

**Positionspapier der BIO Deutschland**

**zur gültigen Gesetzgebung hinsichtlich**

**der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien**

**(Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP)**

## 1. Zusammenfassung

Die Entwicklung von neuartigen Therapieformen (wie z.B. Regenerative Medizin sowie Zell- und Gentherapie) wird allenthalben als sehr positiv bewertet und gerne als ein Beispiel für den Hightech-Standort Deutschland angeführt. Bereits jetzt hat der Einsatz von zelltherapeutischen Produkten zu einer Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit bestimmten Krankheiten geführt, die bislang nur schwer oder gar nicht behandelt werden konnten. Vielversprechende neue Ansätze sind derzeit in der Entstehung. Am 30.12.2008 trat die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über die Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP-Verordnung) in Kraft, die spezielle Vorschriften für die Genehmigung und Überwachung von Arzneimitteln für neuartige Therapien festlegt.

Der Wirtschaftsverband der deutschen Biotechnologiebranche, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland), begrüßt ausdrücklich, dass durch diese Verordnung ein klarer Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien (engl.: Advanced Therapy Medicinal Products-ATMP) geschaffen wurde. Die neuen Regelungen sind jedoch zum Teil innovationshemmend, insbesondere für kleine und mittlere innovative Unternehmen (KMU).

Diese neue Verordnung macht eine zeit- und kostenintensive zentrale europäische Zulassung obligatorisch. Die gesetzte Übergangsfrist zur Erlangung der zentralen Zulassung für Firmen, die bereits Produkte im Markt haben (zum Teil seit mehreren Jahren), ist so kurz gewählt, dass die geforderten Auflagen kaum innerhalb der Frist umgesetzt werden können. Als Folge werden die betroffenen Firmen ihre Produkte teilweise vom Markt nehmen müssen. Es sind somit Umsatzausfälle zu erwarten, die gerade von forschenden KMU nicht kompensiert werden können. Diese Unternehmen haben zumeist nur ein oder wenige Produkte und können daher nicht wie die Großindustrie über andere Projekte die entstehenden Kosten ausgleichen. Außerdem müssen teilweise bereits von den Krankenkassen erstattete Produkte im Rahmen der geforderten klinischen Studien als Prüfpräparate kostenlos abgegeben werden. Die Kosten hierfür können mehrere tausend Euro pro Prüfpräparat betragen und sind deshalb für KMU nicht ohne weiteres darzustellen ohne die Existenz zu gefährden.

Bereits 2007, mit dem Inkrafttreten des „Gewebegesetzes“ (Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen), welches die EU Richtlinie 2004/23/EG in nationales Recht umsetzte, kam es zu einer Belastung für KMU durch vermehrten bürokratischen Aufwand, der die Entwicklung von innovativen Therapien erschwerte. Aufgrund der Vielzahl der ineinandergreifenden Regelungen und der unterschiedlichen Auslegung durch die einzelnen Landesbehörden ergibt sich ein diffuses Bild. Die in einem Bundesland durchführbare Gewebe- oder Zellentnahme ist u. U. in anderen Bundesländern unter den gleichen Bedingungen nicht möglich. Daher fordert die BIO Deutschland,

1. bereits rechtmäßig im Markt befindliche ATMP solange vertriebsfähig zu belassen, bis über die zentrale Zulassung entschieden wurde, wenn vor Ablauf der Übergangsfrist ein Antrag auf Zulassung bei der EMA eingereicht wurde.
2. die Förderung klinischer Studien von ATMP, die sich bereits rechtmäßig im Markt befinden, durch Kompensation der Kosten für Prüfpräparate, die bisher durch die GKV erstattet werden.
3. die Regelungen zu den Entnahmestellen zu vereinheitlichen und dabei sicherzustellen, dass gleiche Anforderungen in allen Bundesländern gelten.

## **Einleitung**

Die Entwicklung von neuartigen Therapieformen (wie z.B. Regenerative Medizin, Zell- und Gentherapie) wird allenthalben als sehr positiv bewertet und gerne als ein Beispiel für den Hightech-Standort Deutschland angeführt. Bereits jetzt hat der Einsatz von zelltherapeutischen Produkten zu einer Verbesserung der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit bestimmten Krankheiten geführt, die bislang nur schwer oder gar nicht behandelt werden konnten. Vielversprechende neue Ansätze sind derzeit in der Entstehung. So ist die regenerative Medizin ein junges Forschungsgebiet der Medizin, welches zum Ziel hat, durch den Einsatz innovativer medizinischer Technologien erkrankte oder verletzte Zellen, Gewebe oder Organe zu heilen, ganz oder teilweise zu „rekonstruieren“ und/oder die körpereigene Heilung zu unterstützen. Zu den Erkrankungen, die künftig durch die sogenannten neuartigen Therapien möglicherweise besser behandelt oder sogar geheilt werden könnten, zählen sowohl erbliche als auch erworbene Erkrankungen des Nervensystems wie Multiple Sklerose, Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, Schlaganfall oder Querschnittslähmungen, Herzmuskelerkrankungen - wie Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz - Diabetes Mellitus aber auch Knochen-, Knorpel- und Gelenkerkrankungen sowie Leberversagen. Im Zuge dieser Entwicklung und des Einsatzes dieser Produkte ist es selbstverständlich notwendig, auch die entsprechenden gesetzlichen Grundlagen zu schaffen bzw. weiterzuentwickeln. Um die Innovationskraft der Branche zu stärken, ist hierbei jedoch Augenmaß nötig.

