

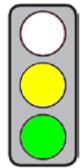
# ERFAHRUNGEN MIT DER ATMP-VERORDNUNG

cepAnalyse Nr. 34/2014

## KERNPUNKTE

**Ziel des Berichts:** Die Kommission beschreibt die bisherigen Erfahrungen mit der Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP-Verordnung) und stellt Erwägungen für eine Änderung dieser Verordnung an.

**Betroffene:** Forschende Pharmaunternehmen, nicht gewinnorientierte Einrichtungen und Krankenhäuser.



**Pro:** Die Ausweitung des Zertifizierungsverfahrens auf Universitäten und andere nicht kommerzielle Einrichtungen ist sachgerecht. Denn sie benötigen einen besseren Finanzierungszugang, um ihre ATMP zur Marktreife zu bringen.

**Contra:** Die Überarbeitung der Krankenhausausnahme, über die ATMP ohne Zulassung in inländischen Krankenhäusern eingesetzt werden dürfen, ist zur Verringerung negativer Anreize nicht erforderlich.

## INHALT

### Titel

**Bericht COM(2014) 188** der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat vom 28. März 2014 gemäß Artikel 25 der 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.

### Kurzdarstellung

Artikelangaben beziehen sich auf die VO (EG) Nr. 1394/2007.

#### ► Hintergrund

- Arzneimittel für neuartige Therapien („ATMP“; advanced therapy medicinal products) basieren auf Gentherapie, somatischer Zelltherapie oder biotechnologischer Gewebearbeitung („Tissue-Engineering“).
- Seit dem 30. Dezember 2008 regelt die Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP-Verordnung; VO (EG) Nr. 1394/2007) deren Zulassung, Überwachung und Pharmakovigilanz. Sie enthält insoweit Sonderregeln gegenüber
  - der Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (RL 2001/83/EG) und
  - der Verordnung zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (VO (EG) Nr. 726/2004).

Im Übrigen gelten diese beiden Rechtsakte auch für ATMP.

- Wesentliche Elemente der ATMP-Verordnung sind
  - das obligatorische Zulassungsverfahren (Art. 8 und 9),
  - das optionale Zertifizierungsverfahren (Art. 18),
  - das Klassifizierungsverfahren (Art. 17),
  - die wissenschaftliche Beratung (Art. 16) und
  - verschiedene Gebührenermäßigungen (Art. 19).
- Für alle Verfahren ist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zuständig.
- Wenn für eine konkrete Behandlung kein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zugelassen ist, können die Mitgliedstaaten die Anwendung eines nicht zugelassenen ATMP genehmigen („Krankenhausausnahme“, Art. 28 Abs. 2). Es kann dann eingesetzt werden, wenn es
  - für einen einzelnen Patienten hergestellt wird,
  - unter ärztlicher Überwachung in einem Krankenhaus in diesem Mitgliedstaat angewendet wird und
  - den nationalen Pharmakovigilanz- und Qualitätsvorschriften entspricht.

#### ► Zulassungsverfahren

- Das Zulassungsverfahren ist für das Inverkehrbringen eines ATMP zwingend erforderlich. Die Zulassung gilt in allen Mitgliedstaaten.
- Bei der EMA prüft der Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des ATMP und erstellt darüber den Entwurf eines Gutachtens. Der Entwurf wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel geleitet, der seinerseits ein Gutachten über das ATMP erstellt.
- Die letzte Entscheidung über den Antrag trifft die Kommission.
- Für bereits auf dem Markt befindliche ATMP wurden Übergangsfristen für die ggf. erforderliche nachträgliche Zulassung bestimmt. Die Auflagen der ATMP-Verordnung waren zu erfüllen
  - bei der Gentherapie und der somatischen Zelltherapie bis zum 30. Dezember 2011 und
  - bei biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten bis zum 30. Dezember 2012.

