<br/>(nicht-homologe Verwendung)</li> </ul>                                       |
|  | <b>cATMP</b> | <p><b>kombinierte ATMPs</b><br/> <i>(engl. Combined ATMPs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sind eine Kombination eines ATMPs mit einem Medizinprodukt</li> </ul>  |

Gegenwärtig nehmen vermehrt akademische Forschungseinrichtungen, medizinisch-klinische Institute, gemeinnützige Organisationen beziehungsweise Klein- oder Mittelbetriebe (Small and Medium-sized Enterprises, SMEs) die Unterstützung des CAT sowie der SAWP in Anspruch, da diese Forschungseinrichtungen aktuell die Entwicklung von ATMPs bestimmen [12,13].



## **Herstellung und Marktzulassung von ATMPs**

### **GMP-konforme Herstellung von Arzneimitteln**

Für die Herstellung, den Vertrieb und die Verwendung von Arzneimitteln und somit auch von ATMPs innerhalb der Europäischen Union (EU) ist neben einer behördlichen Genehmigung ein hohes Maß an Qualitäts- und Sicherheitsstandards nötig. Als Instrument zur Gewährleistung der Qualität, Integrität und sicheren Anwendung von Arzneimitteln dient die Gute Herstellpraxis (Good Manufacturing Practice, GMP), welche bei der Herstellung angewandt und im Rahmen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln nachgewiesen werden muss [14]. Die Gute Herstellpraxis ist in der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates [6] festgelegt und sieht auf Grundlage von Artikel 47 der Richtlinie 2003/94/EG [15] einen ausführlichen Leitfaden [16] vor. Neben dem Instrument der Guten Herstellpraxis sollen auch die Gute Vertriebspraxis (Good Distribution Practice, GDP) und die Gute Pharmakovigilanz-Praxis (Good Pharmacovigilance Practices, GVP) dazu dienen, die hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel zu gewährleisten.

### **Marktzulassung und Inverkehrbringen**

Grundsätzlich kann das Inverkehrbringen von Arzneimitteln durch eine einzelstaatliche Genehmigung oder durch eine EU-weite Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens erfolgen. Einzelstaatliche Genehmigungen werden von den Mitgliedstaaten über die zuständigen nationalen Behörden erteilt, mit Ausnahme von Arzneimitteln, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen werden müssen [9]. Soll eine einzelstaatliche Genehmigung in mehreren Mitgliedsstaaten Gültigkeit besitzen, so muss eine Marktzulassung über das dezentralisierte Verfahren oder über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung erlangt werden [17].

Beim dezentralisierten Verfahren reicht ein Antragsteller, welcher das AM in mehr als einem Mitgliedsstaat vermarkten und nicht das zentrale Verfahren in Anspruch nehmen möchte, identische Marktzulassungsanträge (Marketing Authorization Application, MAA) für das Inverkehrbringen zeitgleich bei mehreren nationalen Behörden unterschiedlicher Mitgliedsstaaten ein. Die nationale Behörde jenes Mitgliedsstaates, in welchem das Produkt als erstes auf den Markt gebracht werden soll, fungiert als Referenzmitgliedsstaat und führt die erste Bewertung des AM sowie die Erstellung des Entwurfs eines Beurteilungsberichtes durch. Der Referenzmitgliedsstaat übernimmt nachfolgend die Koordination des dezentralisierten Marktzulassungsverfahrens zwischen den beteiligten Mitgliedsstaaten. Nach Beendigung des Beurteilungsprozesses aller beteiligten Mitgliedsstaaten und Bewilligung des Antrages werden einzelstaatliche Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den einzelnen Mitgliedsstaaten erteilt.

Wie alle biotechnologischen Arzneimittel müssen auch ATMPs nach europäischem Recht ein zentrales Zulassungsverfahren durchlaufen, das von der EMA koordiniert wird. Der zuständige wissenschaftliche Ausschuss der EMA prüft nach umfangreicher Bewertung, welche bis zu 210 Tage andauern kann, den eingebrachten Antrag und gibt eine Empfehlung über das betreffende ATMP an die Europäische Kommission ab. Diese entscheidet als letzte Instanz über die Marktzulassung des ATMPs und kann durch eine rechtsverbindliche Genehmigung das EU-weite Inverkehrbringen erlauben. Nach Erteilen der Genehmigung kann der Zulassungsinhaber unmittelbar damit beginnen, das ATMP in der EU zu vermarkten.

Im Rahmen der MAA muss der Hersteller im Common Technical Document (CTD) eine umfangreiche Beschreibung der Qualität und Sicherheit des Arzneimittels liefern. Durch den erhöhten Grad an Variabilität des Endproduktes, welcher bei ATMPs unter anderem aufgrund des biologischen Ursprungs des Ausgangsmaterials sowie aufgrund komplexer Produktionsschritte auftreten kann, stellt der Sicherheits-, Qualitäts- und Wirksamkeitsnachweis bei ATMPs eine erhöhte Herausforderung für den Hersteller dar [18–20].

Obwohl ATMPs grundsätzlich eine zentrale Zulassung benötigen, können bestimmte, nicht routinemäßig hergestellte ATMPs nach Art. 28.2 der Verordnung EG 1394/2007 des europäischen Parlaments [7] in Einrichtungen der Krankenversorgung hergestellt und unter fachlicher Verantwortung eines Arztes am Patienten angewandt werden. Diese Art der Herstellung, welche allgemein als „Hospital Exemption“ bezeichnet wird, muss durch die national zuständige Behörde arzneimittelrechtlich genehmigt werden [8] und ermöglicht eine Anwendung gen- und zellbasierter Arzneimittel außerhalb einer europäischen Zulassung.

## **Risk-Based Approach**

Als umfassender Leitgedanke zur Erhöhung der Sicherheit und Unbedenklichkeit von ATMPs wurde von Seiten der europäischen Behörden im Rahmen des Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG die Anwendung eines risikobasierten Ansatzes (Risk-Based Approach, RBA) geschaffen. Zweck des RBA ist es, durch die Identifizierung unterschiedlicher Risiken im Rahmen der klinischen Anwendung sowie den damit verbundenen Risikofaktoren ein spezifisches Risikoprofil zu erhalten, welches die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit eines anzuwendenden ATMPs beurteilt [6,21].

In diesem Zusammenhang wird der Begriff „Risiko“ von der EMA als „potential unfavourable effect that can be attributed to the patient and/or other populations (e.g. caregivers and offspring)“ [22] definiert. Einige Beispiele für Risiken von ATMPs sind unerwartete Immunogenität, die Übertragung von Krankheiten, Tumorbildung sowie Behandlungsmisserfolg.

Den Begriff „Risikofaktor“ definiert die EMA als „qualitative or quantitative characteristic that contributes to a specific risk following the handling and/or administration of an ATMP“ [22]. Risikofaktoren werden mit der Natur des Produktes, der biologischen Verteilung sowie mit Aspekten der Herstellung in Verbindung gebracht.

Ein „Risikoprofil“ eines ATMPs ergibt sich laut Definition der EMA durch einen methodischen Ansatz, bei welchem systematisch alle verfügbaren Informationen über Risiken und Risikofaktoren eines Produktes zusammengefasst werden. Die Datenerhebung zur Risiko-Identifikation sollte dabei als fortlaufender Prozesses angesehen werden, bei welchem der ATMP-Hersteller Risikoanalysen zu Beginn, während und nach der Produktentwicklung durchführt. Die Menge an produktspezifischen Daten, welche im Rahmen einer MAA eingereicht werden müssen, hängt vom Risikolevel, von den Kenntnissen über das Produkt während der Produktentwicklung sowie von den Erfahrungen des Herstellers mit anderen ATMPs ab [23].

### **Aufbau und Methodik**

In der Richtlinie zur Anwendung des Risk-Based Approach wird die Erstellung eines Risikoprofils als methodischer Ansatz definiert, bei welchem systematisch alle identifizierten Risiken und Risikofaktoren eines ATMPs kombiniert werden, um ein Risikoprofil des entsprechenden ATMPs zu erhalten [22]. Die Erstellung dieses Risikoprofils sollte in vier Schritten erfolgen, wobei zu Beginn die Identifikation sämtlicher Risiken für Patienten und/oder Dritte steht, welche durch eine Anwendung des ATMPs auftreten können (Tabelle 2).

Die Risikoidentifikation sollte möglichst frühzeitig in der Produktentwicklung starten und kann durch einen Verweis auf bereits publizierte Daten unterstützt werden. Die Risiken von ATMPs können jenen anderer Medizinprodukte ähneln, und nach der Bestimmung relevanter produktspezifischer Risikofaktoren der identifizierten Risiken sollte eine Gegenüberstellung der erhobenen Daten erfolgen. Abschließend ist eine ausführliche Bewertung der Risiko-Risikofaktor Assoziation durchzuführen und zu prüfen, ob die wissenschaftlichen Daten für die MAA ausreichend sind (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Methodik zur Erstellung eines Risikoprofils im Rahmen des Risk-Based Approach (RBA) Zusammengefasst gemäß der Guideline zur Anwendung des Risk-Based Approach nach Anhang I, Teil IV der Direktive 2001/83/EC für ATMPs [22] (verändert).*

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>1. Schritt</b> | <b>Identifikation möglicher Risiken einer klinischen Verwendung des ATMPs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung von Risiken relevant für Patienten und/oder Dritte</li> <li>• Beginn frühzeitig, bereits während der Produktentwicklung</li> <li>• Risiken von ATMPs können jenen von Medizinprodukten ähneln</li> </ul>   |
| <b>2. Schritt</b> | <b>Bestimmung produktspezifischer Risikofaktoren der jeweilig identifizierten Risiken</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grundlage für RF sind die Natur und Zusammensetzung des Produktes, der Herstellungsprozess, nicht-klinische sowie klinische Aspekte</li> <li>• einzelne RF können zu unterschiedlichen Risiken beitragen und eine Verknüpfung ihrer Auswirkungen ist möglich</li> <li>• bei in Entwicklung befindlichen ATMPs sollten RF der Beschaffung, des Ausgangsmaterials, der Produktentwicklung sowie der klinischen Studien bestimmt werden</li> </ul>   |
| <b>3. Schritt</b> | <b>Gegenüberstellung der erhobenen Daten von identifizierten Risiken und Risikofaktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auflistung der Quelldaten der RF in Form einer zweidimensionalen Matrix</li> <li>• die Assoziation zw. Risiken und Risikofaktoren soll <ul style="list-style-type: none"> <li>1) wissenschaftlich beschrieben,</li> <li>2) durch eigene Studien oder Literaturreferenzen belegt,</li> <li>3) einen Verweis auf die Studien im CTD des Antragsdossiers enthalten.</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>4. Schritt</b> | <b>Schlussfolgernde Bewertung der Beziehung zwischen Risiko und Risikofaktor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstellen einer narrativen Beschreibung der Assoziation zw. Risiko-RF</li> <li>• eine vertiefende Beschreibung von wissenschaftlich belegten Risiko-RF Kombinationen hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> <li>i) ihrer kausalen wissenschaftlichen Beziehung,</li> <li>ii) der durchgeführten Studien zur Bestimmung der Bedeutung des Risikos*</li> <li>iii) einer zusammenfassenden Beurteilung der präsentierten wissenschaftlichen Daten (Qualität, nicht-klinische und klinische Daten) und/oder die referenzierte Literatur. Weiters soll geprüft werden, ob die Beschreibung der Risiko-RF Kombinationen ausreichend für die MAA ist.</li> </ul> </li> </ul> |

*\* Beim Weglassen eigener Studien muss eine wissenschaftliche Begründung geliefert werden, warum Qualität sowie klinische und/oder nicht-klinische Daten nicht im Dossier angegeben werden.*

*RF ... Risikofaktor; CTD ... Common Technical Document; MAA ... Marketing Authorization Application  
ATMP ... Advanced Therapy Medicinal Product.*

Der Antragsteller sollte bereits frühzeitig in der Prä-Einreichungsphase die EMA und die zuständigen Rapportureure über die beabsichtigte Durchführung eines RBA im Rahmen der MAA informieren. Die Dokumentation des RBA sowie die zugehörigen erhobenen Daten sind im MAA-Dossier im Abschnitt 2.2 („Introduction“) anzuführen [22].

Obwohl es keine Vorgaben für die formale Darstellung eines RBA gibt, sollten die Antragsteller der Methodik der Guideline zur Anwendung des Risk-Based Approach nach Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG für ATMPs folgen und im MAA-Dossier einen präzisen Überblick über die Strategie und die Diskussion der Schlussfolgerungen des RBA geben [22]. Ein vollständig durchgeführter und im Rahmen der MAA eingereichter RBA kann als Grundlage für die Erstellung von Sicherheitsspezifikationen im Rahmen des Risiko-Management Plans (RMP) dienen [19,22].

Neben der Anwendung im Rahmen der Zulassung von ATMPs kann der RBA auch als Methode im Qualitätsrisikomanagement angewandt werden [24]. Obwohl in diesem Zusammenhang nicht definiert der Begriff „Risk-Based Approach“ genannt wird, entspricht die Methodik des „Risk assessment“ weitgehend jener des RBAs.

### **Aktuelle Bedeutung und zukünftiger Stellenwert des RBA**

Aufgrund der erhöhten Variabilität im Endprodukt sowie des meist unvollkommenen Wissens über die Wirksamkeit von in Entwicklung befindlichen ATMPs (Advanced Therapy Investigational Medicinal Products, ATIMPs) in den frühen Phasen klinischer Studien werden für Hersteller alternative und flexible Herangehensweisen zum Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes immer wichtiger, da die Anwendung konventioneller GMP-Standards während der Herstellung dieser Arzneimittel nur schwer umsetzbar ist. Abweichungen von arzneimittelrechtlichen Standards aufgrund der Charakteristika von ATMPs sind möglich, müssen aber risikobasiert begründet werden. Ein RBA ermöglicht eine risikobasierte Begründung von Abweichungen und kann für ATMPs und ATIMPs im klinischen, akademischen und industriellen Umfeld angewandt werden.