Insbesondere für KMU ist dieses Geschäftsfeld sehr interessant. Der Markt für die ATMP ist sehr übersichtlich und aufgrund der individuellen Herstellung und nach wie vor hohen Forschungsaufwendungen für die Großindustrie bisher nicht attraktiv.

## **2. Terminologie**

Unter dem Begriff der neuartigen Arzneimittel (engl.: Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) werden somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zusammengefasst. Bei einer Gentherapie wird die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung über das Einschleusen zusätzlicher Gene in das Erbgut von Körperzellen erzielt (z. B. an Kindern bei SCID (Severe Combined Immunodeficiency Disease)). Bei den somatischen Zelltherapeutika wiederum wird die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung der enthaltenen Zellen oder des Gewebes ausgenutzt, aber in veränderter Form eingesetzt. Kurz gesagt, bei der somatischen Zelltherapie werden Körperzellen derart verändert, dass sich ihre biologische Funktion wandelt (z.B. aktivierte Immunzellen zur Bekämpfung von Krebs). Bei den biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten werden die lebensfähigen Zellen oder das Gewebe zur Regeneration, Wiederherstellung oder Ersatz menschlichen Gewebes genutzt (wie z.B. bei Knorpelzell- und Hautzellprodukten).

**Gentherapeutika** sind im Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Richtlinie 2009/12/EG definiert: Unter einem Gentherapeutikum versteht man ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.

b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression<sup>1</sup> dieser Sequenz resultiert.

Wie die Gentherapeutika sind auch die **somatische Zelltherapeutika** im Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG i.d.F. der Richtlinie 2009/120/EG definiert: Danach ist ein somatisches Zelltherapeutikum ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substantiell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht der(den)selben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Die in Anhang I der ATMP-Verordnung aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substantielle Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

Mit der ATMP-Verordnung wurde ferner die Definition für **biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte** eingeführt: Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt ist ein Produkt,

- das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und
- dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.

Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten. Die Zellen oder Gewebe können lebensfähig oder nicht lebensfähig sein. Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindesubstanzen.

Weiterhin fallen auch **kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien** unter die ATMP-Verordnung. Sie sind als Produkte definiert, die als festen Bestandteil ein oder mehrere Medizinprodukte oder ein oder mehrere aktiv implantierbare medizinische Geräte und lebensfähige Zellen oder Gewebe bzw. nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten, die derart auf den menschlichen Körper einwirken, dass dies als Hauptwirkungsweise des kombinierten Arzneimittels betrachtet werden kann.

---

<sup>1</sup> Expression oder Genexpression bezeichnet im weiteren Sinne die Ausprägung des Genotyps – also der genetischen Information (Gen, DNA) – zum Phänotyp eines Organismus oder einer Zelle. Im engeren Sinne bezeichnet Genexpression die Biosynthese von RNA und Proteinen aus den genetischen Informationen.

### **3. Europäische Regelungen**

Der europäische Einfluss auf die regulatorischen Rahmenbedingungen ist in allen Bereichen der Gesundheitswirtschaft sehr groß. In den nächsten Jahren wird er sogar noch zunehmen. Im Bereich der ATMP ergab sich vor Erlass der Verordnung EG Nr. 1394/2007 ein diffuses Bild. Während somatische Zelltherapeutika und Gentherapeutika durch die Humanarzneimittelrichtlinie 2001/83/EG den Arzneimitteln zugewiesen waren, musste für jedes biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukt einzeln geklärt werden, welche der verschiedenen Richtlinien (Geweberichtlinie 2004/23/EG, Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG, Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG, etc.) anwendbar war. Da europäische Richtlinien in den einzelnen Mitgliedstaaten umzusetzen sind, ergab sich aufgrund der unterschiedlichen Interpretation der Richtlinien in den einzelnen Staaten kein einheitlicher europäischer Regelungsrahmen für die biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte. Eine klare Zuordnung zu den bisherigen Begrifflichkeiten: Gewebezubereitung, Arzneimittel, Medizinprodukt war vor Inkrafttreten der ATMP-Verordnung schwierig, bzw. es ergaben sich häufig Unsicherheiten, welche gesetzlichen Regelungen zutreffend sind. Ob sie eher den Medizinprodukten oder den Arzneimitteln zuzuordnen sind, war daher nicht in allen Mitgliedstaaten ausreichend klar.