- Bis zum 30. Juni 2013 wurden zehn Zulassungsanträge gestellt, darunter fünf für ATMP, die bereits auf dem Markt waren. Von den zehn Anträgen wurden bis zum 30. Juni 2013
  - vier Anträge positiv beschieden,
  - vier Anträge, darunter ein Antrag für ein bereits auf dem Markt befindliches ATMP, abgelehnt und
  - zwei Anträge noch nicht beschieden.
- ▶ **Zertifizierungsverfahren**
  - Mit dem Zertifizierungsverfahren kann sich der ATMP-Entwickler bestätigen lassen, dass die vorklinische Entwicklung und die Qualität seines ATMP den rechtlichen Anforderungen entsprechen.
  - Das Zertifizierungsverfahren steht nur kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) zur Verfügung. Es soll ihnen ermöglichen, sich die erforderlichen Mittel zur Durchführung von klinischen Prüfungen zu beschaffen.
  - Bis zum 30. Juni 2013 wurden drei Anträge auf Zertifizierung gestellt. Die EMA hat allen drei Herstellern das Zertifikat erteilt.
  - Die KMU erhalten derzeit Gebührenermäßigungen von 90%.
- ▶ **Klassifizierungsverfahren**
  - Mit dem Klassifizierungsverfahren kann der ATMP-Entwickler von der EMA prüfen lassen, ob sein Produkt als ATMP im Sinne der Verordnung einzustufen ist.
  - Die Klassifizierungsempfehlung ist EU-weit verbindlich.
  - Bis zum 30. Juni 2013 wurden zu 87 Klassifizierungsanträgen 81 Klassifizierungsempfehlungen ausgesprochen.
  - Von den Klassifizierungsanträgen wurden
    - knapp 50% von KMU,
    - 15% von nicht gewinnorientierten Unternehmen und
    - 5% von großen Pharmaunternehmen gestellt.
  - Das Klassifizierungsverfahren ist gebührenfrei.
- ▶ **Wissenschaftliche Beratung**
  - Der ATMP-Entwickler kann sich bereits während der Entwicklungsphase von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wissenschaftlich beraten lassen, damit der Zulassungsantrag größtmögliche Aussicht auf Erfolg hat.
  - Die EMA hat bis 30. Juni 2013 in 93 Fällen und zu 65 verschiedenen Produkten eine wissenschaftliche Beratung durchgeführt.
  - Die Beratungen betrafen
    - zu über 60% ATMP von KMU,
    - zu rund 6% ATMP aus dem akademischen Bereich und
    - zu weniger als 10% ATMP von großen Pharmaunternehmen.
  - Im Vorfeld von sieben der zehn Zulassungsverfahren wurde eine Beratung durchgeführt.
  - Für KMU gibt es Gebührenermäßigungen von 90%.
- ▶ **Weitere Regulierung**
  - Die Kommission darf Auflagen für Zulassungsanträge, eine gute Herstellungspraxis, eine gute klinische Praxis und die Rückverfolgbarkeit von ATMP erlassen (Art. 4, 5, 14 und 15).
  - Sie hat Regelungen für Zulassungsanträge (RL 2009/120/EG) und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis ([SANCO/AM/sl/ddg1.d.6\(2012\)860362](#)) erlassen.
  - Für Regelungen für eine gute klinische Praxis und die Rückverfolgbarkeit von ATMP hält die Kommission weitere Erfahrungen für erforderlich.
- ▶ **Erfahrungen bei der Anwendung der ATMP-Verordnung**
  - Laut Kommission lässt sich nicht feststellen, ob die ATMP-Verordnung in der EU zu einer größeren Zahl von ATMP geführt hat. Denn die Mitgliedstaaten haben nur unzureichende Daten über die schon vor dem Inkrafttreten verfügbaren ATMP übermittelt.
  - Die Krankenhausaussnahmen sieht die Kommission sehr skeptisch. Einerseits ermöglichen sie den Patienten einen schnellen Zugang zu ATMP. Andererseits führen sie möglicherweise dazu, dass für ATMP keine EU-weite Zulassung beantragt wird, damit sie unter die Ausnahme fallen. Dann gelangen sie nicht auf den Binnenmarkt, so dass sie nur im Rahmen der Ausnahmegenehmigung, also nur bei weiteren inländischen Patienten eingesetzt werden können.
  - Der Umstand, dass nur für fünf bereits auf dem Markt befindliche ATMP ein Zulassungsantrag gestellt wurde, ist laut Kommission darauf zurückzuführen ist, dass die Mitgliedstaaten für weitere ATMP eine Krankenhausaussnahme genehmigt haben.
  - Das Zulassungsverfahren ist laut Kommission zu komplex und sollte „rationeller gestaltet“ werden. Konkrete Vorschläge macht sie nicht. Allerdings will sie sich mit den Besonderheiten autologer Produkte befassen.
    - Bei autologen Produkten werden patienteneigene Zellen entnommen, behandelt oder expandiert und anschließend reimplantiert.

- Das Herstellungsverfahren weist wegen des bei jedem Patienten anderen Ausgangsmaterials Besonderheiten auf, die bei anderen Arzneimitteln nicht bestehen.
- Für die Kommission ist es „enttäuschend“, dass das Zertifizierungsverfahren fast nicht in Anspruch genommen wurde. Sie sieht dafür zwei Ursachen:
  - Die Gebührenermäßigungen gelten nicht für nicht gewinnorientierte Einrichtungen, und
  - der Mehrwert der Zertifizierung ist zu gering, weil das Verfahren nur dem vorklinischen Bereich gilt und nicht mit dem Zulassungsverfahren verknüpft ist.
- Das Klassifizierungsverfahren bewertet die Kommission positiv, sieht aber noch Verbesserungspotential:
  - Positiv ist, dass das Verfahren für die gesamte EU zentral durchgeführt wird und gebührenfrei ist.
  - Schwachpunkt ist, dass die nationalen Behörden es nicht nutzen können, wenn sie mit Abgrenzungsfragen konfrontiert sind.
- Die wissenschaftliche Beratung sieht die Kommission überwiegend positiv. Es könnte aber durch die Einbeziehung der nicht gewinnorientierten Einrichtungen in die Gebührenermäßigungen verbessert werden.