Die Europäische Kommission hat unter Einbeziehung unterschiedlichster Interessenseigner die Verwendung des RBA im Rahmen der Herstellung und Zulassung von ATMPs rechtlich festgelegt [14,22]. Zukünftig soll dem RBA eine noch gewichtigere regulatorische Bedeutung zukommen, um den Herstellern von ATMPs jene Flexibilität im Zulassungsprozess bieten zu können, die für die Zulassung dieser komplexen Produkte notwendig ist. Die verstärkte Verwendung des RBA in der Draft Guideline on GMP for ATMPs wurde bereits von unterschiedlichen Interessenseignern befürwortet [25] und zukünftig ist mit einer häufigeren Verwendung des RBA im Rahmen der Zulassung und Entwicklung von ATMPs zu rechnen.

## Zielsetzungen und Hypothesen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die aktuelle Bedeutung sowie die Bekanntheit des RBA im klinisch-akademischen Umfeld in der D-A-CH Region erhoben werden. Um genauere Kenntnisse über die Verwendung des RBA bei der Zulassung und Entwicklung von ATMPs zu erhalten, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen und Zielsetzungen berücksichtigt:

**Hypothese I.** Der Risk-Based Approach findet Anwendung im Rahmen der Produktentwicklung und Zulassung von ATMPs in klinisch-akademischen Herstellbetrieben.

*Zielsetzung:* Befragung unterschiedlicher klinisch-akademischer Herstellbetriebe der D-A-CH Region zur Erhebung der aktuellen Bedeutung des Risk-Based Approach im Rahmen der Produktion und Zulassung von ATMPs.

**Hypothese II.** Die Anwendung des Risk-Based Approach führt zu einer Steigerung der Produktsicherheit und -qualität, zu einem besseren Produktverständnis und zu einer schnelleren Produktentwicklung.

*Zielsetzung:* Ermittlung der Auswirkungen des Risk-Based Approach aufgrund der Angaben ATMP-herstellender Einrichtungen auf die Sicherheit und Qualität der Produkte sowie Einschätzung der Auswirkungen des RBA auf das Produktverständnis und die Produktentwicklungsdauer.

# Methoden

## Umfragedesign

### Auswahl der zu befragenden Einrichtungen

Die Auswahl der für die Befragung geeigneten Einrichtungen erfolgte durch Recherchen im Internet sowie durch persönliche Empfehlungen von Umfrageteilnehmern. Neben Einrichtungen mit klinisch-akademischem Hintergrund, welche nach öffentlich zugänglichen Behördeninformationen und eigenen Angaben zur Produktion von GMP-konformen Produkten zugelassen sind, wurden auch einige kleinere kommerzielle Unternehmen und Einrichtungen kontaktiert, welche die GMP-konforme Herstellung von ATMPs anbieten. In persönlicher elektronischer Korrespondenz mit den ausgewählten Einrichtungen wurden die zuständigen Personen ermittelt, welche nach Rücksprache zur Online-Befragung eingeladen wurden.

Jene Umfrageteilnehmer, welche ihren Zugang zur Befragung nicht binnen zehn Tagen nach Erhalt der Einladung aktivierten, wurden maximal zwei weitere Male per E-Mail kontaktiert und an die Teilnahme zur Befragung erinnert. Gaben die erinnerten Personen keine Rückmeldung, so wurde keine weitere Anfrage zur Teilnahme durchgeführt. Eine schematische Darstellung des Auswahl- sowie des Befragungsprozesses findet sich in Abbildung 1, eine Auflistung aller kontaktierten Einrichtungen und Unternehmen findet sich in Tabelle 3.

Insgesamt wurden 25 verschiedene Einrichtungen kontaktiert, von denen sich lediglich eine Einrichtung als global agierendes Unternehmen kategorisierte. Der Haupttätigkeitsbereich der übrigen Einrichtungen erstreckte sich auf die D-A-CH Region, wobei fünf österreichische Einrichtungen, zwei Einrichtungen aus der Schweiz und 16 Einrichtungen aus Deutschland kontaktiert wurden (Tabelle 3).

### Standardisierter Fragebogen

Zur Datenerhebung wurde mit Hilfe der plattformunabhängigen Software LimeSurvey<sup>1</sup> ein standardisierter Online-Fragebogen, bestehend aus 39 Fragen, erstellt, welcher unter der URL <http://survey.paulhoertnagl.at> von den zur Befragung eingeladenen Personen aufgerufen werden konnte.

---

<sup>1</sup> LimeSurvey GmbH, GNU General Public License, Version 2.57.1+161205;  
<https://www.limesurvey.org/de/>

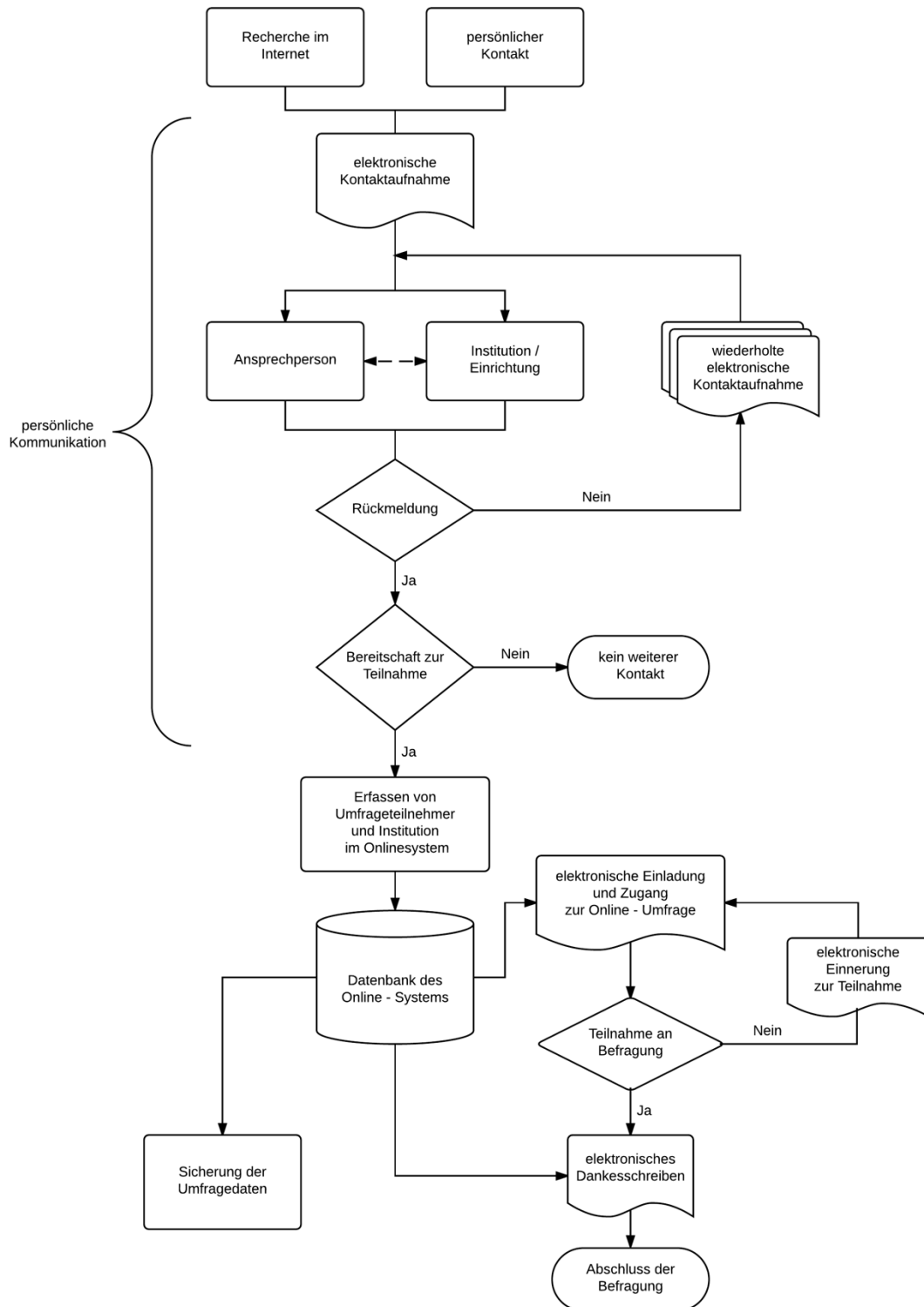
*Tabelle 3: Auflistung der kontaktierten Einrichtungen. Die Auswahl wurde auf die D-A-CH Region beschränkt und erfolgte durch Recherchen im Internet sowie durch persönliche Empfehlungen (Auflistung in alphabetischer Reihenfolge).*

| <i>Name der Einrichtung</i>   | <i>Region</i> | <i>Art</i> |
|---|---------------|------------|
| Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, LKH und Universitätsklinikum Graz                     | AT            | a-k        |
| Celgene International GmbH  | G             | pU         |
| Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (dkfz)  | DE            | a-k        |
| DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen GmbH  | DE            | NGO        |
| Fondazione per l'Istituto di Ricerca in Biomedicina Bellinzona, CH                                  | CH            | a-k        |
| Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT), Universitätsklinikum Bonn    | DE            | a-k        |
| Institut für Gewebe und Organrekonstruktion (IGOR) GmbH, Wels                                       | AT            | SME        |
| Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Universitätsklinikum Ulm               | DE            | a-k        |
| Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie GmbH IKTZ Heidelberg                    | DE            | a-k        |
| Institut für Transfusionsmedizin Dresden, DRK-Blutspendedienst Nord-Ost                             | DE            | a-k        |
| Institut für Transfusionsmedizin Mannheim, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen          | DE            | a-k        |
| Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Universitätsklinikum Frankfurt               | DE            | a-k        |
| Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika (ITZ), Universitätsklinikum Düsseldorf | DE            | a-k        |
| Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF), Universitätsklinikum Erlangen            | DE            | a-k        |
| Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen  | DE            | a-k        |
| Klinikum rechts der Isar, TU München  | DE            | a-k        |
| LMU Klinikum München  | DE            | a-k        |
| Rheinische Friedrich-Wilhelms - Universität Bonn  | DE            | a-k        |
| Spinal Cord Injury and Tissue Regeneration Center Salzburg (SCI-TReCS)                              | AT            | a-k        |
| St. Anna Kinderspital, Wien   | AT            | a-k        |
| Tissue Engineering & Regenerative Medicine, Universitätsklinikum Würzburg                           | DE            | a-k        |
| Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Wien  | AT            | a-k        |
| Universitätsklinikum Erlangen, Augenklinik  | DE            | a-k        |
| Wyss Zurich Translational Center  | CH            | SME        |
| Zentralinstitut für Bluttransfusion und Immunologische Abteilung, Tirol Kliniken GmbH               | AT            | a-k        |

*Abkürzungen: AT ... Österreich; CH ... Schweiz; DE ... Deutschland; G ... global tätige Einrichtung; a-k ... akademisch-klinische Einrichtung; SME ... small and medium-sized enterprise; pU ... pharmazeutisches Unternehmen; NGO ... Non-Governmental Organisation.*



Abbildung 1: schematische Darstellung des Auswahl- und Befragungsprozesses der ausgewählten Einrichtungen.



Zugang zum Fragebogen war nur auf kontrollierte Art und Weise über einen individualisierten, elektronisch zugestellten Link oder durch Eingabe eines fünfundzwanzigstelligen, alphanumerischen Zugangsschlüssels möglich. Beides, individualisierter Link sowie alphanumerischer Zugangsschlüssel wurden von der Umfragesoftware LimeSurvey automatisch generiert und den Teilnehmern in der elektronischen Einladung zur Teilnahme an der Umfrage zugestellt.

Der Online-Fragebogen bestand aus fünf thematischen Abschnitten und beinhaltete 39 Fragen, welche in 25 Hauptfragen und 14 Unterfragen unterteilt waren (Tabelle 4). Entsprechend den jeweiligen Antworten der Umfrageteilnehmer auf die Hauptfragen wurden von der Umfragesoftware automatisch die den Hauptfragen zugeordneten Unterfragen aufgerufen. Die vollständige Auflistung aller Haupt- und Unterfragen sowie die zugrundeliegende Logik der Befragung findet sich in Anhang A.

*Tabelle 4: Auflistung der thematischen Abschnitte, der Anzahl an Haupt- und Unterfragen sowie der Abkürzungen der Hauptfragen des Online-Fragebogens „GMP(4)ATMPs“.*

| <i>Abschnitt des Fragebogens</i>     | <i>Anzahl Hauptfragen</i> | <i>Abkürzungen Hauptfragen</i> | <i>Anzahl Unterfragen</i> |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Allgemeines und Kontaktinformationen | 2                         | ALLG01, ALLG02                 | 0                         |
| Facility                             | 2                         | GMP01, GMP02                   | 0                         |
| Produkte                             | 9                         | PROD01 – PROD09                | 9                         |
| Risikobeurteilung und -management    | 7                         | RISK01 – RISK07                | 2                         |
| Feedback                             | 5                         | FEED01 – FEED05                | 3                         |

## Diagramme und Abbildungen

Diagramme und Abbildungen wurden mit Hilfe der Software DataGraph<sup>2</sup> erstellt, schematische Abbildungen mit Hilfe der Software Lucidchart<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> DataGraph, v4.2.1 Visual Data Tools<sup>©</sup> Inc.; <http://www.visualdatatools.com>

<sup>3</sup> Lucidchart, Lucidsoftware<sup>©</sup> Salt Lake City, Utha, USA; <https://www.lucidchart.com>

## Ergebnisse

### Rücklauf der Online-Befragung

Von den insgesamt 25 kontaktierten Einrichtungen haben 17 Einrichtungen auf die elektronische Anfrage geantwortet (68%), acht Einrichtungen gaben keine Rückmeldung ab (32%) (Tabelle 5). Unter den Rückmeldungen gab es drei Absagen zur Teilnahme an der Befragung, zwei der Absagen waren auf einer nicht-stattfindenden Entwicklung oder Herstellung von ATMPs begründet. Vierzehn rückmeldende Einrichtungen erhielten einen elektronischen Zugang zum Online-Fragebogen und alle rückmeldenden Einrichtungen beendeten die Befragung vollständig, wodurch eine Rücklaufquote von 56% erreicht wurde (Tabelle 5).