Zur Vereinheitlichung und Klarstellung haben das Europäische Parlament und der Rat deshalb die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP-Verordnung) erlassen, die seit dem 30.12.2008 in der EU gilt und das Inverkehrbringen dieser Produkte regelt. Der bisher uneinheitlich geregelte europäische Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien wird durch die ATMP-Verordnung vereinheitlicht. BIO Deutschland begrüßt ausdrücklich, dass durch die ATMP-Verordnung ein klarer Rechtsrahmen für ATMP geschaffen wurde. Durch die Gleichsetzung mit allen anderen biologischen Arzneimitteln und die damit einhergehenden Anforderungen an den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit schafft die Verordnung hinreichende Rechtssicherheit für Hersteller sowie Patientinnen und Patienten.

#### **3.1 Anforderungen an ATMP**

Die ATMP-Verordnung fasst die Gentherapeutika, somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte sowie die kombinierten Arzneimittel für neuartige Therapien unter dem Begriff der neuartigen Therapien oder ATMP zusammen und ordnet sie den Arzneimitteln zu. Dementsprechend müssen diese Produkte, wie alle anderen Arzneimittel auch, ein Zulassungsverfahren durchlaufen, in dem sie ihre Sicherheit für den Patienten und ihre Wirksamkeit nachweisen müssen. Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien müssen zusätzlich die Beurteilung zur Konformität ihres enthaltenen Medizinproduktes entsprechend der Richtlinie 93/42/EWG bzw. des enthaltenen aktiv implantierbaren medizinischen Gerätes entsprechend der Richtlinie 90/385/EWG nachweisen. In diesem zentralisierten Verfahren sind die wissenschaftliche Beurteilung und die Zulassungsentscheidung institutionell getrennt. Der Zulassungsantrag muss bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht werden. Das Beurteilungsverfahren für den Zulassungsantrag wird von den wissenschaftlichen Ausschüssen – bei Humanarzneimitteln der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) – der EMA durchgeführt. Dabei erfolgt zunächst eine wissenschaftliche Beurteilung durch den gebildeten Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) entsprechend Art. 8 der ATMP-Verordnung.

In diese Ausschüsse werden von den Mitgliedsstaaten hochrangige Vertreter der nationalen Arzneimittelbehörden entsandt. Ein aus dem Ausschuss für Humanarzneimittel ausgewählter Berichtersteller und ein Mitberichtersteller erstellen mit Experten aus den nationalen Arzneimittelbehörden einen Beurteilungsbericht für das Arzneimittel, der nach spätestens 210 Tagen vom zuständigen wissenschaftlichen Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur verabschiedet wird. Auf der Grundlage dieses Gutachtens entscheidet die Europäische Kommission nach Konsultierung der Mitgliedsstaaten im Ständigen Ausschuss innerhalb von 67 Tagen über die Zulassung für die gesamte Europäische Union. Die erteilte EU-Zulassung wird regelmäßig im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR), also zusätzlich für Norwegen, Island und Lichtenstein, übernommen.

### **3.2 Dauer des Übergangszeitraumes für rechtmäßig im Markt befindliche ATMP**

Mit Inkrafttreten der ATMP-Verordnung müssen vielfältige Anforderungen – für bereits rechtmäßig im Verkehr befindliche ATMP im Rahmen einer Übergangsfrist - erfüllt werden. Dazu gehört insbesondere eine zentrale Zulassung dieser ATMP bei der zuständigen europäischen Behörde, der EMA. Sofern sie sich am 30. Dezember 2008 rechtmäßig in der Gemeinschaft in Verkehr befanden, dürfen somatische Zelltherapeutika und Gentherapeutika bis zum 30. Dezember 2011 und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte bis zum 30. Dezember 2012 im Markt verbleiben. Aus dieser relativ kurzen Übergangsfrist verbunden mit dem Verbot des Inverkehrbringens der Produkte, wenn bei Ablauf der Frist keine Zulassung entsprechend der ATMP-Verordnung vorliegt, können Herstellern erhebliche Nachteile erwachsen.