#### ► **Schlussfolgerungen der Kommission**

- Belastende Auflagen für den ATMP-Entwickler müssen auf das erforderliche Maß beschränkt sein, da sie die Entwicklung hemmen. Darunter darf die Patientensicherheit aber nicht leiden.
- Die Regulierung muss „an den raschen wissenschaftlichen Fortschritt angepasst“ werden.
- Die Kommission benennt folgende konkrete Maßnahmen:
  - „Feinabstimmung der [...] ATMP-Definitionen“ zur Erfassung aller ATMP und zur Verhinderung uneinheitlicher nationaler Klassifizierungen,
  - Überarbeitung der Krankenhausaussnahme zur Vermeidung negativer Anreize,
  - Anpassung der Zulassungsbedingungen für besondere Produkte, insbesondere für autologe ATMP,
  - Ausweitung des Zertifizierungsverfahrens auf nicht kommerzielle Einrichtungen und „bessere Verzahnung“ mit dem Zulassungsverfahren,
  - Verbesserung der Bedingungen für nicht gewinnorientierte Einrichtungen.

### **Politischer Kontext**

Die Kommission hat 2013 eine öffentliche Konsultation über die Erfahrungen mit der ATMP-Verordnung durchgeführt, deren Ergebnisse im Bericht berücksichtigt wurden.

### **Politische Einflussmöglichkeiten**

Generaldirektionen:	GD Beschäftigung und Soziales (federführend)
Ausschüsse des Europäischen Parlaments:	Beschäftigung (federführend), Berichterstatter: Alejandro Cercas (S&D-Fraktion, E);
Bundesministerien:	Familie (federführend)
Ausschüsse des Deutschen Bundestags:	Arbeit (federführend); Wirtschaft, Familie

## **BEWERTUNG**

### **Ökonomische Folgenabschätzung**

#### **Ordnungspolitische Beurteilung**

Der vorliegende Bericht über die bisherige Anwendung der ATMP-Verordnung zeigt die Schwachstellen der Regulierung – die nicht zuletzt aus der Dynamik in der Branche resultieren – auf, was Voraussetzung dafür ist, dass diese behoben werden. Insbesondere ist eine genauere Definition von ATMP nötig, um mit der wissenschaftlichen Entwicklung Schritt zu halten und den ATMP-Herstellern Planungssicherheit zu geben. Auch sollte das Klassifizierungsverfahren auf EU-Ebene stärker mit Abgrenzungsverfahren auf nationaler Ebene verknüpft werden – etwa durch eine Meldepflicht der Mitgliedstaaten bei nicht eindeutigen Zuordnungsfragen. Damit würde sichergestellt, dass alle ATMP EU-weit gleich behandelt werden.

#### **Folgen für Effizienz und individuelle Wahlmöglichkeiten**

**Die Überarbeitung der Krankenhausaussnahme, über die ATMP ohne Zulassung in inländischen Krankenhäusern eingesetzt werden dürfen, ist zur Verringerung negativer Anreize nicht erforderlich.** Zwar geht von ihr der Anreiz aus, eine EU-weite ATMP-Zulassung – zumindest kurzfristig – nicht zu beantragen, denn die Zulassung ist zeit- und kostenintensiver als die Krankenhausaussnahme. Jedoch überzeichnet die Kommission das Problem: Es besteht nur, wenn der Hersteller sein ATMP ausschließlich in inländischen Krankenhäusern und nur in Einzelfällen zur Verfügung stellen möchte. Denn die Krankenhausaussnahme gilt nur in dem Mitgliedstaat, in dem der Hersteller seinen Sitz hat. In der Regel wird der Hersteller aber eine EU-weite Vermarktung anstreben, weil ATMP regelmäßig nur für wenige Patienten in Frage kommen. Dafür ist die EU-weite Zulassung nötig.