*Tabelle 5: Reaktionen der elektronisch kontaktierten Einrichtungen zur Teilnahme an der Online-Befragung „GMP(4)ATMPs“. Nicht-rückmeldende Einrichtungen wurden maximal drei weitere Male elektronisch zur Teilnahme an der Befragung eingeladen.*

|                            | Anzahl<br>(n) | Prozent<br>(%) |
|----------------------------|---------------|----------------|
| kontaktierte Einrichtungen | 25            | 100            |
| keine Rückmeldung          | 8             | 32             |
| Rückmeldung                | 17            | 68             |
| vollständige Teilnahme     | 14            | 56             |
| Absage zur Teilnahme       | 3             | 12             |

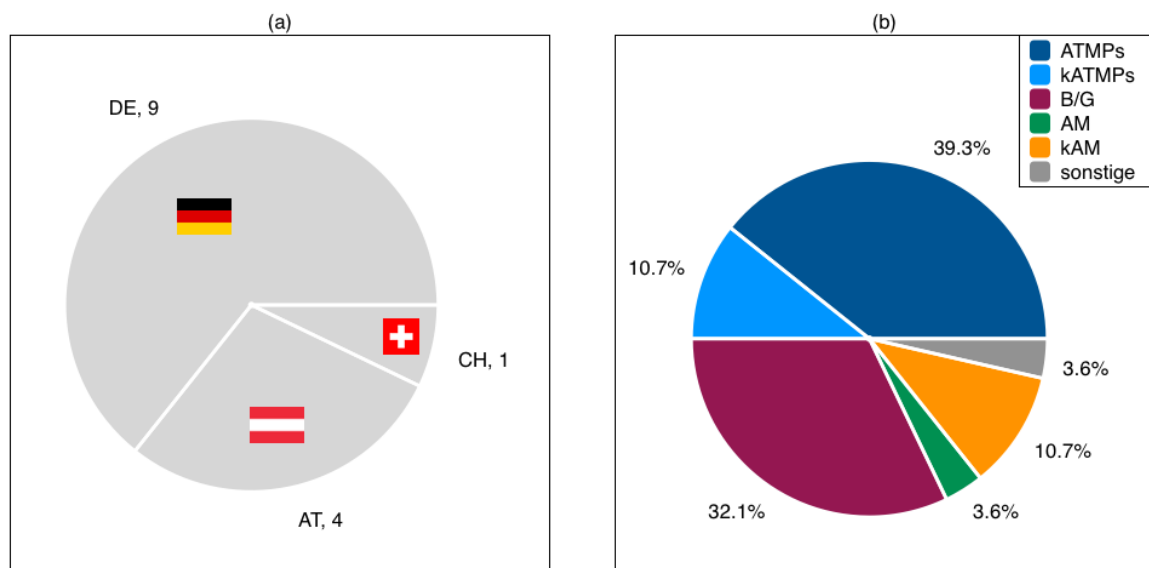
### Antworten aus dem Fragebogen

Für die Auswertung der Befragung wurden ausschließlich die vollständig beantworteten Befragungen herangezogen (n = 14) (Tabelle 5).

#### Facility

Die nationale Verteilung der an der Befragung teilnehmenden Einrichtungen ist in Abbildung 2 (a) aufgelistet (Frage GMP02). Der Großteil der teilnehmenden Einrichtungen (n = 9; 64.3%) stammte aus Deutschland, vier teilnehmende Einrichtungen kamen aus Österreich (28.6%) und eine Einrichtung kam aus der Schweiz (7.1%). Zwei der teilnehmenden Einrichtungen stufen sich als NGO oder nicht kommerzielle Organisation ein, die übrigen Teilnehmer kategorisierten sich als akademisch-klinische Institutionen (Frage GMP01).

Abbildung 2: (a) Nationale Verteilung der an der Befragung „GMP(4)ATMPs“ teilnehmenden Einrichtungen (Frage GMP02) (b) Kategorien an Produkten, mit welchen in den teilnehmenden Einrichtungen gearbeitet wird (Frage PROD01). ATMPs ... Advanced Therapy Medicinal Products; kATMPs ... kombinierte ATMPs; B/G ... Blut- und / oder Gewebeprodukte; AM ... Arzneimittel; kAM ... keine Arzneimittel; sonstige ... Biologica (extrazelluläre Vesikel).



## Produkte

Die Produktkategorien, mit welchen die befragten Einrichtungen arbeiten, sind in Abbildung 2 (b) angeführt (Frage *PROD01*). Bei der spezifischeren Kategorisierung der Produktkategorie „ATMP“ nannten die befragten Einrichtungen sCTMPs, TEMPs und GTMPs (Frage *PROD01a*), wobei einzelne Einrichtungen mehrere ATMPs unterschiedlicher Kategorie hergestellt haben. Obwohl der Großteil der Einrichtungen bereits Erfahrungen mit regulatorischen Anforderungen an ATMPs aufweist ( $n = 12$ , 85.7%; Frage *PROD02*), waren bisher lediglich vier Einrichtungen (28.6%) an der Marktzulassung von ATMPs beteiligt. Die Mehrheit der befragten Einrichtungen ( $n = 9$ ; 64,3%) nahm noch nie an einem ATMP-Zulassungsprozess teil (Frage *PROD03*).

Auf die Fragen nach den größten Herausforderungen beim Zulassungsprozess von ATMPs wurden die Finanzierung von klinischen Prüfungen, die spezifischen rechtlichen Grundlagen der Schweiz, die Prüfung bzw. der Nachweis der Qualität sowie der pharmakologischen Potenz, die Beschreibung und der Nachweis des molekularen Wirkmechanismus des Produktes, die Kosten-erstattung für das zugelassene ATMP durch die Krankenkassen, die miserable personelle Ausstattung der Abteilung sowie die mangelnde Unterstützung bzw. das Interesse durch weitere formal beteiligte Abteilungen wie beispielsweise QM, QA oder QC genannt (Zusatzfrage *PROD03a*).

Eine Einrichtung gibt an, dass sie beim Zulassungsprozess ihres ATMPs Unterstützung durch eine externe Biotechfirma gehabt hat (Zusatzfrage *PROD3b*).

71.4% der befragten Einrichtungen (n = 10) haben vor, zukünftig ATMPs zu entwickeln und diese zur Marktreife zu bringen (Frage *PROD04*). Die Mehrheit der Einrichtungen plant, ihre Produkte für die nationale bzw. lokale Verwendung im Rahmen von Sondergenehmigungen, beispielsweise der Hospital Exemption<sup>4</sup>, herzustellen (n = 8; 57.1%). Sieben der befragten Einrichtungen (50%) möchten ihre entwickelten Produkte für den europäischen Raum zulassen, drei Einrichtungen (21.4%) streben eine Zulassung für die USA und/oder den außereuropäischen Raum an und eine befragte Einrichtung möchte ihre Produkte global zulassen (7.1%) (Frage *PROD04a*).

Eine Zusammenfassung der Antworten zur Frage *PROD05* der Online-Befragung findet sich in Tabelle 6.

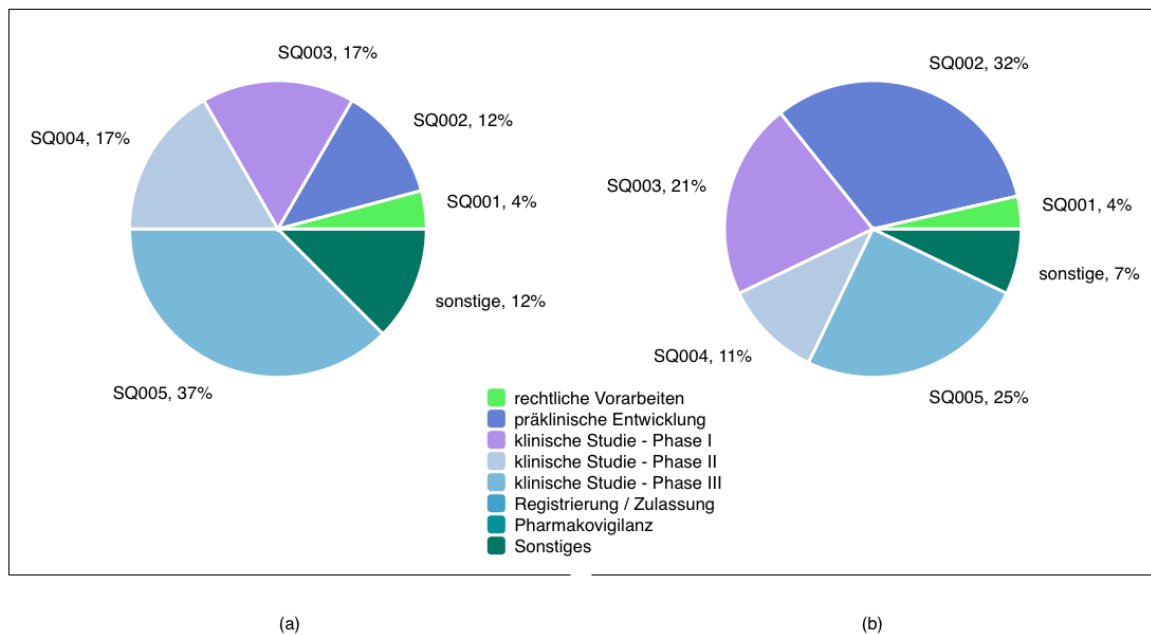
Tabelle 6: Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14) auf die Frage *PROD05* zu den in der Einrichtung hergestellten ATMPs.

| Antwort-Code | Antwortmöglichkeiten Frage <i>PROD05</i>   | Ja           | Nein          | Unsicher     | keine Antwort |
|--------------|--|--------------|---------------|--------------|---------------|
| <i>SQ001</i> | ATMPs wurden im Rahmen einer Hospital Exemption hergestellt.                             | 4<br>(28.6%) | 10<br>(71.4%) | 0            | 0             |
| <i>SQ002</i> | ATMPs sollen zukünftig im Rahmen einer Hospital Exemption hergestellt werden.            | 7<br>(50%)   | 2<br>(14.3%)  | 5<br>(35.7%) | 0             |
| <i>SQ003</i> | ATMPs wurden im Rahmen von Heilversuchen (Named Patient Use) angewandt.                  | 4<br>(28.6%) | 9<br>(64.3%)  | 1<br>(7.1%)  | 0             |
| <i>SQ004</i> | ATMPs sollen zukünftig im Rahmen von Heilversuchen (Named Patient Use) angewandt werden. | 4<br>(28.6%) | 5<br>(35.7%)  | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)   |
| <i>SQ005</i> | ATMPs wurden im Rahmen eines „Compassionate Use“ - Programms angewandt.                  | 2<br>(14.3%) | 9<br>(64.3%)  | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%)  |
| <i>SQ006</i> | ATMPs sollen zukünftig im Rahmen eines „Compassionate Use“ - Programms angewandt werden. | 2<br>(14.3%) | 7<br>(50%)    | 3<br>(21.4%) | 2<br>(14.3%)  |

In Abbildung 3 sind die Einschätzungen der teilnehmenden Einrichtungen hinsichtlich der kosten- und personalintensivsten Teile des Produktentwicklungsprozesses zusammengefasst (Frage *PROD06* und *PROD07*).

<sup>4</sup> **Hospital Exemption:** individuell verschriebene und nicht routinemäßig hergestellte ATMPs, die unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes in einer Einrichtung der Krankenversorgung angewandt werden, unterliegen nicht der zentralen Zulassung, sondern werden mit spezifischen Vorgaben (VO Nr. 1394/2007 Art. 28.2 [7]) einer nationalen Regelung unterstellt.

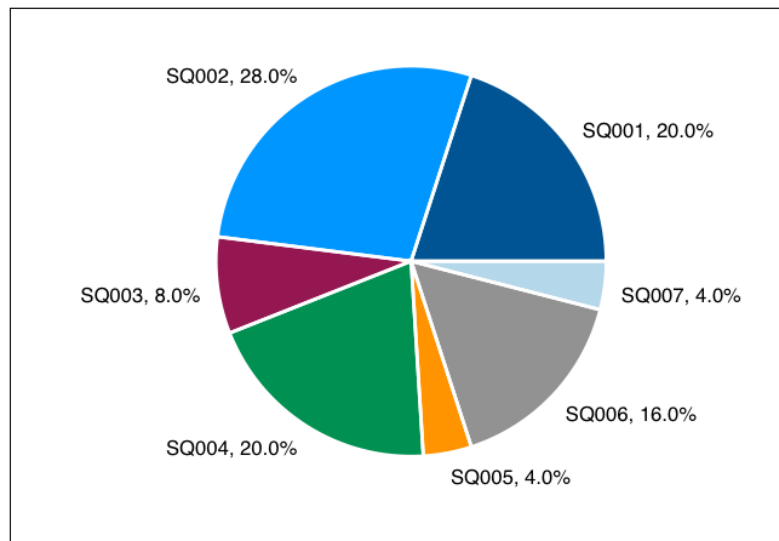
Abbildung 3: Einschätzungen der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14) zu den kosten- (a) bzw. personalintensivsten Teilen (b) des Produktentwicklungsprozesses (Fragen PROD06 und PROD07).



Bei der Mehrheit der befragten Einrichtungen (n = 7; 50%) haben sich im Laufe der Produktentwicklung Änderungen im Herstellprozess ergeben, bei fünf der befragten Einrichtungen (35.7%) war dies nicht der Fall, zwei Einrichtungen (14.3%) haben sich einer Antwort enthalten (Frage *PROD08*). Als Beispiele für einen geänderten Herstellprozess wurden das Upscaling- und die Automation von Prozessschritten, die Einführung einer Kryokonservierung, Änderungen bei der Zellkultivierung und der Zellseparation sowie geänderte Qualitätskontrollen genannt. Auch wurde der Austausch tierischer Nährmedien mit Medien humanen Ursprungs oder definierter chemischer Zusammensetzung genannt (Zusatzfrage *PROD8a*).