Da bereits vorliegende Anwendungsdaten nur unterstützend verwendet werden können, wird in der Regel mindestens eine Phase-III-Studie für die zentrale Zulassung gefordert. Diese Phase-III-Studie muss z.B. bei Knorpelzellprodukten über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren laufen (für eine Kostenerstattung erwartet das IQWiG hier bis zu fünf Jahre Studiendauer). Ihr geht zwingend eine Anmeldung und Genehmigung bei den nationalen Überwachungsbehörden (in Deutschland das Paul Ehrlich-Institut) und bei der zuständigen Ethik-Kommission voraus, wofür in der Regel vier Monate eingeplant werden müssen. Im Anschluss an die Studie müssen alle Informationen (entsprechend den Anforderungen an ein CTD)<sup>2</sup> berichtet und eingereicht werden. Dies dauert im günstigsten Fall einige Monate (ein Großteil der Dokumentation kann schon im Verlauf der klinischen Studie erstellt werden). Die zuständigen Behörden (EMA, Kommission) brauchen mindestens 1 Jahr<sup>3</sup> von der Bewertung der Unterlagen bis hin zur Genehmigung. Insgesamt braucht ein Unternehmen also, wenn der Prozess optimal verläuft, vom Beginn der Phase-III-Entwicklung bis zur Zulassung etwa **dreieinhalb Jahre**.

Durch die Implementierung der Pädiatrie-Richtlinie (EG) 1901/2006 unterliegen die im Verkehr befindlichen Produkte, die nun zur Zulassung gebracht werden müssen, der Auflage, einen pädiatrischen Entwicklungsplan zu erstellen und mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA (PDCO) abzustimmen, bzw.

<sup>2</sup> Die europäische Behörde akzeptiert seit Oktober 2009 nur noch eine elektronische Einreichung der Zulassungsunterlagen, in Form eines sog. eCTD (electronic Common Technical Document). Auch hier wird von einem KMU erwartet, eine dafür notwendige Software zu kaufen (sehr teuer) oder mit einer externen Firma, die über diese Software verfügt, zusammen zuarbeiten.

<sup>3</sup> Laut Art. 6 Abs. 3 VO EG Nr. 726/2004 entscheidet der Arzneimittelausschuss der EMA innerhalb von 210 Tagen + 2 x 15 Tage (Art. 10 Abs.1 und 2 VO EG Nr. 726/2004) = insg. 8 Monate. Für die Konsultation der Mitgliedsstaaten im ständigen Ausschuss der EU-Kommission und der Entscheidung der Kommission sind 67 Tage vorgesehen (Art- 10 Abs. 2, 87 Abs. 3 VO EG Nr. 726/2004 i.V.m- Beschluss des Rats 1999/468/EG) → insg. ca. 11 Monate. Dazu kommt die Zeit für Fristunterbrechungen („clock stop“) zur Klärung von Einzelfragen, was gerade bei diesen neuartigen Therapien realistisch ist.

der Auflage eine Freistellung von einem solchen Entwicklungsplan zu erwirken. Die Genehmigung eines pädiatrischen Prüfplans und/oder eine Freistellung sind zwingend notwendig, um einen Zulassungsantrag einreichen zu können. Auch um diese Hürde zu nehmen, ist die Frist zu kurz gewählt, um noch vor Einreichung des Zulassungsantrages ein sinnvolles Konzept für die möglicherweise zu erstellenden Studien genehmigt zu bekommen, oder um einen Antrag auf eine Freistellung zu durchlaufen.

Ausgehend von Ende 2008 bräuchte ein Unternehmen also im günstigsten Falle bis Mitte 2012 (dies wäre der „best case“), realistisch jedoch eher bis 2014, um zu einer Zulassung zu gelangen. Als Folge könnte das Unternehmen je nach ATMP-Kategorie von 2012 bzw. 2013-2014 nicht mit dem Produkt auf dem Markt verbleiben. Dies könnte das wirtschaftliche Ende der betroffenen KMU bedeuten.

Zum Vergleich sei angemerkt, dass für die Nachzulassung der klassischen Arzneimittel bei Einführung der Zulassungspflicht seinerzeit mehr als zehn Jahre vorgesehen waren.

Um zu verhindern, dass die recht kurz gewählten Übergangsfristen zu Lasten der Hersteller und Patienten, die diese Therapien benötigen, gehen, fordert BIO Deutschland, dass rechtmäßig im Verkehr befindliche ATMP solange im nationalen Markt verbleiben dürfen, bis über die Zulassung entschieden worden ist, wenn vor Ablauf der Frist ein Antrag auf Zulassung eingereicht wurde.

### **3.3 Neue finanzielle Aufwendungen für bereits rechtmäßig im Verkehr befindliche ATMP**

Vor dem 30. Dezember 2008 bedurften die Hersteller biotechnologisch bearbeiteter Gewebeprodukte in Deutschland lediglich einer Herstellungserlaubnis nach dem nationalen Arzneimittelgesetz (AMG). Damit waren die Unternehmen ermächtigt, diese Produkte herzustellen und zu vertreiben. Sie waren somit rechtmäßig im Verkehr. Einige Therapieformen, wie z.B. die autologe Chondrozyten Transplantation (ACT), werden bereits seit mehr als zehn Jahren erfolgreich routinemäßig eingesetzt und sind mittlerweile zum Teil in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen worden.