Unproblematisch sind die – weiterhin geltenden – Krankenhausaussnahmen für ältere ATMP, für die in der Übergangsphase keine EU-weite Zulassung beantragt wurde. Sie machen lediglich deutlich, dass es durchaus Hersteller geben kann, denen die Beschränkung auf inländische Krankenhäuser genügt und die deshalb die

kostspielige Zulassung nicht beantragen. Diesen Herstellern pauschal die Krankhausausnahme zu entziehen, in der Hoffnung, dass sie dann eine Zulassung für ihr ATMP beantragen, ist riskant. Es muss damit gerechnet werden, dass sie ihre ATMP bei Entzug der Krankhausausnahme eher ganz vom Markt nehmen, als die Zulassung zu beantragen. Somit stünden auch den Patienten im Inland diese Präparate nicht mehr zur Verfügung. Im Übrigen haben die nationalen Behörden bereits heute die Möglichkeit, die Krankhausausnahme zu entziehen. Dies ist unter anderem dann möglich, wenn der Ausnahmecharakter nicht mehr gegeben ist, sondern eine Vielzahl von Patienten behandelt wird. Auch eine EU-weite Erteilung von Krankhausausnahmegenehmigungen durch die EMA, dann gültig für die Krankenhäuser in allen Mitgliedstaaten, ist nicht zielführend. Denn damit würde allen ATMP-Entwicklern jeglicher Anreiz genommen, eine Zulassung zu beantragen, solange der Ausnahmecharakter anerkannt wird.

Das Zertifizierungsverfahren dient als Qualitätssiegel und signalisiert potenziellen Fremd- und Eigenkapitalgebern, dass die Entwicklung eines ATMP erfolgversprechend ist. Damit erleichtert es den Entwicklern die Finanzierung. **Die Ausweitung des Zertifizierungsverfahrens auf Universitäten** und andere nicht kommerzielle Einrichtungen **ist sachgerecht. Denn gerade diese Einrichtungen** sind erheblich in der ATMP-Forschung engagiert und **benötigen einen besseren Finanzierungszugang, um Ausgründungen zu finanzieren und ihre ATMP zur Marktreife zu bringen.** Denkbar wäre zudem eine weitere Zertifizierung, wenn die Entwicklung so weit fortgeschritten ist, dass erste klinische Studien den Erfolg des ATMP belegen und das Ende des Zulassungsverfahrens absehbar ist.

Das Beratungsverfahren bietet zwar keine Gewähr dafür, dass später die Zulassung erteilt wird, verbessert aber die Erfolgsaussichten erheblich. Denn bereits in der Entwicklungsphase zeichnen sich sensible Punkte ab, die später im Zulassungsverfahren eine Rolle spielen werden. Die Gebührenermäßigung für KMU sollte indes auch für nicht kommerzielle Einrichtungen wie Universitäten gelten. Denn sie sind in der Regel finanzschwach.

#### Folgen für Wachstum und Beschäftigung

Vernachlässigbar.

#### Folgen für Standortqualität Europas

Die Schaffung eines innovationsfreundlichen Rechts für ATMP trägt dazu bei, Europa als Forschungsstandort zu stärken.

### Juristische Bewertung

#### Kompetenz

Die Kommission ist verpflichtet, diesen Bericht vorzulegen (Art. 25 ATMP-Verordnung). Die daraus resultierenden Vorschläge für Änderungen der ATMP-Verordnung werden im Wesentlichen auf die Verbesserung des Binnenmarktes ausgerichtet sein, wofür eine Kompetenz gegeben ist (Art. 114 AEUV).

#### Subsidiarität

Soweit erkennbar, ist das Ziel möglicher Änderungen der ATMP-Verordnung die bessere Verfügbarkeit von ATMP in der gesamten EU. Dieses Ziel lässt sich durch EU-Handeln, insbesondere durch ein einheitliches Zulassungsverfahren, besser erreichen als durch nationales Handeln.

#### Verhältnismäßigkeit gegenüber den Mitgliedstaaten

Derzeit nicht bewertbar.

#### Sonstige Vereinbarkeit mit EU-Recht

Derzeit nicht bewertbar.

#### Auswirkungen auf das deutsche Recht

Soweit die Krankhausausnahme überarbeitet wird, sind Änderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und dort insbesondere in § 4 b AMG erforderlich, der die Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien enthält.

### Alternatives Vorgehen

Im Interesse der Übersichtlichkeit sollten die Bestimmungen für ATMP als eigenes Kapitel in den Humanarzneimittelkodex (RL 2001/83/EG) und in die Verfahrensverordnung (VO (EG) Nr. 726/2004) aufgenommen werden.

### Zusammenfassung der Bewertung

Die Überarbeitung der Krankhausausnahme, über die ATMP ohne Zulassung in inländischen Krankenhäusern eingesetzt werden dürfen, ist zur Verringerung negativer Anreize nicht erforderlich. Die Ausweitung des Zertifizierungsverfahrens auf Universitäten und andere nicht kommerzielle Einrichtungen ist sachgerecht. Denn sie benötigen einen besseren Finanzierungszugang, um ihre ATMP zur Marktreife zu bringen.