Abbildung 4 zeigt Methoden der Toxizitätsbestimmung, welche von den befragten Einrichtungen für ihre jeweiligen Produkte angewandt wurden (Frage *PROD09*).

Abbildung 4: verwendete Methoden zur Toxizitätsbestimmung von Produkten in den befragten Einrichtungen (Frage PROD09). SQ001 ... in-vivo Testung (Tiermodell); SQ002 ... in-vivo und in-vitro Testung; SQ003 ... in-vitro Testung; SQ004 ... nur im Rahmen von klinischen Studien bestimmbar; SQ005 ... keine Toxizitätsbestimmung möglich; SQ006 ... Testung ergibt sich durch Anwendung des Risk-Based Approach; SQ007 ... Sonstiges.



### Risikobeurteilung und -management

Der Mehrheit (n = 12; 85.7%) der befragten Einrichtungen war der Begriff „Risk-Based Approach“ bekannt, lediglich zwei der Befragten kannten den Begriff nicht (14.3%) (Frage RISK01). Die Ergebnisse der Zusatzfrage RISK01a sind in Tabelle 7 dargestellt.

Auf die Frage, ob der RBA für die Charakterisierung von neuartigen AM in der Einrichtung bereits angewandt wurde, antworteten neun Einrichtungen mit Ja (64.3%) und drei Einrichtungen mit Nein (21.4%) (Frage Risk02). Als Beispiele für die Anwendung des RBA wurden neben Produktionsprozessen wie Zytapherese, Rekonstitution, Herstellung und Bearbeitung von Blutprodukten sowie Herstellung und Qualitätskontrolle von mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und gentechnisch veränderten ATMPs auch organisatorische Prozesse wie Transport, Lagerung und Änderungskontrolle genannt (Frage Risk02a).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen zur Frage RISK01 (Anzahl n = 12; zwei Teilnehmern wurde diese Frage aufgrund der Befragungslogik nicht angezeigt). Die Antworten 1 und 2 wurden als Zustimmung gewertet, die Antworten 4 und 5 als Ablehnung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der an der Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14).

RBA ... Risk-Based Approach; 1 ... stimme ich vollkommen zu; 2 ... stimme ich eher zu; 3 ... weder zustimmend noch ablehnend; 4 ... lehne ich eher ab; 5 ... lehne ich vollkommen ab.

| Antwort-Code | Antwortmöglichkeiten Frage RISK01   | Zustimmung   |              | Neutral      | Ablehnung    |              | keine Antwort |
|--------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|              |   | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            |               |
| SQ001        | Ich habe den Begriff RBA im Rahmen dieser Umfrage zum ersten Mal gehört.  | 0            | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 0            | 9<br>(64.3%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ002        | Ich habe bisher noch keine Informationen zum RBA erhalten.  | 0            | 0            | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 9<br>(64.3%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ003        | Informationen über neue Vorschriften und gesetzliche Änderungen betreffend unserer Produkte erhalten wir spät.            | 0            | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%) | 5<br>(35.7%) | 3<br>(21.4%)  |
| SQ004        | Wir würden uns mehr Informationen von Seiten der Behörden zu gesetzlichen Neuerungen wünschen.                            | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%) | 2<br>(14.3%) | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ005        | Wir informieren uns dann über gesetzliche Vorgaben, wenn wir diese für unsere Produkte benötigen.                         | 7<br>(50%)   | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)  | 0            | 1<br>(7.1%)  | 0             |
| SQ006        | Serviceeinrichtungen kümmern sich für uns um gesetzliche Angelegenheiten (z.B. Studientcenter, Rechtsabteilung, ... etc.) | 2<br>(14.3%) | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ007        | Unsere Einrichtung arbeitet eng mit der zuständigen Behörde zusammen (z.B. während der Produktentwicklung, ... etc.)      | 6<br>(42.9%) | 3<br>(21.4%) | 0            | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)   |
| SQ008        | Unsere Einrichtung nimmt zusätzliche Beratungsleistung der zuständigen Behörde in Anspruch.                               | 6<br>(42.9%) | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 2<br>(14.3%) | 0            | 0             |
| SQ009        | Wir verwenden unsere Produkte nur innerhalb unserer Einrichtung (keine Arzneimittel-Zulassung wird angestrebt).           | 2<br>(14.3%) | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 2<br>(14.3%)  |

Die Antworten der Umfrageteilnehmer zur Frage RISK03 sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Auf die Frage, ob von der Einrichtung bei der Entwicklung von Produkten Risikobewertungen oder -analysen angewandt werden, antworteten elf der befragten Einrichtungen mit Ja (78.6%) und drei Einrichtungen mit Nein (21.4%) (Frage RISK04).



*Tabelle 8: Zusammenfassung der Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen zur Frage RISK03 (Anzahl n = 12; zwei Teilnehmern wurde diese Frage aufgrund der Befragungslogik nicht angezeigt). Die Antworten 1 und 2 wurden als Zustimmung gewertet, die Antworten 4 und 5 als Ablehnung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der an der Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14).*

*RBA ... Risk-Based Approach; 1 ... stimme ich vollkommen zu; 2 ... stimme ich eher zu; 3 ... weder zustimmend noch ablehnend; 4 ... lehne ich eher ab; 5 ... lehne ich vollkommen ab.*

| Antwort-Code | Antwortmöglichkeiten Frage RISK03   | Zustimmung   |              | Neutral      | Ablehnung    |              | keine Antwort |
|--------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|              |   | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            |               |
| SQ001        | Mit dem RBA sollte möglichst früh in der Entwicklungsphase des Produktes begonnen werden. | 8<br>(57.1%) | 2<br>(14.3%) | 2<br>(14.3%) | 0            | 0            | 0             |
| SQ002        | Der RBA verlangt kontinuierliches Sammeln von Risiken des Produktes.                      | 6<br>(42.9%) | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)  | 0            | 1<br>(7.1%)  | 0             |
| SQ003        | Der RBA erhöht die Qualität des Produktes.  | 4<br>(28.6%) | 2<br>(14.3%) | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 0             |
| SQ004        | Der RBA verringert die Sicherheit des Produktes.  | 0            | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%) | 0            | 8<br>(57.1%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ005        | Der RBA kann die Durchführung von Tierversuchen nicht ersetzen.                           | 2<br>(14.3%) | 3<br>(21.4%) | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)   |
| SQ006        | Der RBA bestimmt den Umfang an notwendigen Daten für die Marktzulassung.                  | 2<br>(14.3%) | 2<br>(14.3%) | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)  | 0            | 3<br>(21.4%)  |
| SQ007        | Die Durchführung eines RBA ist mit hohen Kosten verbunden.                                | 0            | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%) | 8<br>(57.1%) | 0            | 1<br>(7.1%)   |
| SQ008        | Der RBA ist Teil des risikobasierten Qualitätsmanagements.                                | 7<br>(50%)   | 3<br>(21.4%) | 1<br>(7.1%)  | 0            | 0            | 1<br>(7.1%)   |
| SQ009        | Der RBA endet nach Zulassung des Produktes.   | 0            | 1<br>(7.1%)  | 2<br>(14.3%) | 3<br>(21.4%) | 5<br>(35.7%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ010        | Der RBA kann für die nicht-klinische Entwicklung eines Arzneimittels verwendet werden.    | 3<br>(21.4%) | 2<br>(14.3%) | 1<br>(7.1%)  | 0            | 3<br>(21.4%) | 3<br>(21.4%)  |
| SQ011        | Abweichungen von Guidelines können durch einen RBA gerechtfertigt werden.                 | 1<br>(7.1%)  | 5<br>(35.7%) | 4<br>(28.6%) | 0            | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)   |
| SQ012        | Durch den RBA entstehen Profile von individuellen Risiken eines Produktes.                | 5<br>(35.7%) | 3<br>(21.4%) | 3<br>(21.4%) | 0            | 1<br>(7.1%)  | 0             |
| SQ013        | Der RBA bringt mehr Flexibilität im Zulassungsprozess von ATMPs.                          | 3<br>(21.4%) | 4<br>(28.6%) | 2<br>(14.3%) | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)   |

Eine Zusammenfassung der Antworten auf die Frage nach der Häufigkeit der Verwendung unterschiedlicher Methoden des Risikomanagements in den befragten Einrichtungen (Frage *RISK05*) findet sich in Tabelle 9.

*Tabelle 9: Angaben über die Verwendungshäufigkeit unterschiedlicher Methoden des Risikomanagements in den befragten Einrichtungen (Frage RISK05). (a) häufig: zusammengefasste Antworten der Kategorien „sehr häufig“ und „häufig“, (b) neutral: Antworten der Kategorie „weder häufig noch selten“, (c) selten: zusammengefasste Antworten der Kategorien „selten“ und „sehr selten“. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Antworten (n).*

*FMEA ... Failure Mode and Effects Analysis; HACCP ... Hazard Analysis and Critical Control Points; RBA ... Risk-Based Approach; FMECA ... Failure Mode, Effects and Criticality Analysis; FTA ... Fault Tree Analysis; ISHIKAWA ... Ischikawa- oder Fischgrätenmodell.*

| Risikomanagement -<br>Methode | Anzahl der<br>Antworten<br>(n) | Häufigkeit der Verwendung |                |               | keine<br>Antwort |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|---------------|------------------|
|                               |                                | (a)<br>häufig             | (b)<br>neutral | (c)<br>selten |                  |
| <i>FMEA</i>                   | 10                             | 80%                       | 10%            | 10%           | 4                |
| <i>HACCP</i>                  | 11                             | 36.4%                     | 18.2%          | 45.5%         | 3                |
| <i>RBA</i>                    | 9                              | 66.7%                     | 11.1%          | 22.2%         | 5                |
| <i>FMECA</i>                  | 10                             | 10%                       | 20%            | 70%           | 4                |
| <i>FTA</i>                    | 10                             | 0%                        | 20%            | 80%           | 4                |
| <i>ISHIKAWA</i>               | 10                             | 20%                       | 30%            | 50%           | 4                |

Nach der Wahrscheinlichkeit des Auftretens unterschiedlicher Risiken der hergestellten Produkte wurde in Frage *RISK06* gefragt. Die Angaben der befragten Einrichtungen sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

*Tabelle 10: Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens unterschiedlicher Risiken der in den befragten Einrichtungen hergestellten Produkte (Frage RISK06). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der teilnehmenden Einrichtungen (n = 14).*

| Antwort-Code | Risiko   | Auftrittswahrscheinlichkeit |              |              |              |              | keine Antwort |
|--------------|--|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|              |  | sehr hoch                   | hoch         | mittel       | gering       | sehr gering  |               |
| SQ001        | unerwünschte Immunogenität   | 1<br>(7.1%)                 | 4<br>(28.6%) | 5<br>(35.7%) | 2<br>(14.3%) | 2<br>(14.3%) | 0             |
| SQ002        | Übertragung von Krankheiten  | 1<br>(7.1%)                 | 2<br>(14.3%) | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 6<br>(42.9%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ003        | Tumorbildung   | 2<br>(14.3%)                | 0            | 3<br>(21.4%) | 3<br>(21.4%) | 5<br>(35.7%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ004        | Behandlungsmisserfolg  | 1<br>(7.1%)                 | 6<br>(42.9%) | 4<br>(28.6%) | 0            | 0            | 3<br>(21.4%)  |
| SQ005        | unerwünschte Gewebsbildung   | 2<br>(14.3%)                | 0            | 4<br>(28.6%) | 3<br>(21.4%) | 4<br>(28.6%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ006        | unbeabsichtigter Gentransfer in die Keimbahn                           | 1<br>(7.1%)                 | 0            | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 7<br>(50%)   | 2<br>(14.3%)  |
| SQ007        | Toxizität aufgrund von Produkt-Degradation                             | 1<br>(7.1%)                 | 0            | 1<br>(7.1%)  | 4<br>(28.6%) | 7<br>(50%)   | 1<br>(7.1%)   |
| SQ008        | Toxizität aufgrund von Produkt-Auswaschung                             | 0                           | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 8<br>(57.1%) | 1<br>(7.1%)   |
| SQ009        | Toxizität aufgrund von unbeabsichtigter Beendigung der Zell-Homöostase | 1<br>(7.1%)                 | 1<br>(7.1%)  | 1<br>(7.1%)  | 4<br>(28.6%) | 5<br>(35.7%) | 2<br>(14.3%)  |
| SQ010        | Toxizität aufgrund unerwünschtem Targeting von Zellen oder Geweben     | 1<br>(7.1%)                 | 2<br>(14.3%) | 4<br>(28.6%) | 2<br>(14.3%) | 3<br>(21.4%) | 2<br>(14.3%)  |
| SQ011        | Toxizität aufgrund unregulierter therapeutischer Gen-expression        | 2<br>(14.3%)                | 0            | 1<br>(7.1%)  | 3<br>(21.4%) | 6<br>(42.9%) | 2<br>(14.3%)  |
| SQ012        | Toxizität aufgrund von Verunreinigungen des Produktionsprozesses       | 1<br>(7.1%)                 | 1<br>(7.1%)  | 4<br>(28.6%) | 2<br>(14.3%) | 5<br>(35.7%) | 1<br>(7.1%)   |

## Diskussion

### Status quo der Entwicklung und Herstellung europäischer ATMPs

Das CAT der EMA berichtet in seinem Report vom März 2017, dass im Jahr 2016 eine MAA für ein ATMP eingereicht und zwei MAAs genehmigt wurden. Seit dem Jahre 2009 wurden insgesamt fünfzehn Anträge auf Zulassung für ATMPs eingereicht, wovon bisher neun Anträge genehmigt wurden [26]. Obwohl gegenwärtig die Anzahl der sich auf dem europäischen Markt befindlichen ATMPs gering ist, hat sich die Zahl der Scientific advice-Verfahren für ATMPs des CAT seit 2009 nahezu verdreifacht [26]. Die Entwicklung und Herstellung von ATMPs gilt somit aktuell als stark wachsender Sektor, der jedoch aus regulatorischer Sicht sehr hohe Anforderungen an die ATMP-entwickelten Einrichtungen aufweist. Zum einen, da die gültigen regulatorischen Standards für die GMP-konforme Herstellung nur bedingt bei Gen- oder zellbasierten Arzneimitteln anwendbar sind. Zum anderen, da ATMP-entwickelnde und herstellende Einrichtungen nahezu ausschließlich SMEs, Universitäten, Krankenhäuser oder NGOs sind, denen es neben finanziellen und personellen Mitteln oftmals auch an regulatorischer Erfahrung mangelt [13,27,28].