Die ATMP-Verordnung stellt klar, dass Arzneimittel für neuartige Therapien biologische Arzneimittel sind. Deshalb gelten für die ATMP dieselben regulatorischen Grundsätze wie für Arzneimittel.

Bei der praktischen Umsetzung der ATMP-Verordnung zeigen sich jedoch innovationshemmende Auswirkungen, die gerade den Hauptentwicklungsträgern von neuartigen Therapieformen, nämlich kleinen, innovativen Biotechfirmen (meist in enger regionaler Kooperation mit entsprechenden Kliniken) hohe bürokratische und finanzielle Hürden auferlegen, die der beabsichtigten Entwicklung diametral zuwiderlaufen. Um die geforderte zentrale Zulassung<sup>4</sup> zu erhalten, ist fortan eine umfangreiche Dokumentation von unter anderem qualitätsbezogenen, präklinischen und klinischen Daten notwendig, wie sie auch für klassische Arzneimittel gefordert ist. Zum Nachweis einer signifikanten Wirksamkeit und der Sicherheit sind die Ergebnisse von mindestens einer zulassungsrelevanten Phase-III-Studie notwendig. Dies ist mit einem sehr hohen Kosten- und großem Zeitaufwand<sup>5</sup> sowie Bürokratie verbunden. Bereits im Verkehr befindliche Produkte, die derzeit von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet werden, sind ferner im Rahmen der nunmehr durchzuführenden Studien vom Hersteller kostenlos zur Verfügung zu stellen.

<sup>4</sup> Die selbst dann notwendig ist, wenn eine Tätigkeit nur in einem regionalen bzw. nationalen Markt angestrebt wird.

<sup>5</sup> Zum Beispiel hat die Firma Tigenix für die Phase III Studie ihres ACT-Produktes fünf Jahre gebraucht (vgl. Pressemitteilung TiGenix vom 19. Februar 2007)

Insbesondere innovative KMU, deren Geschäftsmodelle zumeist nur auf einem Produkt beruhen, werden durch die neuen Anforderungen zusätzlich belastet. Diese überwiegend risikokapitalfinanzierten Unternehmen müssen nunmehr die knappen finanziellen Ressourcen für die erforderliche Zulassung von bereits rechtmäßig im Markt befindlichen und zum Teil von der GKV erstatteten Produkten aufwenden, statt diese Gelder in die Erforschung neuer Produkte zu investieren. Durch die neuen Anforderungen sind also erneute Investitionen in Produkte, die nach langer Forschungs- und Entwicklungszeit Umsätze generieren, notwendig. Diese Investitionen können auch nicht durch die in der ATMP-Verordnung vorgesehenen finanziellen Erleichterungen für kleine und mittlere Unternehmen kompensiert werden.

Die ATMP-Verordnung sieht vor, dass KMU 90% der Kosten für eine wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice, normalerweise 35.000 – 70.000 €) erlassen werden. Zudem entfällt die Zulassungsgebühr (ca. 250.000 €) für bereits vor Dezember 2008 rechtmäßig im Verkehr befindliche Produkte. Auch die Gebühren für die Aufrechterhaltung der Zulassung im ersten Jahr nach deren Erteilung werden KMU und Krankenhäusern erlassen, wenn sie Produkte im öffentlichen Interesse herstellen (siehe Art. 19 ATMP-Verordnung). Diese Anreize begrüßt BIO Deutschland ausdrücklich. Leider sind sie jedoch marginal im Vergleich zu den Kosten einer Phase-III-Studie, die im ein- bis zweistelligen Millionenbereich liegen.

Letztendlich werden die innovativen Unternehmen aufgrund der neuen EU-Regulierung vor die Wahl gestellt, entweder auf das Produkt, was sich vor Inkrafttreten der ATMP-Verordnung rechtmäßig im Verkehr befand, ganz zu verzichten oder abermals Millionenbeträge für die Zulassung aufzuwenden.

#### **4. Rechtliche Situation in Deutschland**

Europäische Verordnungen gelten direkt in allen Mitgliedsstaaten. Daher bedurfte auch die ATMP-Verordnung keiner nationalen Umsetzung, um Geltungskraft in Deutschland zu erreichen. Sie regelt damit auch in Deutschland, dass für ATMP eine zentrale Zulassung zu erfolgen hat. Ausgenommen von der Zulassungspflicht sind lediglich ATMP, „die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden“ (Artikel 3 Nr. 7 der Richtlinie 2001/83/EG). Für die Anwendung dieser Produkte ist eine nationale Genehmigung erforderlich. Das nähere ist in § 4b Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt.

Danach ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die für die Genehmigung zuständige deutsche Behörde (§ 77 Abs. 2 AMG).