Trotz dieser hohen Anforderungen planen 71.4 % der im Rahmen dieser Arbeit befragten Einrichtungen der D-A-CH Region, welche sich nach eigenen Angaben als klinisch-akademische Einrichtung oder NGO kategorisieren, ATMPs zu entwickeln und diese zur Zulassung zu bringen (Frage: *GMP01*, Abbildung 2).

In der Vergangenheit wurden von klinisch-akademischen Einrichtungen häufig an Stelle eines zentralen Zulassungsverfahrens für einen EU-weiten Einsatz von ATMPs nicht-routinemäßige Herstellgenehmigungen im Rahmen einer „Hospital Exemption“ oder eines „Named Patient Use“ beantragt. Durch eine nationale arzneimittelrechtliche Genehmigung ist eine Anwendung nichtzugelassener, in Entwicklung befindlicher ATMPs (ATIMPs) innerhalb einer Einrichtung zur Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes für definierte Patientengruppen möglich [8,29]. Durch das Bestreben der EMA, den europäischen Markt für ATMPs zu harmonisieren und die Sicherheit für Patienten durch eine Standardisierung der Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von ATMPs zu erhöhen, soll mit dem Inkrafttreten einer Guideline on GMP for ATMPs [14] die Anforderungen an die Herstellung von ATMPs vereinheitlicht und somit die Entwicklung mit Hinblick auf eine zentrale europäische Zulassung gefördert werden.

Die geringe Anzahl der auf dem europäischen Markt befindlichen ATMPs sowie die niedrige Anzahl an eingereichten MAAs für eine zentrale europäische Zulassung bei der EMA deuten darauf hin, dass ATMP-herstellende Einrichtungen, sofern zulässig, nationale Sondergenehmigungsverfahren einem aufwendigeren zentralen Zulassungsverfahren vorziehen. Auch zirka die Hälfte der befragten Einrichtungen planen, ihre zukünftigen ATMPs im Rahmen einer „Hospital Exemption“ herzustellen und deren Verwendung nur national arzneimittelrechtlich genehmigen zu lassen (Frage: *PROD04a*; Tabelle 6).

Nachdem viele ATMPs zur Behandlung seltener Krankheiten (Orphan Diseases) entwickelt werden, deren medizinische Notwendigkeit für nur geringe Patientenzahlen besteht, stellt auch die für eine zentrale Zulassung verpflichtende Durchführung klinischer Studien große Schwierigkeiten für die ATMP-herstellenden Einrichtungen dar. Einerseits ist die Durchführung klinischer Studien sehr personal- und zeitaufwändig (vgl. Abbildung 3, Fragen *PROD06* und *PROD07*), andererseits sind die für klinische Studien geforderten Patientenkollektive für Orphan Diseases nur schwer zu erreichen [30]. Zusätzlich ergeben sich durch den Charakter der innovativen therapeutischen Methoden unterschiedliche wissenschaftliche Herausforderungen, welche die Entwicklung von ATMPs unter Einhaltung der gültigen GMP-Standards für niedermolekulare medizinische Produkte (z.B. für GTMPs) schwierig gestalten [30,31].

Im Zusammenhang einer europäischen Harmonisierung regulatorischer Vorgaben sollten auch für Sondergenehmigungsverfahren europäische Vorgaben festgelegt werden. Insbesondere sollte definiert werden, ab wann ein routinemäßiger Einsatz von ATMPs vorliegt. Die Ausnahmeregelung der Herstellung im Rahmen der „Hospital Exemption“ nach Art. 28 der Verordnung (EU) 1394/2007 [7] sollte nicht standardmäßig als Möglichkeit zur Umgehung einer zentralen Zulassung eingesetzt werden können.

Um ATMPs und ATIMPs den betroffenen Patienten zukünftig schneller bereitstellen zu können, sucht die EMA in direktem Dialog mit wichtigen Stakeholdern nach Verbesserungs- und Unterstützungsmöglichkeiten. Eine wichtige Forderung ATMP-herstellender Einrichtungen ist eine höhere behördliche Flexibilität während der frühen Entwicklungsphasen von ATMPs, insbesondere für zellbasierte low-risk Produkte ohne substantielle Manipulation, die regulatorisch im Grenzbereich zwischen Transplantat und ATMP angesiedelt sind [32]. Auch die Förderung innovativer Produktionsmethoden und -modelle, wie beispielsweise patientennahe Herstellung, die Produktion in geschlossenen Systemen und die Möglichkeit einer dezentralisierten Herstellung würden für ATMP-Hersteller den Forschungs- und Entwicklungsprozess erleichtern [32]. Die Hälfte der in dieser Untersuchung befragten Einrichtungen gab an, dass es im Lauf ihrer ATMP-

Entwicklung zu bedeutsamen Änderungen im Herstellprozess kam (Frage *PROD08*). Eine höhere behördliche Flexibilität wäre somit nicht nur für Produktionsmethoden und -modelle, sondern auch für den aufgrund des biologischen Ausgangsmaterials oftmals dynamischen Entwicklungsprozess von ATMPs sinnvoll.

Hinsichtlich regulatorischer Prozesse sollte die EMA eine Harmonisierung der für eine MAA notwendigen Dokumente, der Qualitäts- und Wirksamkeitsprüfungen sowie der Anforderungen der globalen Zulassung herbeiführen. Denn nicht nur innerhalb der einzelnen Mitgliedsstaaten der europäischen Union, sondern auch in den Vereinbarungen mit Drittstaaten, wie USA und Japan, besteht aus Sicht ATMP-herstellender Betriebe Harmonisierungsbedarf [32]. Die Mehrheit der in dieser Untersuchung befragten ATMP-herstellenden Einrichtungen (64.3%) gibt an, dass im Rahmen der Produktentwicklung eine enge Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden erfolgte und dass zusätzliche Beratungsleistungen der zuständigen Behörden in Anspruch genommen wurden (Tabelle 7). Ungeklärt bleibt, ob diese Beratungsleistungen von nationalen oder europäischen Behörden, beispielsweise in Form eines „Scientific Advice“, erfolgt sind.

Als Maßnahme der EMA zur Erhöhung der Flexibilität bei der Entwicklung und Herstellung von ATMPs erhält der RBA in der Draft Guideline on GMP for ATMP [14] einen größeren Stellenwert. Durch eine risikobasierte Herangehensweise sollen ATMP-herstellende Einrichtungen Änderungen und Anpassungen im ATMP-Entwicklungs- und Herstellungsprozess identifizieren und selbst beurteilen können.

### **Aktuelle Bedeutung des RBA für klinisch-akademische Einrichtungen**

Bedingt durch regulatorische Anforderungen [6,24,33–35] sind pharmazeutische Herstellungsbetriebe zur Umsetzung eines Risikomanagement-Systems verpflichtet. Auch die befragten Einrichtungen sind mit unterschiedlichen Risikomanagement-Methoden vertraut und wenden diese routinemäßig an (Frage *RISK04*, Tabelle 9). Der RBA wird dabei sowohl im Rahmen des Qualitätsmanagements als auch bei zulassungsrelevanten Fragestellungen eingesetzt. Kooijman et al. untersuchte 2013 die Verwendung des RBA in pharmazeutischen Unternehmen bei Toxizitätsprüfungen in der nicht-klinischen Entwicklung von ATMPs und zeigte, dass der RBA in diesem Bereich Anwendung findet [36].

Auch der Mehrheit der in dieser Untersuchung befragten Einrichtungen ist der RBA bekannt (85.7%; Frage *RISK01*) und über die Hälfte der befragten Einrichtungen wenden diesen auch an (64.3%; Frage *RISK02*), wobei der RBA von den befragten Einrichtungen nicht ausschließlich

für zulassungsrelevante Fragestellungen der ATMP-Entwicklung eingesetzt wird (Zusatzfrage *RISK02a*).

Aus regulatorischer Sicht sollte der RBA jedoch verstärkt bei zulassungsrelevanten Fragestellungen eingesetzt werden, um im Rahmen der MAA Produktrisiken identifizieren und technische Abweichungen begründen zu können [14,22]. Die im Rahmen dieser Untersuchung befragten klinisch-akademischen Einrichtungen sind nach eigenen Angaben mit der Methodik des RBA vertraut und wissen auch über die Anwendung des RBA bei zulassungsrelevanten Fragestellungen von ATMPs Bescheid (Tabelle 8). Die Mehrheit der befragten Einrichtungen (57.1%) sieht den RBA als eine mit niedrigen Kosten verbundene Methode (Frage *RISK03*; Tabelle 8), was sich als besonders vorteilhaft für klinisch-akademische Einrichtungen erweist.

Obwohl für die befragten Einrichtungen der RBA zu den drei am Häufigsten verwendeten Methoden des Risikomanagements gehört (Tabelle 9), können aus den erhobenen Daten keine genaueren Rückschlüsse auf die Einsatzbereiche des RBA gezogen werden. Die Angaben der befragten Einrichtungen zu Frage *RISK06* lassen aber darauf schließen, dass der RBA im klinisch-akademischen Bereich zur Risikoidentifikation und Toxizitätscharakterisierung verwendet wird (Tabelle 10), wie dies die Guideline der EMA zur Verwendung des RBA gemäß Annex I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EC für ATMPs vorsieht [22].

Die in der vorliegenden Untersuchung zu prüfende Hypothese I kann durch die Angaben der befragten Einrichtungen der D-A-CH Region bestätigt werden. Klinisch-akademische Einrichtungen kennen und verwenden den RBA im Rahmen der Produktentwicklung und -herstellung. Es ist anzunehmen, dass der RBA für diese Einrichtungen zukünftig eine noch stärkere Bedeutung bei regulatorischen Fragestellungen erhalten wird.

### **Auswirkungen des RBA auf die Produktsicherheit und -qualität**

Bedingt durch die zugrundeliegende Methodik des RBA sowie dem Risikoprofil eines ATMPs, welches bei Anwendung eines RBA erstellt wird, ergibt sich eine umfangreiche, qualitative Charakterisierung möglicher Produktrisiken. Obwohl eine Risikocharakterisierung zu einer subjektiven Erhöhung der Produktsicherheit und -qualität beiträgt, ist ein quantitativer Nachweis der Steigerung von Produktsicherheit und -qualität durch die Anwendung des RBA nur schwer möglich. Einerseits, da die Anzahl der bis dato durch die EMA zugelassenen ATMPs noch sehr gering ist [26] und somit vermutlich auch nur wenige RBAs im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die zuständigen europäischen Behörden bewertet wurden. Andererseits, da Einrichtungen sehr wohl während der nicht-klinischen Entwicklung ihrer Produkte RBAs durchführen kön-

nen, diese jedoch beispielsweise aufgrund von Änderungen im Herstellprozess während der der Produktentwicklung nicht Inhalt einer MAA sein können. Kooijman *et al.* [36] haben darauf hingewiesen, dass Produktentwicklungspläne, welche die Durchführung eines RBAs vorsehen und im Rahmen einer Scientific Advice-Anfrage bei der EMA eingebracht werden, im Laufe der ATMP-Entwicklung abgeändert oder sogar wesentlich neu gestaltet werden können bzw. müssen. Nur eine Analyse des im Rahmen der MAA eingereichten CTDs ermöglicht eine genaue Feststellung, ob im Zulassungsverfahren ein RBA durchgeführt wurde oder nicht. Dies wurde im Rahmen dieser Studie nicht erhoben.

Die Antworten SQ001, SQ002, SQ003 und SQ012 der befragten Einrichtungen auf die Frage *RISK03* (Tabelle 8) zeigen, dass ein RBA zu einem erhöhten Produkt- und Prozessverständnis beiträgt, wodurch positive Auswirkungen auf die Produktsicherheit zu erwarten sind.

Kooijman *et al.* [36] konnten auch zeigen, dass der RBA großteils von Firmen dazu verwendet wurde, um Abweichungen hergestellter Produkte von regulatorischen Anforderungen zu rechtfertigen. Obwohl die aktuell gültigen regulatorischen Vorgaben und Anforderungen für die hoch innovativen und biologisch diversen ATMPs dringliche Anpassungen benötigen [12,25], soll der RBA nicht ausschließlich als Rechtfertigung von Abweichungen im Zuge eines Zulassungsverfahrens dienen. Die Funktion des RBA sollte vielmehr sein, im Falle ungeeigneter oder fehlender Prüf- oder Nachweismethoden bei der Begutachtung der MAA dem Antragsteller auf logische und aussagekräftige Art und Weise bei der Rechtfertigung des Datenpakets zu helfen [21,23]. Auch können die Ergebnisse des RBA als Grundlage für die Sicherheitsspezifikationen des Produktes dienen, die Eingang in den Risikomanagement-Plan (RMP) finden.

Die Möglichkeit der Erhöhung der Flexibilität bei Entwicklung und Zulassung von ATMPs basierend auf dem Risikoprofil eines RBA ist auch der Mehrheit der befragten Einrichtungen bekannt, was sich in den Antworten SQ006, SQ010, SQ011 und SQ013 der Frage *RISK03* widerspiegelt (Tabelle 8). Eine hohe Flexibilität hinsichtlich regulatorischer Anforderungen ermöglicht eine gezieltere und schnellere Produktentwicklung und trägt somit auch zur Senkung von Produktionskosten bei. Obwohl die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten keine quantifizierbaren Aussagen zulassen, weisen sie darauf hin, dass durch einen RBA ein höheres Produktverständnis, eine Steigerung der Produktsicherheit und -qualität und auch eine raschere Produktentwicklung zu erwarten ist. Eine raschere Produktentwicklung trägt wiederum zu einer Kostenreduktion des Entwicklungsprozesses bei, was sich sicherlich für klinisch-akademische Einrichtungen als sehr vorteilhaft darstellt. Obwohl starke Hinweise für eine Befürwortung der Hypothese II durch die vorliegenden Daten gegeben sind, müssen noch weitere Untersuchungen



durchgeführt werden, um detailliertere Aussagen zu den Auswirkungen des RBA auf die Produktentwicklung und das Produktverständnis tätigen zu können.

### **Zukünftiger Stellenwert des RBA für klinisch-akademische Einrichtungen**

Durch die zukünftig stärkere Gewichtung des RBA, welche im Draft der Guideline on GMP for ATMP [14] der EMA zum Ausdruck gebracht wird, wird die Häufigkeit der Anwendung des RBA bei Produktentwicklung und -zulassung in klinisch-akademischen Einrichtungen zunehmen. Nicht nur zur Bestimmung des Umfangs nicht-klinischer und folglich auch klinischer Qualitätsdaten einer MAA, sondern auch aus ökonomischen und ethischen Gesichtspunkten ist die Durchführung eines RBA für klinisch-akademische Einrichtungen anzuraten. Beispielsweise kann resultierend auf einem RBA über die Notwendigkeit von Tierstudien zur Prüfung der toxisch-pharmakologischen Eigenschaften von ATMPs entschieden werden [36].

Wichtig für ATMP-entwickelnde und -herstellende Einrichtungen ist jedoch, dass von regulatorischer Seite die Anwendungsmöglichkeiten und Methodik des RBA weitestgehend präzisiert werden, sodass Missverständnisse und Schwierigkeiten seitens der Anwender frühestmöglich vermieden werden können. So sollte klar zwischen einem Einsatz des RBA im Kontext der Evaluierung einer MAA und anderen Einsatzbereichen, wie beispielsweise dem Qualitäts-Risikomanagement, einer Nutzen-Risikoanalyse oder einer Umweltrisikobewertung unterschieden werden.

Auch eine enge Kooperation zwischen klinisch-akademischen Einrichtungen und nationalen sowie europäischen Behörden, wie sie bei vielen ATMP-entwickelnden und herstellenden Einrichtungen bereits aktuell vorliegt (Tabelle 7), wird zukünftig für eine rasche und regulatorisch korrekte Umsetzung von RBAs förderlich sein. So kann eine enge Zusammenarbeit bereits während der frühen nicht-klinischen Produktentwicklungsphasen zu einer rascheren Produktentwicklung und zu wesentlichen Erleichterungen für ein späteres Zulassungsverfahren führen.

## Conclusio

Die GMP-konforme Produktion von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) stellt für die herstellenden Einrichtungen, welche überwiegend im klinisch-akademischen Bereich angesiedelt sind, eine große Herausforderung dar. Einerseits sind Entwicklung und Herstellung von ATMPs mit einem hohen Personal- und Kostenaufwand verbunden, andererseits sind die regulatorischen Anforderungen für die Herstellung und Zulassung dieser Produkte sehr komplex und umfangreich. Der risikobasierte Ansatz (Risk-based Approach, RBA) soll dabei aus regulatorischer Sicht ATMP-herstellende Einrichtungen unterstützen und zu einer Erhöhung der Anzahl an zentral zugelassenen ATMPs führen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass der RBA von ATMP-entwickelnden und herstellenden Betrieben der D-A-CH Region bereits aktuell in unterschiedlichen Bereichen der Produktentwicklung, -herstellung und auch -zulassung angewandt wird (u.a. Tabelle 7, Tabelle 8). Weiters zeigen die Ergebnisse der Online-Befragung, dass die befragten Einrichtungen gute Kenntnisse über die Funktionsweise und Methodik des RBAs besitzen und dass der RBA auch im Zuge des Qualitäts-Risikomanagements der befragten Einrichtungen Anwendung findet (Tabelle 9). Für detaillierte, quantitative Angaben zum Einsatz des RBA in den jeweiligen Bereichen ATMP-herstellender Einrichtungen sind weitere Untersuchungen notwendig. Ob eine stärkere Gewichtung des RBA, wie in der Draft Guideline on GMP for ATMP [14] vorgesehen, zukünftig auch die Anwendungshäufigkeit des RBA erhöhen wird, bleibt abzuwarten, denn bereits in der aktuellen Gesetzeslage findet der RBA in den herstellenden Einrichtungen breite Anwendung.

Die erhobenen Daten liefern auch deutliche Hinweise, dass die Durchführung eines RBA positive Effekte auf das Produktverständnis, die Produktsicherheit und die Produktqualität zeigt. Ein durchgeführter RBA kann somit zur Verkürzung der Produktentwicklungszeit beitragen. Allerdings müssen zur Unterstützung dieser Aussage weitere Untersuchungen in den befragten Einrichtungen durchgeführt werden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine stärkere regulatorische Gewichtung des RBA, wie diese der Draft zur Guideline on GMP for ATMP [14] vorsieht, für die in dieser Untersuchung befragten klinisch-akademischen Einrichtungen keine größeren Herausforderungen darstellen wird.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Advanced therapy medicinal products (ATMPs) stellen eine hoch innovative und komplexe Gruppe an modernen biopharmazeutischen Arzneimitteln dar, die vielversprechende Therapiemöglichkeiten für eine Vielzahl von bis dato unheilbaren Krankheiten bieten und die überwiegend von klinisch-akademischen Einrichtungen hergestellt werden. Auch bedingt durch die aktuell gültigen hohen regulatorischen Anforderungen erhalten viele ATMPs nach erfolgreicher Entwicklung keine Marktzulassung, wodurch ein Einsatz am Patienten unterbleibt. Durch eine höhere Gewichtung des Risk-Based Approach (RBA) im Rahmen der Zulassung von ATMPs durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) soll ATMPs der zum Markt erleichtert und somit die Verfügbarkeit für Patienten erhöht werden. Die Bekanntheit und die aktuelle Verwendung des RBA in klinisch-akademischen Einichten der D-A-CH Region sollten im Rahmen dieser Untersuchung erhoben werden.

**Hypothesen:** Klinisch-akademische Einrichtungen der D-A-CH Region verwenden den RBA im Rahmen der Entwicklung und Herstellung von ATMPs. Die Anwendung des RBA führt zu einer Steigerung der Produktsicherheit und -qualität, zu einem besseren Produktverständnis und zu einer schnelleren Produktentwicklung.

**Methoden:** Mittels Online-Befragung, bestehend aus 39 Fragen, wurden 25 klinisch-akademische Einrichtungen der D-A-CH Region zu ihrer Einrichtung, den von ihnen entwickelten und hergestellten Produkten sowie zur Verwendung des RBAs befragt.

**Ergebnisse:** Dem Großteil der befragten Einrichtungen (85.7%) ist die Methode des RBA bekannt und die 64.3% der befragten Einrichtungen verwendet den RBA in unterschiedlichen Bereichen der Produktentwicklung und -herstellung. Die Ergebnisse der Befragung deuten darauf hin, dass sich ein durchgeführter RBA positiv auf die Produktsicherheit, -qualität und das Produktverständnis auswirkt und zu einer rascheren Produktentwicklung beiträgt.

**Conclusio:** Eine stärkere Gewichtung des RBA im Rahmen der zentralen Zulassung von ATMPs durch die europäische Behörde wird für die Mehrheit der befragten Einrichtungen keine größere Herausforderung darstellen, da diese die Methodik des RBA kennen und den RBA aktuell bereits in unterschiedlichen Bereichen anwenden. Die Anwendung des RBA im Rahmen der Produktentwicklung und -zulassung erweist sich als vorteilhaft für klinisch-akademische Einrichtungen.

**Keywords:** advanced therapy medicinal products; ATMPs; risk-based approach; RBA; GMP; klinisch-akademische Einrichtungen

## Abstract

**Background:** Advanced therapy medicinal products (ATMPs) constitute an innovative and complex class of modern biopharmaceuticals holding promise to offer cure for a variety of diseases for which satisfactory therapies are missing at the moment. Currently development and production of ATMPs are mainly performed by clinical or academic institutions and quite a range of ATMPs don't pass the marketing authorization process due to the high level requirements and regulatory standards applicable for ATMPs. Although showing high efficacies these products remain unavailable for patients and for health systems. To create more flexibility within the marketing authorisation application for ATMPs, the European Medicine Agency (EMA) recommends the use of a risk-based approach (RBA) during product development. Current knowledge and application of the RBA in clinical and academic institutions of the D-A-CH region should be examined within this study.

**Objective:** Clinical and academic institutions of the D-A-CH region are using the RBA during development and production of ATMPs. The usage of the RBA leads to an increase of quality and safety of ATMPs and to a higher knowledge of the product.

**Methods:** An Online-survey consisting of 39 questions was used to collect data of 25 clinical and/or academic institutions of the D-A-CH region concerning the development and production of ATMPs.

**Results:** The majority of the interrogated institutions (85.7%) is familiar with the method of the RBA and 64.3% are using the RBA in different stages of product development and/or production. The results of the survey indicate that a RBA has positive effects on the security, the quality and the knowledge of the product and will shorten the development time of the product.

**Conclusion:** A higher importance of the RBA within the regulatory process of ATMPs seems not to cause accelerated efforts for the interrogated institutions, because the RBA is already applied by them in different stages of production. Generally, the usage of the RBA during product development and market authorization is advantageous for clinical and academic institutions.

**Keywords:** advanced therapy medicinal products; ATMPs; risk-based approach; RBA; academic-clinical GMP

## Literaturverzeichnis

- [1] B. Anliker, M. Renner, M. Schweizer, Genetisch modifizierte Zellen zur Therapie verschiedener Erkrankungen, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz*. 58 (2015) 1274–1280. doi:10.1007/s00103-015-2245-z.
- [2] K. Boztug, M. Schmidt, A. Schwarzer, et al., Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 1918–1927. doi:10.1056/NEJMoa1003548.
- [3] E. Hanna, C. Rémuzat, P. Auquier, et al., Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives, *J. Mark. Access Heal. Policy*. 4 (2016) 31036. doi:10.3402/jmahp.v4.31036.
- [4] M. Abou-El-Enein, G. Bauer, P. Reinke, et al., A roadmap toward clinical translation of genetically-modified stem cells for treatment of HIV, *Trends Mol. Med.* 20 (2014) 632–642. doi:10.1016/j.molmed.2014.08.004.
- [5] K. Bieback, H.B. Bönig, R. Henschler, et al., Stammzellen und neuartige Zelltherapien, *DRK-Hämotherapie*. 14 (2010) 38–44. <http://www.drk-haemotherapie.de/ausgaben/ausgabendetails.php?id=16>.
- [6] Europäisches Parlament, Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, 2001. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/AUTO/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1491918296472&rid=1%0D>.
- [7] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union, Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, *Official Journal of the European Union*, Strasbourg, 2007. [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2007.324.01.0121.01.DEU%0D](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2007.324.01.0121.01.DEU%0D).
- [8] J. Scherer, E. Flory, Klassifizierung von zellbasierten Arzneimitteln und rechtliche Implikationen, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz*. 58 (2015) 1201–1206. doi:10.1007/s00103-015-2235-1.
- [9] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union, Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32004R0726%0D>.
- [10] Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union, Richtlinie 2009/120/EG der Kommission zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien, 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:242:0003:0012:DE:PDF%0D>.
- [11] European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT), Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf).
- [12] Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat, Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them, *Nat. Rev. Drug Discov.* 9 (2010) 195–201. doi:10.1038/nrd3052.
- [13] R. Maciulaitis, L. D'Apote, A. Buchanan, et al., Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence that regulators must be proactive, *Mol. Ther.* 20 (2012) 479–482. doi:10.1038/mt.2012.13.
- [14] European Commission, Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (Consultation Document), 2016. [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2016\\_06\\_pc/2016\\_06\\_draft\\_guideline.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2016_06_pc/2016_06_draft_guideline.pdf).
- [15] Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union, Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, 2003. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32003L0094%0D>.
- [16] European Commission, European Medicines Agency (EMA), EudraLex - Volume 4 - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, (2010). [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en) (accessed February 25, 2017).