##### **4.1 Die krankenhausrrechtliche Ausnahme, sog. „Hospital Exemption“ (§ 4b AMG)**

§ 4b AMG wurde durch das AMG-Änderungsgesetz vom 17.07.2009 (BGBl. I S. 1990) neu in das AMG eingeführt. Damit werden die sog. „non-routine“-Arzneimittel für neuartige Therapien außerhalb der ATMP-Verordnung auf nationaler Ebene geregelt. In seinem Regelungsgehalt hält sich § 4b AMG eng an die ATMP-Verordnung; Abs. 1 legt fest, welche Produkte erfasst sind und bestimmt, welche rechtlichen Regelungen für diese Produkte anwendbar sind. Danach ist das AMG bis auf den vierten Ab-

schnitt (§§ 21 – 37: Zulassung von Arzneimitteln) mit Ausnahme des § 33 (Kosten)<sup>6</sup> und den siebten Abschnitt (§§ 43 – 53: Abgabe von Arzneimitteln) für alle Arzneimittel für neuartige Therapien (Somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) anwendbar. Ergänzend gelten Art. 14 Abs. 1 (Pharmakovigilanz) und Art. 15 Abs. 1 bis 6 (Rückverfolgbarkeit) der ATMP-Verordnung. Anstelle der Vorschriften über die Zulassung trifft § 4b Abs. 3 AMG eigenständige Bestimmungen, die im Ergebnis ein eigenständiges Genehmigungsverfahren normieren. Hinsichtlich der erforderlichen Angaben und Unterlagen finden die Vorschriften für die Genehmigung von Gewebezubereitungen in § 21a Abs. 2 – 8 AMG entsprechende Anwendung. Die für die Genehmigung vorzulegenden Unterlagen umfassen demnach auch Daten zu nichtklinischen Untersuchungen und zur klinischen Anwendung am Menschen (vgl. § 21 a Abs. 2 Nr. 7 und 8 AMG). Diese Anforderungen können aber herabgesetzt werden, wenn bestimmte Unterlagen und Angaben noch nicht beigebracht werden können. Die Genehmigung darf nur versagt werden, wenn die vorgelegten Unterlagen unvollständig sind, das Arzneimittel nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht oder nicht die vorgesehene Funktion erfüllt oder das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist. Sofern diese ATMP des § 4b Abs. 1 AMG vor dem 23.07.2009 befugt in den Verkehr gebracht wurden, dürfen sie in Deutschland bis zur Entscheidung über die Genehmigung im Verkehr bleiben, wenn der entsprechende Antrag bis zum 01.08.2010 (nicht regelmäßig hergestellte somatische Zelltherapeutika und Gentherapeutika) bzw. bis zum 01.01.2011 (nicht regelmäßig hergestellte biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) gestellt wurde.

## **4.2 Regelungen zu den Entnahmestellen**

Bei biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten werden lebensfähige Zellen oder Gewebe zur Regeneration, Wiederherstellung oder Ersatz menschlichen Gewebes genutzt. Diese Zellen bzw. das Gewebe müssen zunächst von einem Spender gewonnen werden. Dafür gilt die europäische Geweberrichtlinie (Richtlinie 2004/23/EG), die ihre Umsetzung in Deutschland durch das Gewebegesetz vom 20.07.2007 gefunden hat. Durch das Gewebegesetz wurden das Transplantationsgesetz (TPG), das AMG, das Transfusionsgesetz (TFG) und andere Rechtsvorschriften geändert.

Nach den durch das Gewebegesetz neu eingefügten §§ 20b und 20c AMG bedürfen Einrichtungen,

- die zur Verwendung bei Menschen bestimmte Gewebe im Sinne des § 1a TPG gewinnen (Entnahmeeinrichtung)
- in denen die für die Gewebegewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen durchgeführt werden (Gewebespenderlabore) sowie
- die Gewebe oder Gewebezubereitungen be- oder verarbeiten, konservieren, prüfen, lagern, in den Verkehr bringen oder einführen (Gewebeeinrichtungen)

einer Erlaubnis der zuständigen Landesbehörde.

Diese Behörde ist ebenfalls für die Überwachung zuständig. Im Rahmen der Überwachung wird die Einhaltung der „guten fachlichen Praxis“ in den Einrichtungen überprüft; dabei werden insbesondere die

---

<sup>6</sup> Entsprechend dem Entwurf eines 15. Gesetzes zur Änderung des AMG (BR-Drs. 582/10) vom 24.09.2010 – Mit der Änderung soll klargestellt werden, dass die Kostenvorschriften auch auf die Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG anwendbar sind.

Vorschriften des AMG, der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), des TPG und der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewebeV) zugrunde gelegt. Anhaltspunkte für die „gute fachliche Praxis“ finden sich in §§ 32 – 41 AMWHV sowie in der TPG-GewebeV. Ein verbindlicher Leitfaden fehlt aber bisher.

Aufgrund der Vielzahl der ineinandergreifenden Regelungen und der unterschiedlichen Auslegung durch die einzelnen Landesbehörden ergibt sich ein diffuses Bild. Die in einem Bundesland durchführbare Entnahme ist u. U. in anderen Bundesländern unter den gleichen Bedingungen nicht möglich. Zum Beispiel führt die vorgeschriebene Kontrolle von Gewebe-Entnahmestellen (meist Kliniken) durch die arzneimittelrechtlich bestellten Überwachungsbehörden teilweise zu der Situation, dass Operationssäle, die in völligem Einklang mit den Bestimmungen der Bundesärztekammer betrieben werden und in denen komplexe Eingriffe wie z.B. die Implantation von künstlichen Kniegelenken routinemäßig durchgeführt werden, u.U. nicht für einfache Knorpelbiopsien (zur Gewinnung von Ausgangsmaterial für autologe Knorpeltransplantationen) zugelassen wurden. Außerdem ist keine Frist für die Bearbeitung von Anträgen auf Erlaubnis zur Gewebegewinnung vorgegeben, so dass es bei den verschiedenen Landesbehörden zu sehr unterschiedlichen Bearbeitungszeiten kommt und der Antragsteller keine Planungssicherheit hat. Die Regelungsflut schafft eine große bürokratische Hürde insbesondere für KMU. Daher fordert BIO Deutschland die Regelungen zu vereinheitlichen und dabei sicherzustellen, dass gleiche Anforderungen in allen Bundesländern gelten.

### **4.3 Die vierte Hürde in Deutschland**

Die ATMP haben ein großes wirtschaftliches Potential. Um dieses optimal auszuschöpfen, ist es wichtig, dass diese innovativen Arzneimittel nach der Zulassung den Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Erstattung.

Für die Aufnahme einer neuen Methode ist im Hinblick auf die Frage der Erstattungsfähigkeit entscheidend, ob sie in die stationäre oder in die ambulante Versorgung eingeführt werden soll. Der konkrete Leistungsanspruch hinsichtlich der vertragsärztlichen Versorgung gesetzlich Krankenversicherter (ambulanter Bereich) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Selbstverwaltungsprinzips übertragen. Die Erstattungsmodalitäten sind dabei im AMG, in der Fassung, die es durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) erfahren hat, und in den entsprechenden Ausführungsnormen festgehalten.

Danach stehen alle neuen und innovativen Arzneimittel ab Markteinführung sofort zur Verfügung. Die Unternehmen können im ersten Jahr der Markteinführung ihr Produkt zum geforderten Preis vermarkten. Innerhalb des ersten Jahres werden der Erstattungsbetrag und die Erstattungsbedingungen vereinbart. Dazu reichen die pharmazeutischen Unternehmer dem G-BA zur Markteinführung ein Dossier zu Nutzen und Kosten ein. Dies können insbesondere die Phase-III-Studien des Zulassungsverfahrens sein, die gegebenenfalls in Abstimmung mit dem G-BA beziehungsweise dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) um weitere Studien ergänzt werden. Mit einem Dossier werden Nachweise insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen erbracht. Pharmazeutische Unternehmer haben Anspruch auf frühzeitige Beratung durch den G-BA, der hieran das IQWiG beteiligen kann. Auf Grundlage des Dossiers veranlasst der G-BA eine Nutzenbewertung, die in der Regel

# BIO DEUTSCHLAND

spätestens drei Monate nach Zulassung vorliegen soll. Er kann das IQWiG damit beauftragen. In der Bewertung wird hauptsächlich festgestellt, für welche Patientinnen, Patienten und Erkrankungen ein Zusatznutzen besteht, was die Vergleichsprodukte sind und ob das Arzneimittel „Solist“ ist oder ob Wettbewerb mit ähnlichen Arzneimitteln besteht (= kein „Solist“). Stellt der G-BA keinen Zusatznutzen fest, erfolgt eine Erstattung des neuen ATMP entsprechend des Festbetragsystems, soweit es grundsätzlich festbetragsfähig ist. Ist das ATMP nicht festbetragsfähig, vereinbart der pharmazeutische Unternehmer mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen GKV-Erstattungsbetrag als Rabatt auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in einer Höhe, dass der gesetzlichen Krankenversicherung keine Mehrkosten gegenüber der Vergleichstherapie mit gleichem Nutzen entstehen. Stellt der G-BA einen Zusatznutzen fest, ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung in Direktverhandlungen einen GKV-Erstattungsbetrag als Rabatt auf den ApU zu verhandeln. Die Vereinbarung soll auch Anforderungen an die Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit einer ärztlichen Verordnung beinhalten. Erfolgt keine Einigung, entscheidet eine zentrale Schiedsstelle innerhalb von drei Monaten. Der Schiedsspruch gilt ab dem 13. Monat nach dem erstmaligen Inverkehrbringen oder der Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets. Die Schiedsstelle setzt den Rabatt z. B. auf Basis internationaler Vergleichspreise fest.

Im Unterschied zum ambulanten Bereich können im stationären Bereich neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden eingeführt und finanziert werden (Finanzierung über DRG-Fallpauschalen, Zusatzentgelte oder krankenhausindividuelle Entgelte), ohne dass eine Zulassung durch den G-BA erforderlich ist. Es besteht die Möglichkeit, die Leistung über einen NUB- (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) Antrag beim GBA oder gleich direkt beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) als „Diagnosis Related Groups“ (DRG) anerkannt zu bekommen. Im DRG-Vergütungssystem wird jeder stationäre Behandlungsfall mittels einer Fallpauschale vergütet. Die Bearbeitung der DRG-Anträge haben die Selbstverwaltungspartner im Gesundheitswesen – die Deutsche Krankenhausgesellschaft, die Spitzenverbände der Krankenkassen und der Verband der privaten Krankenversicherung – der InEK GmbH übertragen. Erfolgt die Aufnahme in das DRG-Vergütungssystem nicht, besteht die Möglichkeit der Vergütung ggf. über Vereinbarungen, Modellvorhaben oder medizinische Wahlleistungen. Die Einführung von innovativen Methoden wird somit nicht behindert. Dies gilt, solange eine Methode nicht auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Verbandes der Krankenhäuser überprüft und durch einen Richtlinienbeschluss des G-BA ausgeschlossen wird (§ 137 c SGB V). Insoweit gilt im stationären Bereich eine generelle Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt, während im ambulanten Bereich eine aktive Zulassung erforderlich ist (Verbot mit Erlaubnisvorbehalt). Hierdurch wird die besondere Bedeutung der Innovationen in der stationären Versorgung deutlich.<sup>7</sup>

Die sofortige Verfügbarkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien ist ausdrücklich zu begrüßen. Ob diese ATMP die betroffenen Patientinnen und Patienten erreichen, bleibt abzuwarten. Diese überblicksartige Zusammenfassung zu den Erstattungsregelungen in Deutschland macht in jedem Fall die

---

<sup>7</sup> Dritter Bericht der Task Force „Pharma“, BMG 2009, S. 18

# BIO DEUTSCHLAND

Komplexität und den bürokratischen Aufwand für die Unternehmen deutlich. Es muss daher sichergestellt sein, dass keinem Unternehmen der Zugang zur Erstattung verwehrt bleibt.

Berlin, den 04.04.2011

# BIO DEUTSCHLAND

## **Arbeitsgruppe „Regulatorische Angelegenheiten“ der BIO Deutschland:**

**Markus Hofbauer**, Manager für Regulatorische Angelegenheiten der Wacker Biotech GmbH, leitet die Arbeitsgruppe „Regulatorische Angelegenheiten“ mit Vertreterinnen und Vertretern der Unternehmen:

Amantec GmbH, Anwaltskanzlei Sträter, Apceth GmbH & Co KG, Celgene GmbH, CellGenix GmbH, co.don® AG, Diapharm Biotech GmbH, Direvo Industrial Biotechnology GmbH, FGK Clinical Research GmbH, Jones Day, Kleiner Rechtsanwälte, NDA Regulatory Service GmbH, Noxxon Pharma AG, Osborne Clarke, PharmaLex GmbH, PricewaterhouseCoopers AG, Sozietät Rittershaus, SGS Institut Fresenius Berlin GmbH & Co. KG, SuppreMol GmbH, t2cure GmbH und Ulbrich & Partner.

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) mit mehr als 270 Mitgliedern - Unternehmen, BioRegionen und Branchen-Dienstleister - und Sitz in Berlin hat sich zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. **Dr. Peter Heinrich** ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind: **berlinbiotechpark GmbH, BusinessWire, Celgene GmbH, CMS Hasche Sigle, Commerzbank AG, Deutsche Bank AG, EBD Group, Ernst & Young AG, KPMG AG, Miltenyi Biotec GmbH, MLawGroup, PricewaterhouseCoopers AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und TVM Capital GmbH.**

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland und der Arbeitsgruppen erhalten Sie gerne auf Anfrage bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter [www.biodeutschland.org](http://www.biodeutschland.org)

BIO Deutschland e.V.

Tegeler Weg 33 / berlinbiotechpark

10589 Berlin

Tel.: 030-3450593 30

Fax: 030-3450593 59

E-Mail: [info@biodeutschland.org](mailto:info@biodeutschland.org)