- [17] European Commission, European Medicines Agency (EMA), EudraLex - Volume 2A - Procedures for marketing authorisation, 2012.  
[http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2003/l\\_285/l\\_28520031101en00330037.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2003/l_285/l_28520031101en00330037.pdf).
- [18] S. Vamvakas, J. Martinlbo, R. Pita, et al., On the edge of new technologies (advanced therapies, nanomedicines), *Drug Discov. Today Technol.* 8 (2011) e21–e28. doi:10.1016/j.ddtec.2011.04.001.
- [19] European Medicines Agency (EMA), Guideline on safety and efficacy follow-up - Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products, 2008.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500006326.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006326.pdf).
- [20] T. Bubela, C. McCabe, P. Archibald, et al., Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement, *Regen. Med.* 10 (2015) 897–911. doi:10.2217/rme.15.51.
- [21] V. Jekerle, C. Schröder, E. Pedone, Legal basis of the Advanced Therapies Regulation, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz.* 53 (2010) 4–8. doi:10.1007/s00103-009-0990-6.
- [22] European Medicines Agency (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC for Advanced therapy medicinal products, 2013.
- [23] O. Cohen-Haguenauer, A Comprehensive Resource on EU Regulatory Information for Investigators in Gene Therapy Clinical Research and Advanced Therapy Medicinal Products, *Hum. Gene Ther.* 24 (2013) 12–18. doi:10.1089/hum.2012.2525.
- [24] European Medicines Agency (EMA), ICH Guideline Q9 on quality risk management, 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf).
- [25] European Medicines Agency (EMA), Summary of the responses to the targeted stakeholder consultation on the development of Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products pursuant to Article 5 of Regulation 1394/2007, 2015. [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/2016\\_pc\\_atmp\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/2016_pc_atmp_en) (accessed February 25, 2017).
- [26] European Medicines Agency (EMA), CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies - March 2017 meeting., London (UK), 2017.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2017/03/WC500224413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/03/WC500224413.pdf).
- [27] M. Reiss, I.C. Büttel, C.K. Schneider, Report from the Committee for Advanced Therapies (CAT), *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz.* 54 (2011) 822–830. doi:10.1007/s00103-011-1304-3.
- [28] M. Hildebrandt, S. Sethe, Caught in the Gap: ATMP manufacture in Academia, *ISCT Telegr.* 19 (2012).
- [29] A. Schnitger, The Hospital Exemption, a regulatory option for unauthorised advanced therapy medicinal products, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2014.  
[http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_schnitger\\_a.pdf](http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_schnitger_a.pdf).
- [30] N. Watanabe, K. Yano, K. Tsuyuki, et al., Re-examination of regulatory opinions in Europe: possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera, *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.* 2 (2015). doi:10.1038/mtm.2014.66.
- [31] P. Salmikangas, E. Flory, J. Reinhardt, et al., Regulatory requirements for clinical trial and marketing authorisation application for cell-based medicinal products, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz.* 53 (2010) 24–29. doi:10.1007/s00103-009-0991-5.
- [32] EMA, Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe, 2016.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf).
- [33] Europäische Kommission, Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, 2003. [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2003.159.01.0046.01.DEU&toc=OJ:L:2003:159:TOC](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2003.159.01.0046.01.DEU&toc=OJ:L:2003:159:TOC).
- [34] Europäische Kommission, Leitlinien zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln, 2015. [https://www.cls.co.at/media/files/0\\_GDP-Richtlinie\\_Wirkstoffe\\_deutsch\\_20150315.pdf](https://www.cls.co.at/media/files/0_GDP-Richtlinie_Wirkstoffe_deutsch_20150315.pdf).

- [35] European Medicines Agency (EMA), Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500155491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf).
- [36] M. Kooijman, P.J.K. van Meer, C.C. Gispen-de Wied, et al., The risk-based approach to ATMP development – Generally accepted by regulators but infrequently used by companies, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 67 (2013) 221–225. doi:10.1016/j.yrtph.2013.07.014.

## Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1: schematische Darstellung des Auswahl- und Befragungsprozesses der ausgewählten Einrichtungen.* 12

*Abbildung 2: (a) Nationale Verteilung der an der Befragung „GMP(4)ATMPs“ teilnehmenden Einrichtungen (Frage GMP02) (b) Kategorien an Produkten, mit welchen in den teilnehmenden Einrichtungen gearbeitet wird (Frage PROD01). ATMPs ... Advanced Therapy Medicinal Products; kATMPs ... kombinierte ATMPs; B/G ... Blut- und / oder Gewebeprodukte; AM ... Arzneimittel; kAM ... keine Arzneimittel; sonstige ... Biologica (extrazelluläre Vesikel).* 15

*Abbildung 3: Einschätzungen der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14) zu den kosten- (a) bzw. personalintensivsten Teilen (b) des Produktentwicklungsprozesses (Fragen PROD06 und PROD07).* 17

*Abbildung 4: verwendete Methoden zur Toxizitätsbestimmung von Produkten in den befragten Einrichtungen (Frage PROD09). SQ001 ... in-vivo Testung (Tiermodell); SQ002 ... in-vivo und in-vitro Testung; SQ003 ... in-vitro Testung; SQ004 ... nur im Rahmen von klinischen Studien bestimmbar; SQ005 ... keine Toxizitätsbestimmung möglich; SQ006 ... Testung ergibt sich durch Anwendung des Risk-Based Approach; SQ007 ... Sonstiges.* 18



## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klassen von ATMPs nach Verordnung (EG) No. 1394/2007 (Artikel 2, 1 a-d) und Richtlinie 2009/120/EG (Anhang I, Teil IV) [12] (verändert). 3*
- Tabelle 2: Methodik zur Erstellung eines Risikoprofils im Rahmen des Risk-Based Approach (RBA) Zusammengefasst gemäß der Guideline zur Anwendung des Risk-Based Approach nach Anhang I, Teil IV der Direktive 2001/83/EC für ATMPs [22] (verändert). 7*
- Tabelle 3: Auflistung der kontaktierten Einrichtungen. Die Auswahl wurde auf die D-A-CH Region beschränkt und erfolgte durch Recherchen im Internet sowie durch persönliche Empfehlungen (Auflistung in alphabetischer Reihenfolge). 11*
- Tabelle 4: Auflistung der thematischen Abschnitte, der Anzahl an Haupt- und Unterfragen sowie der Abkürzungen der Hauptfragen des Online-Fragebogens „GMP(4)ATMPs“. 13*
- Tabelle 5: Reaktionen der elektronisch kontaktierten Einrichtungen zur Teilnahme an der Online-Befragung „GMP(4)ATMPs“. Nicht-rückmeldende Einrichtungen wurden maximal drei weitere Male elektronisch zur Teilnahme an der Befragung eingeladen. 14*
- Tabelle 6: Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n =14) auf die Frage PROD05 zu den in der Einrichtung hergestellten ATMPs. 16*
- Tabelle 7: Zusammenfassung der Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen zur Frage RISK01 (Anzahl n = 12; zwei Teilnehmern wurde diese Frage aufgrund der Befragungslogik nicht angezeigt). Die Antworten 1 und 2 wurden als Zustimmung gewertet, die Antworten 4 und 5 als Ablehnung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der an der Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14). RBA ... Risk-Based Approach; 1 ... stimme ich vollkommen zu; 2 ... stimme ich eher zu; 3 ... weder zustimmend noch ablehnend; 4 ... lehne ich eher ab; 5 ... lehne ich vollkommen ab. 19*
- Tabelle 8: Zusammenfassung der Antworten der an der Online-Befragung teilnehmenden Einrichtungen zur Frage RISK03 (Anzahl n = 12; zwei Teilnehmern wurde diese Frage aufgrund der Befragungslogik nicht angezeigt). Die Antworten 1 und 2 wurden als Zustimmung gewertet, die Antworten 4 und 5 als Ablehnung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der an der Befragung teilnehmenden Einrichtungen (n = 14). RBA ... Risk-Based Approach; 1 ... stimme ich vollkommen zu; 2 ... stimme ich eher zu; 3 ... weder zustimmend noch ablehnend; 4 ... lehne ich eher ab; 5 ... lehne ich vollkommen ab. 20*
- Tabelle 9: Angaben über die Verwendungshäufigkeit unterschiedlicher Methoden des Risikomanagements in den befragten Einrichtungen (Frage RISK05). (a) häufig: zusammengefasste Antworten der Kategorien „sehr häufig“ und „häufig“, (b) neutral: Antworten der Kategorie „weder häufig noch selten“, (c) selten: zusammengefasste Antworten der Kategorien „selten“ und „sehr selten“. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Antworten (n). FMEA ... Failure Mode and Effects Analysis; HACCP ... Hazard Analysis and Critical Control Points; RBA ... Risk-Based Approach; FMECA ... Failure Mode, Effects and Criticality Analysis; FTA ... Fault Tree Analysis; ISHIKAWA ... Ishikawa- oder Fischgrätenmodell. 21*
- Tabelle 10: Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens unterschiedlicher Risiken der in den befragten Einrichtungen hergestellten Produkte (Frage RISK06). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Summe der teilnehmenden Einrichtungen (n = 14). 22*

## Anhang A

### GMP(4)ATMPs: Bedeutung des Risk-Based Approach

#### Die Bedeutung des risikobasierten Ansatzes (Risk-Based Approach) für die Entwicklung und Produktion von ATMPs

##### Hallo liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer!

Herzlich willkommen und vielen Dank für Ihr Interesse und Ihren Beitrag zu unserer Untersuchung. Seit dem Jahre 2004 arbeitet die Europäische Kommission in Rücksprache mit unterschiedlichen Stakeholdern daran, geeignete Rahmenbedingungen für die GMP-konforme Herstellung von ATMPs zu etablieren. Im Zuge der Konsultation des Entwurfs der Guideline hat sich gezeigt, dass der risikobasierte Ansatz (Risk-Based Approach) zukünftig eine gewichtige Rolle bei der Charakterisierung und Bewertung von ATMPs einnehmen wird. Mit dieser Umfrage wollen wir die aktuelle Bedeutung und die praktische Anwendbarkeit des Risk-Based Approach erhoben. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert ca. 25 Minuten. Die Beantwortung kann auch unterbrochen und zu einem späteren Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Mit freundlichen Grüßen



Lehrgang - Pharmazeutisches Qualitätsmanagement



Diese Umfrage enthält 39 Fragen.

### Allgemeines und Kontaktinformationen

#### ALLG01: Einverständniserklärung zur Teilnahme

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten zu folgenden Zwecken erhoben, verarbeitet und genutzt werden:  
Erstellung der Abschlussarbeit im Rahmen des Post-Graduate Lehrgangs der Universität Wien

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die im Rahmen der vorstehend genannten Zwecke erhobenen persönlichen Daten (Name und E-Mail-Adresse) unter Beachtung des Österreichischen Datenschutzgesetzes (DSG) erhoben, verarbeitet und genutzt werden.

Ich bin zudem darauf hingewiesen worden, dass die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung meiner Daten auf freiwilliger Basis erfolgt. Ferner, dass ich mein Einverständnis ohne für mich nachteilige Folgen verweigern bzw. jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen kann. Meine Widerrufserklärung werde ich richten an:

Paul Hörtnagl

[E-Mail](#)

Im Fall des Widerrufs werden mit dem Zugang meiner Widerrufserklärung sämtliche Daten gelöscht. Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja, ich bin einverstanden.
- Nein, ich bin nicht einverstanden.
- In bin einverstanden unter der Voraussetzung, dass...

Bitte schreiben Sie einen Kommentar zu Ihrer Auswahl

**ALLG02: Wie lauten Ihre Kontaktdaten?**

Bitte geben Sie Ihre Antwort(en) hier ein:

Vorname:

Nachname:

Funktion:

Abteilung / Department:

Organisation / Einrichtung / Firma:

E-Mail:

Die Kontaktdaten werden **ausschließlich** benötigt für:

- Rückfragen zu Antworten dieser Umfrage
- zur Zuordenbarkeit der Antworten zur jeweiligen Institution

Sämtliche Angaben und persönlichen Informationen dieser Umfrage werden vertraulich behandelt und dienen **ausschließlich** der Erstellung der Abschlussarbeit des Post-Graduate Lehrgangs der Universität Wien.

## Facility

**GMP01: In welcher Art von Organisation/Unternehmen sind Sie beschäftigt?**

Wenn Sie 'sonstige' auswählen, spezifizieren Sie bitte Ihre Auswahl im entsprechenden Textfeld.

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- akademische und/oder medizinische Forschungseinrichtung (Universität, Klinikum, ... etc.)
- private Forschungseinrichtung
- NGO oder nicht kommerzielle Organisation (Rotes Kreuz, ... etc.)
- Spin-Off Unternehmen
- small or medium-sized Enterprise (SME) [Link](#)
- pharmazeutisches Unternehmen oder Konzern
- sonstige

**GMP02: In welchem Land befindet sich Ihre Organisation/Unternehmen?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Deutschland
- Österreich
- Schweiz
- Sonstiges

## Produkte

**PROD01: Mit welchen Kategorien von Produkten arbeiten Sie in Ihrer Organisation?**

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Produkte der Kategorie ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products)
- Kombinierte ATMPs (ATMPs with integral Medical Devices)
- Blut- und / oder Gewebeprodukte
- klassische Arzneimittel
- Produkte, welche nicht als Arzneimittel eingestuft werden
- Sonstiges:

Mehrfachauswahl ist möglich!

**PROD01a: Zu welcher Kategorie von ATMPs gehören Ihre Produkte?**

**Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:**

Antwort war 'Produkte der Kategorie ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products)' bei Frage [PROD01] (Mit welchen Kategorien von Produkten arbeiten Sie in Ihrer Organisation?)

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Produkte der Kategorie SCTMP (Somatic Cell Therapy Medicinal Products)
- Produkte der Kategorie TEMP (Tissue Engineering Medicinal Products)
- Produkte der Kategorie GTMP (Gene Therapy Medicinal Products)

**PROD01b: Können Sie das kombinierte ATMP / die kombinierten ATMPs etwas genauer beschreiben?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Kombinierte ATMPs (ATMPs with integral Medical Devices)' bei Frage [PROD01] (Mit welchen Kategorien von Produkten arbeiten Sie in Ihrer Organisation?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**PROD02: Hat Ihre Organisation bereits Erfahrung mit den regulatorischen Anforderungen für ATMPs?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

**PROD03: Ist oder war Ihre Organisation an der Marktzulassung von ATMPs beteiligt?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

- ad) Marktzulassung: Ist oder war Ihre Organisation arzneimittelrechtlicher Zulassungsinhaber eines ATMP / von ATMPs? Oder war Ihre Organisation an einem Marktzulassungsprozess für ATMPs beteiligt? (beispielsweise: die Organisation befindet sich aktuell in einem Marktzulassungsprozess oder hat einen Marktzulassungsprozess zwar begonnen aber nicht beendet)

**PROD03a: Was waren besondere Herausforderungen bei der Zulassung Ihres Produktes / Ihrer Produkte?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD03] (Ist oder war Ihre Organisation an der Marktzulassung von ATMPs beteiligt?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**PROD03b: Hatten Sie beim Zulassungsprozess Unterstützung durch eine Einrichtung?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD03] (Ist oder war Ihre Organisation an der Marktzulassung von ATMPs beteiligt?)*

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

**PROD03b1: Welche Einrichtung war das?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD03b] (Hatten Sie beim Zulassungsprozess Unterstützung durch eine Einrichtung?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**PROD03c: Sind nach Zulassung Ihres Produktes im Zuge der post-authorisation safety study (PASS) Unklarheiten oder Probleme aufgetreten?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage '9 [PROD03]' (Sind nach Zulassung Ihres Produktes im Zuge der post-authorisation safety study (PASS) Unklarheiten oder Probleme aufgetreten?)*

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

**PROD03c1: Welche Probleme waren das?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD03c] (Sind nach Zulassung Ihres Produktes im Zuge der post-authorisation safety study (PASS) Unklarheiten oder Probleme aufgetreten?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**PROD04: Hat Ihre Organisation zukünftig vor ein ATMP zu entwickeln und dieses zur Marktreife zu bringen?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

**PROD04a: Für welchen Wirtschaftsraum sollen Ihre Produkte entwickelt/zugelassen werden?****Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:***Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD04] (Hat Ihre Organisation zukünftig vor ein ATMP zu entwickeln und dieses zur Marktreife zu bringen?)*

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- national / lokal (Zulassung durch Sondergenehmigungen z.B. Hospital exemption, ... etc.)
- europäischer Raum
- USA und/oder außer-europäischer Raum
- global
- Sonstiges:

Mehrfachauswahl ist möglich!

**PROD05: Bitte beantworten Sie folgende Aussagen: Von meiner Organisation hergestellte ATMPs...**

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort  | Ja                       | Unsicher                 | Nein                     |
|-------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SQ001 | ... wurden im Rahmen einer "Hospital Exemption" hergestellt.                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ002 | ... sollen zukünftig im Rahmen einer "Hospital Exemption" hergestellt werden.          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ003 | ... wurden im Rahmen von Heilversuchen (Named Patient Use) angewandt.                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ004 | ... sollen zukünftig im Rahmen von Heilversuchen (Named Patient Use) angewandt werden. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ005 | ... wurden im Rahmen eines "Compassionate Use" - Programms angewandt.                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ006 | ... sollen im Rahmen eines "Compassionate Use" - Programms angewandt werden.           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Weiterführende Informationen:

- Hospital Exemption: [Link](#)
- Name Patient Use: [Link](#)
- Compassionate Use: [Link](#)

**PROD06: Welches ist Ihrer Meinung nach der kostenintensivste Teil des Produktentwicklungs-prozesses?**

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

| Code  | Antwort  |
|-------|--|
| SQ001 | <input type="checkbox"/> rechtliche Vorarbeiten (Patentprüfung und -anmeldung, ... etc.) |
| SQ002 | <input type="checkbox"/> präklinische Entwicklung  |
| SQ003 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 1                                      |
| SQ004 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 2                                      |
| SQ005 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 3                                      |
| SQ006 | <input type="checkbox"/> Registrierung / Zulassung                                       |
| SQ007 | <input type="checkbox"/> Pharmakovigilanz  |
| SQ008 | <input type="checkbox"/> Sonstiges:  |

**PROD07: Welches ist Ihrer Meinung nach der personal-intensivste Teil des Produktentwicklungs-prozesses?**

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

| Code  | Antwort  |
|-------|--|
| SQ001 | <input type="checkbox"/> rechtliche Vorarbeiten (Patentprüfung und -anmeldung, ... etc.) |
| SQ002 | <input type="checkbox"/> präklinische Entwicklung  |
| SQ003 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 1                                      |
| SQ004 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 2                                      |
| SQ005 | <input type="checkbox"/> klinische Studie - Phase 3                                      |
| SQ006 | <input type="checkbox"/> Registrierung / Zulassung                                       |
| SQ007 | <input type="checkbox"/> Pharmakovigilanz  |
| SQ008 | <input type="checkbox"/> Sonstiges:  |

**PROD08: Hat sich im Zuge der Entwicklung Ihres Produktes eine bedeutende Änderung des Herstellprozesses oder der Herstellmethodik ergeben?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja
- Nein

**PROD08a: Können Sie diese Änderung grob beschreiben?****Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:***Antwort war 'Ja' bei Frage [PROD08] (Hat sich im Zuge der Entwicklung Ihres Produktes eine bedeutende Änderung des Herstellungsprozesses oder der Herstellmethodik ergeben?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**PROD09: Wie ermitteln Sie die Toxizität Ihres Produktes / Ihrer Produkte?**

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

| Code  | Antwort  |
|-------|--|
| SQ001 | <input type="checkbox"/> In-vivo-Testung (Tiermodell)  |
| SQ002 | <input type="checkbox"/> In-vivo und in-vitro-Testung  |
| SQ003 | <input type="checkbox"/> In-vitro-Testung (Zellmodell)                                       |
| SQ004 | <input type="checkbox"/> nur im Rahmen von klinischen Studien bestimmbar                     |
| SQ005 | <input type="checkbox"/> keine Toxizitätsbestimmung möglich                                  |
| SQ006 | <input type="checkbox"/> Art der Testung ergibt sich durch Anwendung des Risk-Based Approach |
| SQ007 | <input type="checkbox"/> Sonstiges:  |

Mehrfachauswahl ist möglich!

## Risikobeurteilung und -management

**RISK01: Ist Ihnen der Begriff "Risk-Based Approach" bekannt?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja  
 Nein

Weitere Informationen finden Sie [hier](#).**RISK01a: Beantworten Sie bitte folgende Aussagen zum "Risk-based Approach".****Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:***Antwort war 'Ja' bei Frage [RISK01] (Ist Ihnen der Begriff "Risk-Based Approach" bekannt?)*

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                         |
|-------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| SQ001 | Ich habe den Begriff "Risk-based Approach" in Rahmen dieser Umfrage zum ersten Mal gehört.                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ002 | Ich habe bisher noch keine Informationen zum "Risk-based Approach" erhalten.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ003 | Informationen über neue Vorschriften und gesetzliche Änderungen betreffend unserer Produkte erhalten wir spät.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ004 | Wir würden uns mehr Informationen von Seiten der zuständigen Behörden zu gesetzlichen Neuerungen erwarten.                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ005 | Wir informieren uns dann über gesetzliche Vorgaben, wenn wir diese für unser Produkt benötigen.                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ006 | Serviceeinrichtungen kümmern sich für uns um gesetzliche Anforderungen (z.B. Studiencenter, Rechtsabteilung, ... etc.)        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ007 | Unsere Einrichtung arbeitet eng mit der zuständigen Behörde zusammen (z.B. während der Produktentwicklung, ... etc.)          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ008 | Unsere Einrichtung nimmt zusätzliche Beratungsleistung der zuständigen Behörde in Anspruch (z.B. scientific advice, ... etc.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ009 | Wir verwenden unsere Produkte nur innerhalb unserer Einrichtung (keine Arzneimittel-Zulassung wird angestrebt).               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
|       | 1 stimme ich vollkommen zu  |                          |                          |                          |                          | 4 lehne ich eher ab       |
|       | 2 stimme ich eher zu  |                          |                          |                          |                          | 5 lehne ich vollkommen ab |
|       | 3 weder zustimmend noch ablehnend   |                          |                          |                          |                          |                           |

**RISK02: Wurde der "Risk-Based Approach" in Ihrer Organisation für die Charakterisierung von (neuartigen) Arzneimitteln bereits angewandt?**

Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

Antwort war 'Ja' bei Frage [RISK01] (Ist Ihnen der Begriff "Risk-Based Approach" bekannt?)

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- ja
- nein
- weiß ich nicht

Bitte schreiben Sie einen Kommentar zu Ihrer Auswahl

**RISK02a: Wenn ja, bei welchen Produkten bzw. Prozessschritten?**

Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

Antwort war 'ja' bei Frage [RISK02] (Wurde der "Risk-Based Approach" in Ihrer Organisation für die Charakterisierung von (neuartigen) Arzneimitteln bereits angewandt?)

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**RISK03: Wie beurteilen Sie folgende Aussagen zum Risk-Based Approach?**

Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

Antwort war 'Ja' bei Frage [RISK01] (Ist Ihnen der Begriff "Risk-Based Approach" bekannt?)

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                         |
|-------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| SQ001 | Mit dem RBA sollte möglichst früh in der Entwicklungsphase des Produktes begonnen werden. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ002 | Der RBA verlangt kontinuierliches Sammeln von Risiken des Produktes.                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ003 | Der RBA erhöht die Qualität des Produktes.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ004 | Der RBA verringert die Sicherheit des Produktes.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ005 | Der RBA kann die Durchführung von Tierversuchen nicht ersetzen.                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ006 | Der RBA bestimmt den Umfang an notwendigen Daten für die Marktzulassung.                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ007 | Die Durchführung eines RBA ist mit hohen Kosten verbunden.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ008 | Der RBA ist Teil des risikobasierten Qualitätsmanagements.                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ009 | Der RBA endet nach Zulassung des Produktes.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ010 | Der RBA kann für die nicht-klinische Entwicklung eines Arzneimittels verwendet werden.    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ011 | Abweichungen von Guidelines können durch einen RBA gerechtfertigt werden.                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ012 | Durch den RBA entstehen Profile von individuellen Risiken eines Produktes.                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
| SQ013 | Der RBA bringt mehr Flexibilität im Zulassungsprozess von ATMPs.                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  |
|       | 1 stimme ich vollkommen zu  |                          |                          |                          |                          | 4 lehne ich eher ab       |
|       | 2 stimme ich eher zu  |                          |                          |                          |                          | 5 lehne ich vollkommen ab |
|       | 3 weder zustimmend noch ablehnend   |                          |                          |                          |                          |                           |

**RISK04: Wenden Sie in Ihrer Organisation bei der Entwicklung von Produkten Risikobewertungen oder -analysen an?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja
- Nein

**RISK05: Wie häufig verwenden Sie die folgenden Methoden des Risikomanagements im Rahmen der Produktentwicklung?**

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|-------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SQ001 | Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)<br>[dt.: Fehler- Möglichkeits- und Einflussanalyse]               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ002 | Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)<br>[dt.: Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte] | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ003 | Risk-Based Approach (RBA)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ004 | Failure Mode and Effects and Criticality Analysis (FMECA)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ005 | Fault Tree Analysis (FTA) [dt.: Fehlerbaumanalyse]   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ006 | ISHIKAWA - Diagramm [auch bekannt unter: Fischgrätendiagramm]  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|       | 1 sehr häufig  |                          |                          |                          |                          | 4 selten                 |
|       | 2 häufig   |                          |                          |                          |                          | 5 sehr selten            |
|       | 3 weder häufig noch selten   |                          |                          |                          |                          |                          |

**RISK06: Wie beurteilen Sie das Auftreten folgender Risiken bei Ihrem Produkt / Ihren Produkten?**

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|-------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SQ001 | unerwünschte Immunogenität   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ002 | Übertragung von Krankheiten  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ003 | Tumorbildung   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ004 | Behandlungsmisserfolg  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ005 | unerwünschte Gewebsbildung   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ006 | unbeabsichtigter Gentransfer in die Keimbahn                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ007 | Toxizität aufgrund von Produkt - Degradation                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ008 | Toxizität aufgrund von Produkt - Auswaschung                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ009 | Toxizität aufgrund von unbeabsichtigter Beendigung der Zell - Homöostase | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ010 | Toxizität aufgrund unerwünschtem Targeting von Zellen oder Geweben       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ011 | Toxizität aufgrund unregulierter therapeutischer Genexpression           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ012 | Toxizität aufgrund von Verunreinigungen des Produktionsprozesses         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|       | 1 sehr hoch  |                          |                          |                          |                          | 4 gering                 |
|       | 2 hoch   |                          |                          |                          |                          | 5 sehr gering            |
|       | 3 mittel   |                          |                          |                          |                          |                          |

**RISK07: Welche Methoden der Risikobewertung verwenden Sie für Ihre Produkte?**

Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:

| Code  | Antwort  | Ja                       | Unsicher                 | Nein                     |
|-------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SQ001 | Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)<br>[dt.: Fehler- Möglichkeits- und Einflussanalyse]               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ002 | Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)<br>[dt.: Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte] | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ003 | Risk-Based Approach (RBA)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ004 | Failure Mode and Effects and Criticality Analysis (FMECA)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ005 | Fault Tree Analysis (FTA) [dt.: Fehlerbaumanalyse]   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SQ006 | ISHIKAWA - Diagramm [auch bekannt unter: Fischgrätendiagramm]  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



## Feedback

**FEED01: Haben Sie Rückfragen zur Umfrage?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja
- Nein

**FEED01a: Welche sind das?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [FEED01] (Haben Sie Rückfragen zur Umfrage?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**FEED02: Waren Fragestellungen ungenau formuliert oder gab es Verständnisschwierigkeiten?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja
- Nein

**FEED02a: Was war Ihnen unklar?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [FEED02] (Waren Fragestellungen ungenau formuliert oder gab es Verständnisschwierigkeiten?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**FEED03: Dürfen wir Sie nochmals elektronisch kontaktieren, falls wir Rückfragen zu Ihren Antworten haben?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja, sehr gerne.
- Nein, bitte nicht.

**FEED04: Kennen Sie eine Forschungsgruppe oder Organisation, welche mit ATMPs arbeitet?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja
- Nein

**FEED04a: Welche Gruppe(n) bzw. Organisation(en) ist (sind) das?**

*Beantworten Sie diese Frage nur, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:*

*Antwort war 'Ja' bei Frage [FEED04] (Kennen Sie eine Forschungsgruppe oder Organisation, welche mit ATMPs arbeitet?)*

Bitte geben Sie Ihre Antwort hier ein:

**FEED05: Haben Sie Interesse an den Ergebnissen der Untersuchung?**

Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:

- Ja, bitte lassen Sie mir eine Zusammenfassung der Ergebnisse zukommen.
- Nein danke.

**Vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Umfrage!**

Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung haben oder sollten Unklarheiten aufgetreten sein, so können Sie mich gerne per E-Mail kontaktieren.

[Rückfragen](#)

Übermittlung Ihres ausgefüllten Fragebogens:

Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens.