

MASTER THESIS

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

„ATMPs Anwendung unter der Krankenhausausnahme
(Hospital Exemption) - der Weg schnelle Hilfe für den
„therapielosen“ Patienten zu ermöglichen oder die zentrale
Zulassung umzugehen“

verfasst von / submitted by

Mag.Jasna Aleksic

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

Master of Science (MSc)

Wien, 2023 / Vienna 2023

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

UA 992 580

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

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement

Betreut von / Supervisor:

Mag.Dr. Christina Meissner

Danksagung

Meinem Mann, meinen liebevollen Kindern

Danke Aleksandar, Viktor, Filip und Emily für die moralische Unterstützung und das Ihr mein Laune immer ausgehalten habt!

Meinen Eltern, Schwestern und Schwiegereltern

Danke dass Ihr mir Eure Zeit geschenkt habt und sich um meine Kinder gekümmert habt!

Frau Dr. Christina Meissner

für die liebevolle Betreuung, schnelles und professionelles Korrigieren und vor allem äußerst menschliches Umgehen miteinander. Vielen lieben Dank!

Allen an der Online Umfrage beteiligten Einrichtungen

Vielen lieben Dank für die investierte Zeit!

Zusammenfassung

Hintergrund: ATMPs zählen innerhalb des regulatorischen Rahmens in der EU zu den Biologischen Arzneimitteln (biological product) und lassen sich gemäß Klassifikation aus der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und dem Teil IV zum Annex I der Richtlinie 2001/83/EC in vier Klassen unterteilen: Gentherapeutika, Somatische Zelltherapeutika, Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und kombinierte ATMPs. Die Klassifizierung von Therapeutika als ATMP wird in der Europäischen Union (EU) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgenommen und die Produkte werden von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Die Verordnung über die Ausnahme von der verpflichtenden zentralen Zulassung nennt sich die *Krankenhausausnahme* bzw. *Hospital Exemption (HE)* Anwendung. Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG ermöglicht die ATMPs Anwendung, ohne vorher zentral zugelassen werden zu müssen, wenn bestimmte Voraussetzungen vorliegen.

Hypothesen:

HE-Anwendung stellt eine Möglichkeit ohne zentrale Zulassung ATMPs auf den Markt zu bringen und stellt einen guten Weg therapielosen Patienten schnell zu helfen, andererseits stellt es eine Bremse dar um mehr ATMPs durch die zentrale Zulassung auf dem Weg zu bringen.

ATMPs müssen im EU- Raum zentral zugelassen werden, die Ausnahme von dieser Regelung die HE stellt eine Möglichkeit von dieser Regelung abzuweichen und findet in vielen EU Ländern Anwendung um ATMPs Patienten in Krankenanstalten zugänglich zu machen.

Methoden:

Mittels Online Umfrage an 272 Krankenanstalten in Österreich anbei zwölf Fragen, mit minimal zwei und maximal sechs Antwortmöglichkeiten und abhängig von der Fragestellung mit einer oder mehreren Auswahlmöglichkeiten. Weiteres wurde intensive Literaturrecherche durchgeführt um unterschiedliche Auslegungen der HE in verschiedenen EU-Ländern zu erforschen und die Vorteile bzw. Nachteile deren Anwendung zu erfassen.

Ergebnisse:

Der HE-Weg bietet eindeutig eine ausgezeichnete Möglichkeit, Patienten mit einem nicht lizenzierten ATMP zu behandeln, wenn kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht. Im Fall von seltenen und momentan therapielosen Erkrankungen stellt das unschätzbare Möglichkeit ein Leben zu retten. Im Interesse der allgemeinen Gesundheit und zum Wohl des Patienten muss es aber klare Grenzen geben, ab wann die HE-Anwendung nicht mehr die optimale Lösung ist. Sobald ein klinisch geprüftes ähnliches Arzneimittel auf dem Markt für dieselbe Indikation verfügbar ist, muss die HE-Anwendung Erlaubnis eingezogen werden. Weiteres ist die Datensammlung aller HE-Anwendungen, mit klarem Zugriff für die Ärzte, Gesundheitsbehörden,

Versicherungsträger und Aufsichtsbehörden eine Zukunftsidee die die Transparenz und Gesundheitsentwicklung fördern würde. Klinische Studien sind nach wie vor der sicherste Weg, den Patienten möglichst sichere und wirksame Therapie, auf EU-Ebene zu gewährleisten und die HE-Anwendung darf nur die Alternative aber kein Hauptweg dafür sein.

Abstract

Background: ATMPs are considered biological medicinal products within the regulatory framework in the EU and can be divided into four classes according to the classification from Regulation (EC) No 1394/2007 and Part IV to Annex I of Directive 2001/83/EC: Gene Therapeutics, Somatic Cell Therapeutics, Bioengineered Tissue Products and Combined ATMPs. In the European Union (EU), the classification of therapeutics as ATMPs is made by the European Medicines Agency (EMA) and the products are centrally authorized by the European Commission. The regulation on the exemption from the mandatory central authorization is called the Hospital Exemption (HE) application. Art. 3 No. 7 RL 2001/83/EC allows ATMPs application without having to be centrally approved beforehand if certain conditions are met.

Hypotheses:

HE-application is a possibility to bring ATMPs on the market without central approval and is a good way to help therapy-less patients quickly, on the other hand it is a brake to bring more ATMPs on the market through central approval.

ATMPs have to be centrally approved in the EU, the exception to this regulation the HE is a possibility to deviate from this regulation and is used in many EU countries to make ATMPs available to patients in hospitals.

Methods:

By means of an online survey to 272 hospitals in Austria, including twelve questions with a minimum of two and a maximum of six possible answers and, depending on the question, with one or more possible choices. Furthermore, intensive literature research was conducted to explore different interpretations of HE in different EU countries and to assess the advantages or disadvantages of their application.

Results:

The HE route clearly provides an excellent option to treat patients with an unlicensed ATMP when no licensed drug is available. In the case of rare and currently therapy-less diseases, this represents invaluable opportunity to save lives. However, in the interest of general health and for the benefit of the patient, there must be clear boundaries as to when HE use is no longer the optimal solution. As soon as a clinically proven similar drug is available on the market for the same indication, the HE use permission must be withdrawn. Further, data collection of all HE applications, with clear access for physicians, health authorities, insurance carriers and regulatory agencies is a future idea that would promote transparency and health development. Clinical trials are still the safest way to provide patients with the safest and most effective therapy possible, at the EU level, and the HE application must only be the alternative but not the main way to do so.

Zusammenfassung	I
Abstract	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Einleitung	1
Warum Gentherapie	1
Hämophilie - Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung	3
Behandlungsmethoden der Hämophilie	4
Gentherapie bei Hämophilie	5
Zugelassene ATMPs seit dem Jahr 2009	6
Regulatorische Anforderungen an ATMP	6
Committee for Advanced Therapie	7
Hospital Exemption - Krankenhausaussnahme - gesetzliche Regelungen	8
Auslegung und Umsetzung der HE im österreichischen AM	9
Auslegung und Umsetzung der HE im deutschen AMG	9
Methoden	11
Umfrageform	11
Die kontaktierte Einrichtungen- Krankenanstalten	11
Fragendesign	11
Ergebnisse	15
Alle Fragen und Antworten im Übersicht	15
1. Frage: Kennen sie die Begriffe ATMP und Hospital Exemption ?	15
2. Frage: Finden Sie die rechtliche Lage bezüglich HE Anwendung in Österreich klar ausgedrückt oder verbesserungswürdig?	15
3. Frage: Werden ATMPs in Ihrer Krankenanstalt angewendet?	16
Warum nicht? in welchen Rahmen?	16
Frage 4: Mehr Informationen durch die Behörden in Österreich über HE Ausnahme würde mich veranlassen, die Anwendung von ATMPs im Rahmen der HE in Erwägung zu ziehen?	17
Frage 5: Wie viele ATMPs werden in ihrer Krankenanstalt im Rahmen der HE / Im Rahmen individuellen Heilversuches im Durchschnitt jährlich angewendet / Herstellungsort ?	18
Frage 6: ATMPs sollen, im Rahmen der HE vermehrt angewendet werden, um einerseits "therapielosen Patienten" schnelle Hilfe zu bieten und andererseits die ATMP Entwicklung zu fördern?	19
Diskussion	20
Schwierigkeiten der präklinischen und klinischen Prüfungen bei ATMPs	20
Abweichung vom Standard Studiendesign	21
Regulatorische Rahmen bei der ATMPs Zulassung	21

Die Lösungen und Motivation für die Zulassung	22
Hospital Exemption als alternativer Weg zur Zulassung	23
Nicht routinemäßige Herstellung	25
GMP- Richtlinien- Herstellungsstandards für die ATMPs	26
Transparenz der HE-Anwendung	26
Restriktionen der Anwendung	26
Österreich - HE Anwendung / Individualisierter Heilversuch	27
Sweden - Das Projekt „ATMP 2020“	29
Conclusio	31
Literaturverzeichnis	33
Abbildungsverzeichnis	38
Tabellenverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ADA	Adenosin Desaminase
AMG	Arzneimittelgesetz
Anti TFPI	Anti-tissue factor pathway inhibitor
ATMP	Advanced Therapie Medical Product
CAT	Committee for Advanced Therapies
CAR-T Zellen	Chimärer Antigenrezeptor T- Zellen
cATMP	Combined ATMP
cDNA	Copy DNA
DNA	Desoxynucleic acid
EHL	Extended life time
EMA	European medical Agency
EU	Europäische Union
EG	Europäische Gemeinschaft
GTMP	Gene therapy medicinal products
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hospital Exemption
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IH	Individueller Heilversuch
m-RNA	Messenger Ribonukleinsäure
NFRT	Non-factor replacement therapy
sCTMP	Somatic cell therapy medicinal product
SCID	Severe combined immunodeficiency
TEP	Tissue engineered product
VWF	Von- Willenbrand Faktor

Einleitung

Unter dem Begriff ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) fallen humane Arzneimittel, die aus Genen, Zellen oder Geweben gewonnen werden. Die werden als die revolutionäre Chance für die Therapie verschiedener Erkrankungen, die bisher unzufriedenstellend therapiert worden sind, angesehen. ATMPs zählen innerhalb des regulatorischen Rahmens in der EU zu den Biologischen Arzneimitteln und lassen sich gemäß Klassifikation aus der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und dem Teil IV zum Annex I der Richtlinie 2001/83/EC in vier Klassen unterteilen: Gentherapeutika, Somatische Zelltherapeutika, Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und kombinierte ATMPs. Aufteilung von ATMPs in der Abbildung 1 zu sehen. [1]

Gentherapeutika (GTMP- Gene therapie medicinal products) enthalten als Wirkstoff rekombinante Nukleinsäuren, die zu einer therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Wirkung führen. Somatische Zelltherapeutika (sCTMP- somatic cell therapy medicinal product) enthalten Zellen oder Gewebe, die entweder substantiell manipuliert wurden, um ihre biologischen Eigenschaften zu verändern, oder die nicht für die gleichen wesentlichen Funktionen im Körper vorgesehen sind.

Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP - Tissue engineered product) enthalten Zellen oder Gewebe, die so verändert wurden, dass sie zur Reparatur, Regeneration oder zum Ersatz von menschlichem Gewebe eingesetzt werden können.

Kombinierte ATMPs (cATMP) enthalten neben dem ATMP ein oder mehrere Medizinprodukte als integralen Bestandteil des Medikaments. Als Beispiel können Zellen, die in eine biologisch abbaubare Matrix oder ein Gerüst eingebettet sind, genannt werden.

Alle vier Klassen enthalten entweder lebende Zellen oder Genetisches Material ,dass mit Hilfe von Vektoren verabreicht wird. Dadurch sind diese Arzneimittel in einem hohen Maß komplex. Die Zellen werden entweder vom Patienten selbst oder vom allogenen Spendern gewonnen,aufgearbeitet und dem Patienten wieder appliziert. Hier zeigt sich ihre Anwendungspotential im Rahmen der personalisierten Medizin. [2]

Warum Gentherapie

Die Grundeinheit der Erbinformation der Menschheit ist der Abschnitt auf der DNA, Gen genannt, der weiterhin die Sequenz eines Proteins bestimmt. Die fundamentalen Prozesse der Übersetzung der Information von der DNA auf die Proteine werden mittels mRNA und der biochemischen Prozessen: Replikation, Transkription und Translation ermöglicht. Im Falle eines Fehlers in diesem Übersetzungsprozess und jegliche Veränderung auf dem genetischem Material einer Zelle kommt es zu einer Mutation.

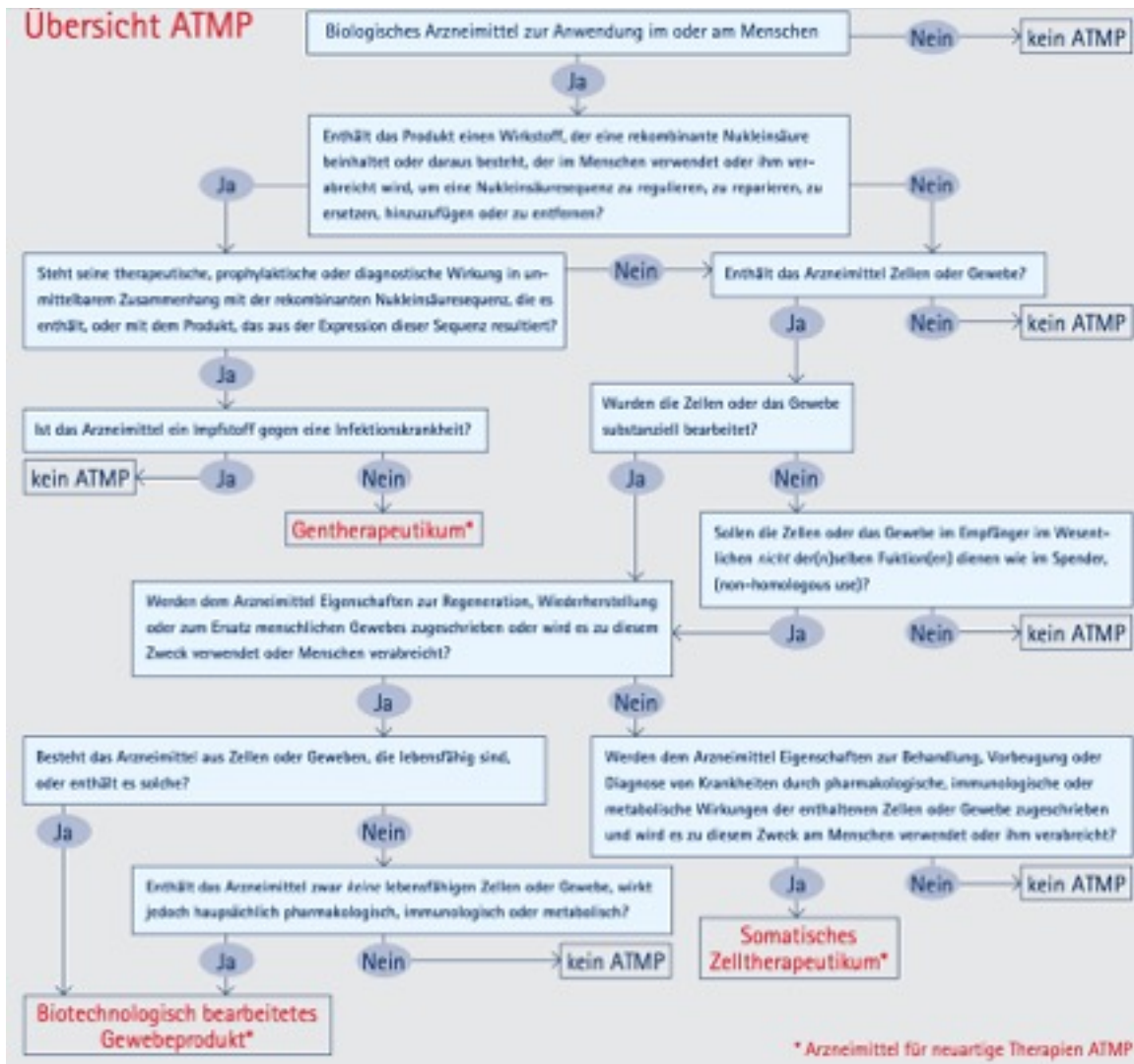


Abbildung 1: Überblick über die Klassifizierung biologischer Arzneimittel und deren Zugehörigkeit/ nicht Zugehörigkeit zu den ATMPs aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 [2]

Nach Klein et al. werden drei Arten genetischer Erkrankungen unterschieden:

*monogene Erkrankungen-> es reicht die Mutation in einem einzelnen Gen (Mukoviszidose, Chorea Huntington, Hämophilie)

*multifaktorielle Erbkrankheiten oder Multigenerkrankungen-> kleine, mehrfache Genmutationen

*Chromosomenstörungen-> wenn Struktur oder Anzahl der Chromosomen verändert wird (Down-Syndrom). [16]

Die Idee der Gentherapie war, durch das Einbringen von gesunden Genen in das betroffene Gewebe oder Zellen, das defekten Gen zu ersetzen um somit die systemischen Nebenwirkungen der klassischen Therapie umzugehen, weil das Gen dann im reparierten Zustand seine natürliche Funktion wahrnehmen kann. Der Transport von genetischer Information in die Zellen muss mit Hilfe von Vehikeln (Transportern) erfolgen, weil diese ungeschützt im Körper abgebaut werden.

Der Transfer von Genen in Zellen kann auf zwei Wegen erfolgen: In vivo - direktes Einbringen mit dem Vektor in den Patienten oder ex vivo. Für ex vivo sind zunächst die Zellen aus dem Patienten zu isolieren und gegebenenfalls aufzureinigen (trennen von anderen Zellpopulationen), danach erfolgt der Vektor-Gentransfer „in der Petrischale“. [8]

Im Jahr 1990 wurde die erste Gentherapie im Rahmen eines „Experiments“ an eine Patientin verabreicht. Die vierjährige Patientin, Ashanta De Silva, die an SCID (severe combined immunodeficiency) Syndrom gelitten hat, bekam die Gentherapie und wurde somit zur ersten Gentherapie Patientin. Die angeborene vererbte Mutation des Gens verhindert die Bildung des Enzyms ADA (Adenosin Desaminase), das im gesunden Körper die weißen Blutkörperchen aktivieren soll und so die einfache Schadstoffe für den Körper im Alltag inaktivieren soll. Der Patientin wurde das gesunde ADA Gen appliziert. Der Erfolg veranlasste die Wissenschaftler zu hoffen, dass dieses Experiment eine große Revolution in der Medizin auslösen könnte. Die Gentherapie erlitt im Jahr 1999 einen mit dem Tod eines amerikanischen Patienten, der durch zu hohe Konzentration eines Adenoviren Vektors starb, einen Rückschlag. Entwicklungen auf dem Gebiet wurden gestoppt. Anfang der 2000er wurde das vielversprechendes Potenzial dieser Therapie wieder vermehrt genutzt. Im Zeitraum von 2009 bis 2022 wurden 21 Gentherapien zentral in der EU als Arzneimittel zugelassen, wovon 7 aber bereits wieder vom Markt zurückgezogen wurden. [12, 13]

Hämophilie - Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung

Als optimaler Kandidat für die Gentherapie wird aus zwei Gründen die Hämophilie angesehen. Der erste Grund ist die monogenetische Vererbung, d.h. die Mutation eines einzelnen Gens, das die Erkrankung auslöst. Der zweite wichtige Grund, ist das Zielorgan Leber, das über virale Vektoren einfach zu erreichen ist. Im Falle einer Hämophilieerkrankung, ist das Gen, dass für die Produktion der Blutgerinnungsproteins VIII oder IX zuständig ist, mutiert und die für die Blutgerinnung wichtigen Proteine können nicht gebildet werden. Die monogenetische Erkrankung und Störung des Proteinbildungsprozesses waren auch auf den ersten Blick für die Wissenschaftler ganz einfach durch die Gentherapie zu korrigieren. [3]

Die Störung der Blutgerinnungsaktivatoren führt zur einer stärkeren Blutung bei Verletzungen und und zur einer schlechteren Wundheilung. Wenn diese verminderte Aktivität der Blutgerinnungsaktivatoren angeboren ist und wenn es sich um die Blutgerinnung Faktoren VIII oder IX handelt, spricht man im ersten Fall von der Hämophilie A und im zweiten Fall von der Hämophilie B. Bei den beiden Erkrankungen spricht man X - chromosomal rezessiv vererbten Erkrankungen, was die Tatsache dass hauptsächlich Männer betroffen sind, erklärt. Betroffen ist einer von 4000 Männern, wobei die Frauen wohl die Genmutation tragen und auf das Erbgut übertragen können, die Krankheit wegen der zwei vorhandenen X Chromosomen aber nicht ausbricht. Die Patienten können an inneren und äußere Blutung leiden, besonders Einblutungen in

die Muskulatur und Gelenke können zur dauerhaften Beschädigungen dieser Organe und Bewegungseinschränkungen bzw. zur Arthrose führen. In Abhängigkeit von der Faktor VIII / IX „Restaktivität“ unterscheidet man leichte (5-30%), mittelschwere (1-5%) und schwere Hämophilie (<1% Restaktivität). Die Blutgerinnungszeit und Genmutation - Feststellung sind die wichtigsten Diagnoseparameter. [4]

Behandlungsmethoden der Hämophilie

Bis in die 1960er gab es keine Therapie für Hämophilie Patienten. Die ersten halbwegs funktionierenden Behandlungen der Hämophilie A waren in den 60er Jahren, durch die Entdeckung eines Kälteniederschlags im Blutplasma sog. „Kryopräzipitāt“, bestehend aus Fibrinogen, Von-Willebrandt Faktor (VWF) und Faktor VIII, möglich. Weitere Reinigungsschritte überführen diesen Niederschlag in die Faktor VIII Konzentrate, die einen Teil des VWF beibehalten um Stabilität zu gewährleisten. Durch weitere chromatographische Verfahren wird auch das Hämophilie B Therapeutikum Faktor IX hergestellt [5] Die größten Probleme bei der Herstellung der Plasmakonzentrate aus den gesammelten „Plasmapools“ waren die im Blutplasma mancher Spender befindliche Viren, auf die vor den 1980-er Jahren nicht getestet wurde. Die Einführung der Tests auf die HIV, HBV, HCV und HAV bei jeder Plasmaspende im Kombination mit den unterschiedlichsten Verfahren zur Vireninaktivierung, wie z.B.: Gefriertrocknung, Schockgefrieren, Hitzeinaktivierung, hat dieses Problem im großen Ausmaß beseitigt.[5]

Um den Herstellungsprozess zu vereinfachen, und nicht auf die Plasmaspenden angewiesen sein zu müssen, und anwenderfreundlichere Therapie zu entwickeln wurden Verfahren zur Herstellung Rekombinanter Faktorproteine VIII und IX entwickelt. Einer der größten Studien (SIPPET Studie), die die Rekombinanten und aus den Plasmapools hergestellte Blutgerinnung Faktoren vergleicht, besagt eine 44,5%-ige Hemmkörperinzidenz (vom Immunsystem gebildete Antikörper die die Proteine als fremd und gefährlich erkennen) für die rekombinanten Konzentrate des Faktor VIII und nur 26,8%-ige für die plasmatische Konzentrate. Standardtherapie der schweren und mittelschweren Hämophilie A und B, besteht heutzutage aus der prophylaktischen Anwendung sowohl plasmatischer als auch rekombinanter Blutgerinnungskonzentrate, wobei der größere Akzent auf die EHL- (extended half life) Faktorenkonzentrate gelegt wird. Das sind modulierte Konzentrate, die durch eine verlängerte Halbwertszeit, die Anwendungshäufigkeit von ungefähr zweimal in der Woche auf einmal in der Woche reduziert. [6,7]

Eine weitere Möglichkeit der vorbeugenden Therapie bietet seit 2018 der Wirkstoff „Emicizumab“, ein chimärer, bispezifischer, humanisierter, monoklonaler Antikörper dessen Wirkung sich durch die Bindung von den Faktoren IXa und X und die daraus resultierende Aktivierung der Blutgerinnung, ergibt. Emicizumab imitiert die physiologische Wirkung von Faktor VIII im Körper und aktiviert die für die Blutgerinnung notwendigen Faktor Xa, Thrombin und Fibrin. [36]

Weitere prophylaktische Überlegungsoptionen befinden sich in der klinischen Phase 3 Studie, sind als NFRT (non-factor replacement therapy) definiert z.B.: monoklonale Antikörper „Concizumab“ (anti - TFPI), „Marstacimab“ oder „Fitusiran“ der die Biosynthese von Antithrombin hemmt. [7]

Gentherapie bei Hämophilie

Als erstes Gentherapeutikum gegen Hämophilie A kam am 24.08.2022 das Arzneimittel „Roctavian“ mit den Wirkstoffen Valoctocogene Roxaparvovec, im Rahmen einer bedingten zentralen europäischen Zulassung, auf dem Markt. Die Zulassung beschränkt sich auf die Patienten die keine Faktor-VIII-Hemmkörper oder Antikörper gegen den Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 aufweisen. Dazu wird der genetische Bauplan für den jeweiligen Gerinnungsfaktor mit dem rekombinanten nicht replikationsfähigen viralen Vektoren - AAV- (Adeno-assoziiertes Virus), in Zellen transferiert. Mit dem AAV Vektor als Vehikel wird die cDNA, die das Faktor VIII richtig kodiert, nach intravenöse Gabe, in die Leberzelle transportiert und von dort wird der Faktor VIII synthetisiert. [45]

Die Studie Ozelo et al. (2022) beschreibt die Phase III Studie mit Valoctocogene Roxaparvovec. In der Studie nahmen 134 Teilnehmer mit schwerer Hämophilie A teil. Die erhielten eine Infusion und schafften knappe 51 Wochen Beobachtungszeit nach der Therapie. In Betracht gezogene Erfolgspunkte waren die Blutungsrate und die Faktoraktivität Veränderung. Unter den 132 Teilnehmer war die mittlere Faktor VIII Aktivität um 41,9 IU/Deziliter gestiegen. Bei den 112 Teilnehmer waren die durchschnittliche jährliche Raten der Faktorkonzentrat Anwendung und behandelnde Blutungen um 98,6 bzw. 83,8% gesunken. Alle begleitete mindestens eine Nebenwirkung und bei keinem entstanden Faktor VIII Hemmkörper oder Thrombosen. [47] Die Beobachtungen nach 2 Jahren erfolgte bei 17 Patienten und die zeigte aber einen Abfall der Faktor VIII Aktivität Kurve und zwar um die Hälfte, was die intensive Beobachtung und eine verstärkte Analyse im Rahmen der Pharmakovigilanz erforderlich macht. [7]

Die Unwiderruflichkeit der Gentherapie (einmal gegeben kann der Wirkstoff nicht mehr entfernt werden), die potenziell starke Nebenwirkungen u.a. durch das Vektorsystem bzw. kein garantierter langjährig anhaltender Erfolg, stellen die Risiken der Therapie da. Um die Erfolgsquote zu erhöhen sind die interdisziplinäre Zusammenarbeit, wie z.B. mit Hepatologiezentren, präzises und häufiges Monitoring der Nebenwirkungen in der Pharmakovigilanzphase und Übertragung der Informationen auf elektronische Systeme angestrebt. [7,13]

In den laufenden Studien stellt sich nicht nur die Frage der Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch die Dauer der Wirksamkeit und Effektivität der Therapie. Auslassen der sonst notwendigen und dadurch entstandene Kostenersparnisse durch die Gentherapie und viele weitere ökonomische Fragen müssen auch berücksichtigt werden. [13]

Zugelassene ATMPs seit dem Jahr 2009

Weitere ATMPs die mittels AAV hergestellt worden sind, sind die Luxturna und Zolgensma und ihre Anwendung am Patienten findet auf dem in vivo Weg statt. Alle anderen Gentherapeutika die in der Tabelle 3 zu sehen sind entsprechen einem ex Vivo Gentransfer und 6 davon sind sog. CAR-T Zellen (chimärer Antigenrezeptor T- Zellen) u.a bei akuter lymphatische Leukämie und Non Hodgk Lymphomen Anwendung finden. Drei davon sind CD34 hämatopoetische Stammzellen die bei Lukodystrophie bei Kindern (Libmeldy), bei Sehverlust auf Grund erblichen Netzhautdystrophie (Luxturna) und bei Adrenoleukodystrophie bei Kindern (Skysona) angewendet werden. In der Abbildung 2 sind die, seit dem Jahr 2009 bis 2022 zugelassene ATMPs zu sehen. [9]

Regulatorische Anforderungen an ATMP

Im österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG) werden Arzneimittel wie folgt legal definiert:

„Arzneimittel“ sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die

1. zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind, oder
2. im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder
 - b) als Grundlage für eine medizinische Diagnose zu dienen.[10]

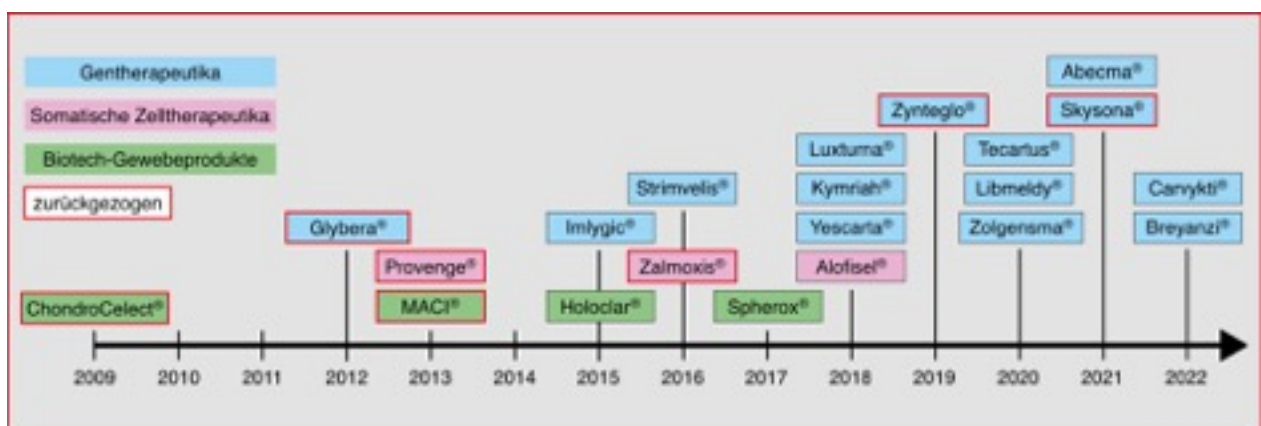


Abbildung 2: Zentral zugelassene ATMPs seit dem Jahr 2009 (rot markierte sind vom Markt zurückgezogen) [9]

Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 definierte die Einteilung der Arzneimittel für neuartige Therapien und deren Zugehörigkeit bzw. nicht Zugehörigkeit zu den ATMPs genauer. Die Klassifizierung von Therapeutika als ATMP wird in der Europäischen Union (EU) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgenommen und die Produkte werden von der Europäischen Kommission zentral zugelassen. Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 gilt als „lex specialis“ und brachte einige Änderungen und gilt als Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Es erfolgte unter anderem die genauere Klassifikation für die biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEPs). Die Verordnung brachte einen ersten einheitlichen Rechtsrahmen im europäischen Raum und brachte besonders viel Veränderung für die TEPs indem die VO für deren Vermarktung die zentrale Zulassung voraussetzte. Für die Gentherapeutika (GTMP) und somatische Zelltherapeutika (sCTMP) war diese Voraussetzung schon in der Richtlinie 2001/83/EC vorgesehen, aber die Herstellung nach den GMP Richtlinien war dann auch auf europäischer Ebene für alle vier Klassen von ATMPs vorgesehen.

Committee for Advanced Therapie

Um die höchste Sicherheit den Patienten zu gewährleisten und dem Antragsteller schnell bei allen Unklarheiten und Fragen zur Seite zu stehen wurde durch die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 das CAT (Committee for Advanced Therapie) gegründet, das eine Reihe von Aufgaben zu erfüllen hat. Als wichtigste Aufgabe gilt das Erstellen von Gutachten über das Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels im Rahmen der Zulassung von ATMPs. Am Anfang der Zulassungsprozesses beantwortet CAT Fragen, bei bestehenden Unklarheiten des Antragstellers, zur Klassifizierung des Produktes als ATMP gebührenfrei. Der Vorsitz dieses Ausschusses verantwortet enge Zusammenarbeit und wissenschaftlichen Austausch mit den anderen Ausschüssen, vor allem dem für Humanarzneimittel und dem für Arzneimittel mit seltenen Leiden. Das CAT verabschiedet die erste Stellung und fachliche Meinung, aufgrund dessen das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) eine Zulassungs- oder Ablehnungsempfehlung im Zuge einer MAA (Marketing Authorization Application) ausspricht. Diese Empfehlung dient dann als die Grundlage für die EU-Kommission, zur Erteilung einer Zulassung. [11]

Hospital Exemption - Krankenhausausnahme - gesetzliche Regelungen

Die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 stellt fest, dass die besondere Arzneimittelgruppen, im Interesse der besseren Qualität und Sicherheitsstandards nicht national oder durch die gegenseitiges Anerkennungsverfahren MRP (Mutual Recognition Procedure) zugelassen werden dürfen, sondern unbedingt einer zentralen Zulassung unterliegen. Darunter gehören folgende Arzneimittelkategorien: Arzneimittel aus der Biotechnologie, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), Arzneimittel für orphan drugs oder Arzneimittel mit einem ganz neuen Wirkstoff für folgende Erkrankungen: erworbenes Immundefizienz-Syndrom (AIDS), Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes oder andere Immunschwächen sowie Viruserkrankungen. Die Ausnahme von dieser Regelung der verpflichtenden Zulassung nennt die Verordnung die Krankenhausausnahme bzw. Hospital Exemption (HE) Anwendung. Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG ermöglicht die ATMPs Anwendung, ohne vorher zentral zugelassen werden zu müssen, wenn bestimmte Voraussetzungen vorliegen. Zentrale Zulassung ist für folgende Arzneimittel nicht verpflichtend:

...Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, 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.

Die zuständige nationale Behörde muss die HE Anwendung genehmigen, und immer wieder prüfen ob die Pharmakovigilanzanforderungen, Rückverfolgbarkeit und Qualitätsnormen, den vorgeschriebenen Normen aus der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, entsprechen. [14]

Auslegung und Umsetzung der HE im österreichischen AM

In Österreich wurde die Hospital Exemption im Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt.

§ 7 Abs 6a AMG nimmt *„Arzneimittel für neuartige Therapien, die auf individuelle ärztliche Verschreibung eigens für einen bestimmten Patienten in Österreich nicht routinemäßig hergestellt werden, um in einer österreichischen Krankenanstalt unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes bei diesem Patienten angewendet zu werden“* von der Zulassungspflicht nach § 7 Abs 1 AMG aus. Nach Abs 6b sind bei der Anwendung von *„Arzneimitteln gemäß Abs. 6a [...] Maßnahmen zu setzen, um die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und von Nebenwirkungen zu gewährleisten“*. [14]

Auslegung und Umsetzung der HE im deutschen AMG

Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG ist durch § 4b AMG in das deutsche Recht umgesetzt worden. § 4b AMG definiert die HE-Anwendung genauso wie die Verordnung Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG mit einer kleinen Änderung in der Definition, nämlich statt „in einem Krankenhaus“ steht im deutschen Gesetz „in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung“. [15]

Zielsetzung und Hypothesen

Im Rahmen vorliegender Arbeit wurden die ATMPs und deren Komplexität in der Entstehung und deren „Verfügbarkeit auf dem Markt untersucht. Das zentrale Zulassungsverfahren als Standardweg und Krankenhausausschreibung als Alternativweg und deren Interpretation in EU Raum, vor allem Österreich und Deutschland waren auch ein wichtiger Teil dieser Untersuchung. Folgende Hypothese und Zielsetzungen wurden herangezogen.

Hypothese 1

ATMPs müssen im EU- Raum zentral zugelassen werden, die Ausnahme von dieser Regelung, die Hospital Exemption, stellt eine Möglichkeit dar von dieser Regelung abzuweichen und findet in vielen EU Ländern Anwendung um ATMPs Patienten in Krankenanstalten zugänglich zu machen.

Zielsetzung:

Die Befragung aller Krankenanstalten in Österreich ob und wenn ja in welchem Ausmaß das Interesse der HE-Anwendung in Österreich besteht und wenn nicht, was sind hauptsächlich die Gründe dafür?

Hypothese 2

HE-Anwendung stellt eine Möglichkeit ohne zentrale Zulassung ATMPs auf den Markt zu bringen und stellt einen guten Weg therapielosen Patienten schnell zu helfen, andererseits stellte es eine Bremse dar um mehr ATMPs durch die zentrale Zulassung auf dem Weg zu bringen.

Zielsetzung:

Die Recherche der Studienlage über HE Anwendung, deren Nutzen und deren Nachteile und eventuelle Auswirkung auf die Anzahl der zugelassenen ATMPs in EU- Raum.

Methoden

Umfrageform

Die Befragung wurde online erstellt und es wurden alle Krankenanstalten in Österreich kontaktiert und gebeten teilzunehmen. Um die Teilnahme wurden mit dem folgenden Link gebeten: <https://forms.gle/w5MvxWuBSaWPWbWJ8>

Die Krankenanstalten wurden gemäß Liste BMSGPK ausgesucht:

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/Krankenanstalten-und-selbststaendige-Ambulatorien-in-Oesterreich/Krankenanstalten-in-Oesterreich.html> [52]. Die Umfrageteilnehmer wurden dreimal im Abstand von zwei Wochen, mittels Email an die Umfrage erinnert und gebeten teilzunehmen. Im Fall einer Nichtmeldung wurden die nicht mehr kontaktiert. Die Email Adressen wurden von der Homepages der jeweiligen Krankenanstalt entnommen und es wurden häufig sowohl die allgemeine Office Mail Adressen, als auch die Adressenden leitenden Ärzten für die Kontaktaufnahme benutzt. Es wurden insgesamt 272 Einrichtungen kontaktiert.

Die kontaktierte Einrichtungen- Krankenanstalten

Die Krankenanstalten sind in den Bundesländern folgend aufgeteilt: Burgenland 11, Kärnten 26, Niederösterreich 46, Oberösterreich 33, Salzburg 34, Steiermark 45, Tirol 20, Vorarlberg 12, Wien 45. Prozentueller Übersicht der kontaktierten Einrichtungen in der Tabelle 1 zu sehen.

Fragendesign

Zur Gewinnung von Daten wurde online Software docs.com/forms benutzt, der unter folgendem Link zu finden ist:

https://docs.google.com/forms/d/1xi1_DIPOJa4tl0WzE5cqJnFbF4NWxYPbg3HUHS3ie1M/edit. Es wurden insgesamt zwölf Fragen gestellt, mit minimal zwei und maximal sechs Antwortmöglichkeiten und abhängig von der Fragestellung mit einer oder mehreren Auswahlmöglichkeiten. Die Fragen sind baumartig konzipiert so dass man in Abhängigkeit von der Antwort in verschiedene Richtungen gehen könnte und dementsprechend teilweise auch verschiedene Fragen zu beantworten hatte. Im Fall dass man bei der Frage 1, „*Kennen Sie die Begriffe ATMP und Hospital Exemption*“? mit Nein antwortete hat man die Umfrage gleich beendet und es wurden keine weitere Fragen gestellt. Fragen mit Antwortmöglichkeiten sind in der Abbildung 3 zu sehen.

Tabelle 1: Anzahl der kontaktierten Krankenanstalten pro Bundesland - prozentueller Anteil der kontaktierten Krankenanstalten pro Bundesland

Bundesland	Anzahl der kontaktierten Krankenanstalten	Prozentueller Anteil von Krankenanstalten pro Bundesland	Beteiligung an der Umfrage
Burgenland	11	4 %	1
Kärnten	26	9,5 %	1
Niederösterreich	46	16,9 %	0
Oberösterreich	33	12,1 %	0
Salzburg	34	12,5 %	3
Steiermark	45	16,5 %	2
Tirol	20	7,3 %	2
Vorarlberg	12	4,4 %	0
Wien	45	16,5 %	12

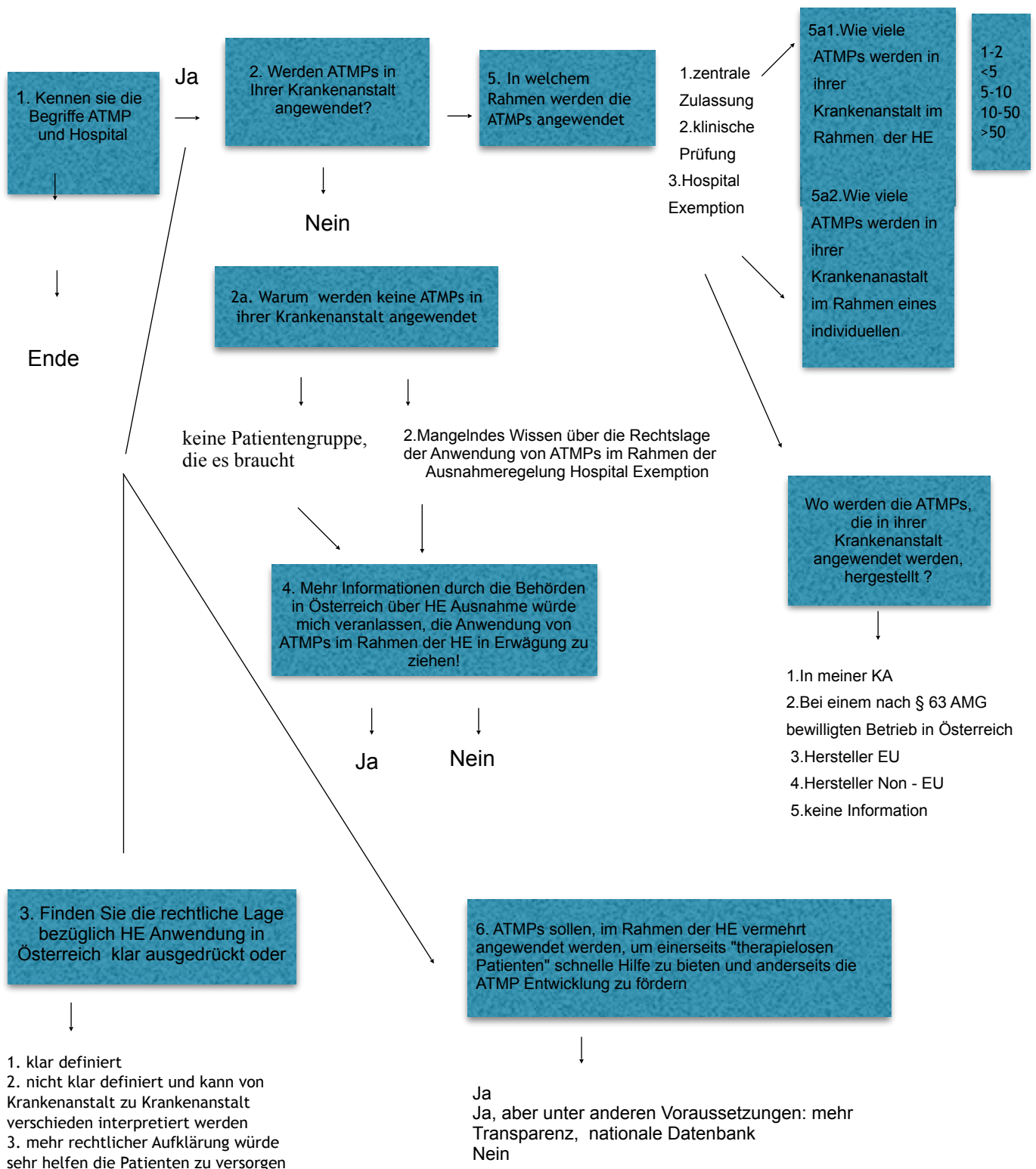


Abbildung 3: Fragen und Auswahlmöglichkeiten bei der Umfrage an Krankenanstalten in Österreich gemäß Liste BMSGP

Von den 272 befragten Einrichtungen haben 21 Interesse gezeigt an der Umfrage teilzunehmen und die vollständig auszufüllen. Nur die vollständig ausgefüllten Fragebogen wurden auch in die Statistik aufgenommen, was einem Prozentsatz von 7,72% ausmacht.

Die Anzahl der beteiligten Krankenanstalten und Antwortquote sind tabellarisch und im Form eines Diagramms dargestellt. Diagramm in der Abbildung 4 zu sehen.

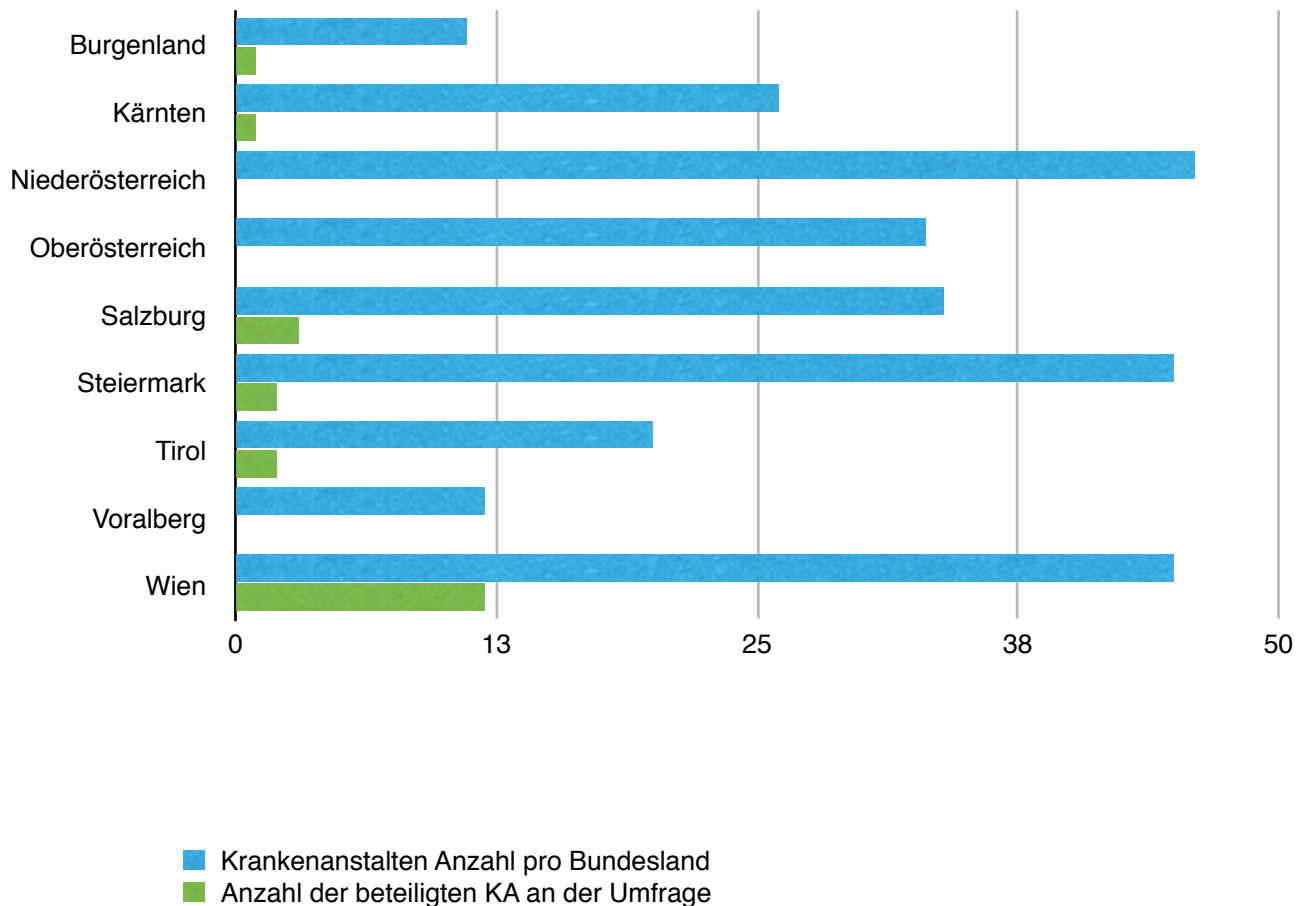


Abbildung 4: Anzahl der kontaktierten Krankenanstalten im entsprechenden Bundesland / Antwortquote auf die Umfrage im entsprechenden Bundesland

Von den 272 befragten Einrichtungen haben 21 Interesse gezeigt an der Umfrage teilzunehmen und die vollständig auszufüllen. Nur die vollständig ausgefüllten Fragebogen wurden auch in die Statistik aufgenommen, was einem Prozentsatz von 7,72 % ausmacht.

Die Anzahl der beteiligten Krankenanstalten und Antwortquote sind tabellarisch und im Form eines Diagramms dargestellt. Diagramm in der Abbildung 4 zu sehen.

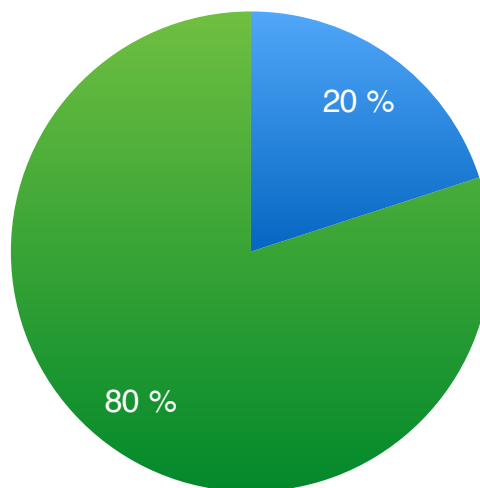
Ergebnisse

Alle Fragen und Antworten im Übersicht

1. Frage: Kennen sie die Begriffe ATMP und Hospital Exemption ?

Von den 21 Antworten haben 10 Einrichtungen mit Ja und 11 mit Nein geantwortet. Im Fall einer negativen Antwort wurde die Umfrage mit dieser Frage beendet, weil alle weitere Fragen zumindest geringe Kenntnisse über das HE voraussetzen.

2. Frage: Finden Sie die rechtliche Lage bezüglich HE Anwendung in Österreich klar ausgedrückt oder verbesserungswürdig?



- Mehr rechtlicher Aufklärung würde sehr helfen die Patienten zu versorgen
- Nicht klar definiert und kann von Krankenhaus zu Krankenhaus verschieden interpretiert werden

Abbildung 5: Die Meinungen der KA über die rechtliche Lage der HE in Österreich

Von den zehn erhaltenen Antworten bestätigte kein einziger Krankenhaus rechtlich klare Vorgaben zu kennen wann und unter welchen Umständen ATMPs Anwendung unter HE stattfinden dürfte. Allerdings sagen zwei der 10 Befragten, dass mehr rechtlicher Aufklärung, die Bereitschaft der HE Anwendung in deren Krankenhaus steigern wurde. Diese sind auch der Meinung, dass die Steigerung der Anwendung die Möglichkeit vielen weiteren Patienten entsprechende Therapien zu bekommen, deutlich verbessern wurde. Aus der Abbildung 5 sieht man dass die meisten

Befragten, 8 von 10, der Meinung sind, dass die unklare Definition und Interpretation beiden Begriffen ATMP und HE sogar verschiedene Auslegungen und Interpretationen von Krankenhaus zu Krankenhaus als Folge haben. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 5 zu sehen.

3. Frage: Werden ATMPs in Ihrer Krankenhaus angewendet?

Warum nicht? in welchen Rahmen?

Die Ergebnisse zur Anwendung von ATMPs in den Krankenhäusern ergaben, dass 80% der beteiligten KH die Anwendung von ATMPs praktizieren und umsetzen. Das ist ein guter Hinweis darauf, dass gute Kenntnisse über diese Medikamentenklasse in hohem Prozentsatz auch mit deren Anwendung resultieren, was uns nochmals auf die Notwendigkeit der stärkeren rechtlichen Aufklärung über die Möglichkeiten der ATMPs hinweist. Von den 20% negativen Antworten war die Hälfte basiert auf der fehlenden Patientengruppe, und die andere Hälfte vermisste das Rechtswissen über die Rechtslage der Anwendung von ATMPs im Rahmen der HE.

Die weitere Anwendungsmöglichkeiten, die außer der HE-Anwendung, als Antwortmöglichkeiten angeboten worden waren, waren die zentrale Zulassung, klinische Prüfung und individueller Heilversuch. Die zentrale Zulassung (ZZ) beruht auf der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und die ATMPs gehören mit den weiteren fünf Medikamentenklassen zu den Medikamenten für die, die zentrale Zulassung die verpflichtende ist. Der Antrag für die ZZ muss bei der EMA gestellt werden und setzt die klinische Prüfungen voraus. [17] Klinische Prüfung gemäß §2a Abs.1 AMG muss in Österreich vom Bundesministerium für die Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) genehmigt werden, dient als Vorlage für die Zulassung von den Arzneimitteln (AM) und unterteilt sich in IV Phasen. In der ersten Phase wird hauptsächlich Akzent auf die unerwünschte Arzneimittelwirkungen, in der zweiten Phase auf die therapeutische Wirkung gestellt. In der Phase drei wird Sicherheit und Wirksamkeit an einer großen Anzahl der Patienten bestätigt und die ist ausschlaggebend für den Zulassungsbescheid.[18,19]

Individueller Heilversuch ist auch ein Weg nicht zugelassenen Arzneimittel anzuwenden, setzt keine Meldung oder die Bewilligung durch die Behörde voraus und ist für einen einzigen Patienten vorgesehen. Die Verantwortung für die Therapie liegt in den Händen des Arztes. Die Tendenz zu dieser Heilversuch sollte immer nur dann angewendet werden, wenn der Patient in keine klinische Studie teilnehmen kann. [20] In der Abbildung 6, wurde die prozentuelle Anwendung der ATMPs unter der zentralen Zulassung oder , den bereits genannten alternativen Wegen für die Medikamentenanwendung an Patienten, abgefragt.

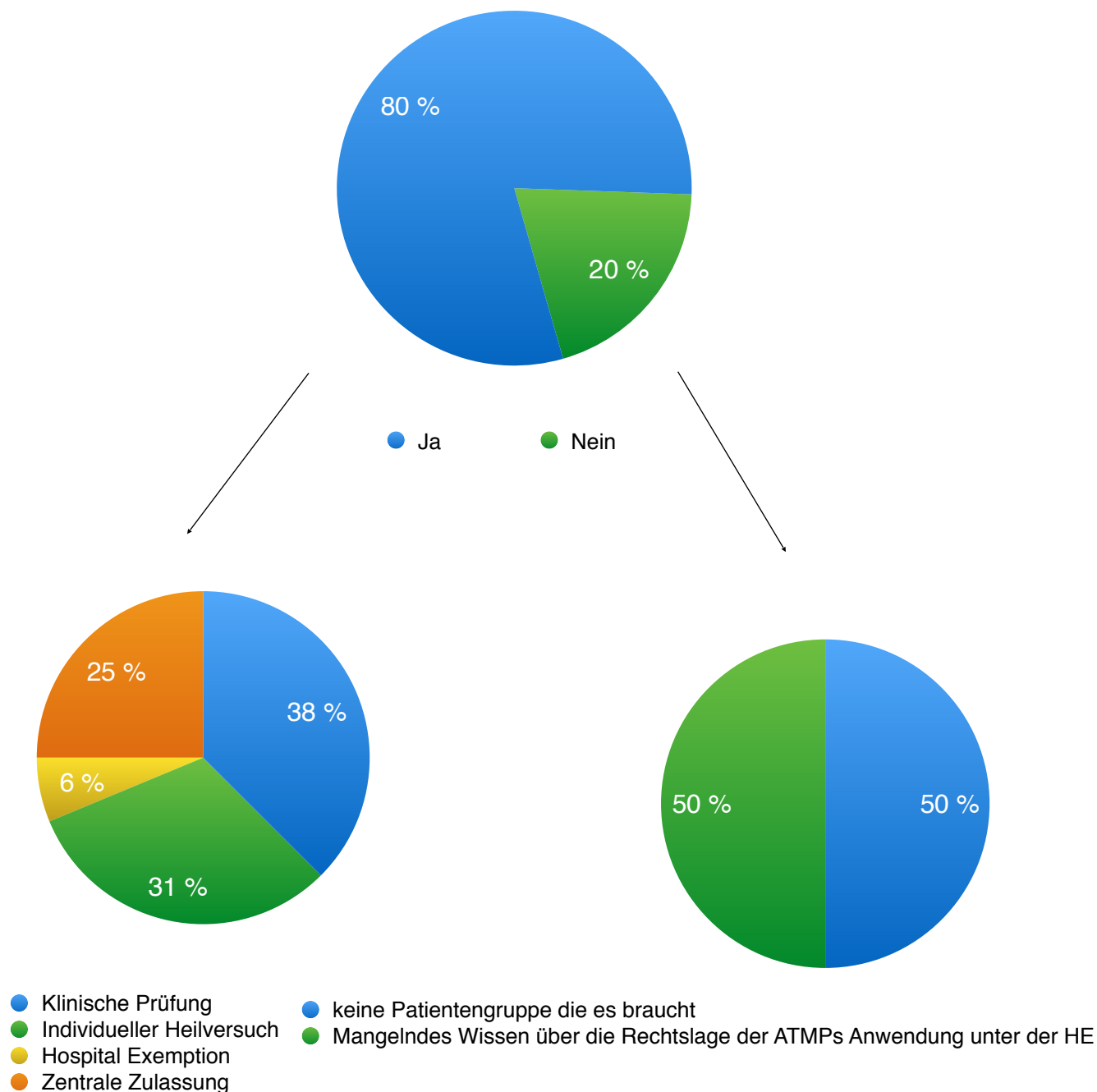


Abbildung 6: Die Anwendung / nicht Anwendung von ATMPs in den Krankenanstalten in Österreich

Frage 4: Mehr Informationen durch die Behörden in Österreich über HE Ausnahme würde mich veranlassen, die Anwendung von ATMPs im Rahmen der HE in Erwägung zu ziehen?

Die Hälfte der Krankenanstalten, die sich bis heute nicht mit der Anwendung der ATMPs unter der HE, beschäftigen wurden sich es überlegen es eventuell zu tun bei mehr rechtlicher Aufklärung und die andere Hälfte nicht.

Frage 5: Wie viele ATMPs werden in ihrer Krankenanstalt im Rahmen der HE / Im Rahmen individuellen Heilversuches im Durchschnitt jährlich angewendet / Herstellungsort ?

Nachdem eine einzige Krankenanstalt tatsächlich bestätigte die ATMPs unter der HE anzuwenden und zwar mit der Anzahl 5-10 ATMPs jährlich ist es schwer statistische Schlüsse und Auswertungen zu machen. Die Tatsache ist, dass in Österreich andere Möglichkeiten, wie die Anwendung unter der zentralen Zulassung, klinischen Prüfungen oder individualisierter Heilversuches präferiert werden. Im Rahmen des Individualisierten Heilversuches werden in 38% der KA 5-10 ATMPs jährlich angewendet und bei 25% sogar 10-50 jährlich.

Der größte Teil der Herstellung von ATMPs, die angewendet werden, werden in eigenen Krankenanstalten hergestellt, oder von einem EU - Hersteller zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse in der Abbildung 7ersichtlich.

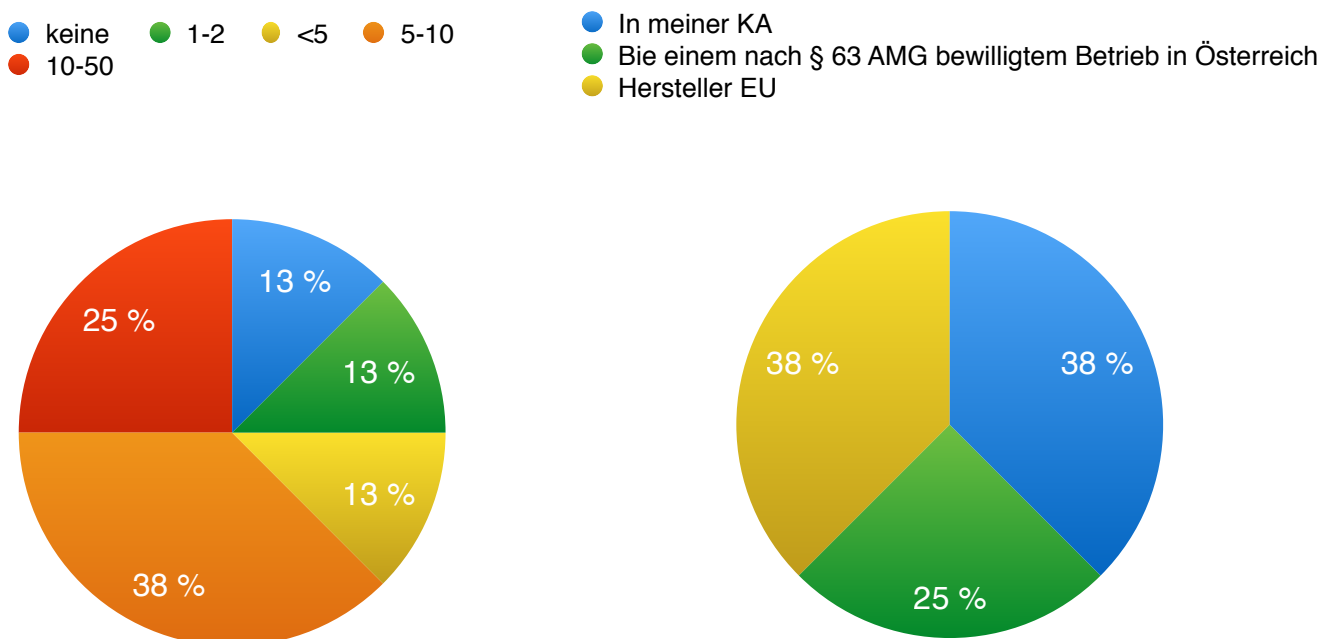


Abbildung 7: Anzahl der ATMPs im Rahmen eines individualisierten Heilversuches /Herstellungsort für die ATMPs unabhängig von der Anwendungsart.

Frage 6: ATMPs sollen, im Rahmen der HE vermehrt angewendet werden, um einerseits "therapielosen Patienten" schnelle Hilfe zu bieten und andererseits die ATMP Entwicklung zu fördern?

Die HE - Anwendung unter mehr Transparenz und der Sammlung einer nationalen Datenbank ist mit überwiegender Mehrheit die Meinung die in österreichischen KA vertreten wird was in der Abbildung 8 gut ersichtlich ist.

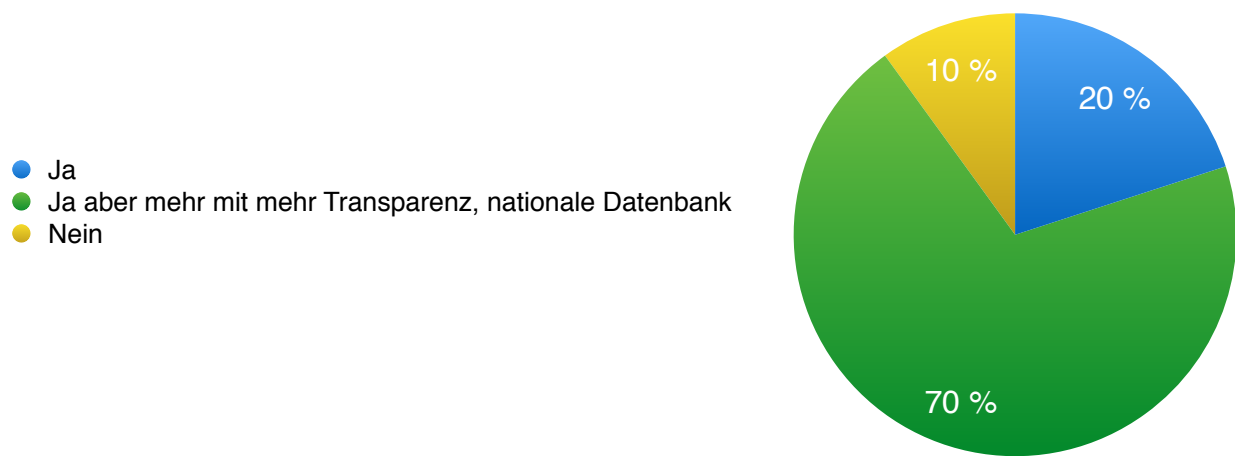


Abbildung 8: Wunsch nach ATMPs Anwendung um therapielosen Patienten zu helfen

Diskussion

Schwierigkeiten der präklinischen und klinischen Prüfungen bei ATMPs

Für die standardmäßige Zulassung eines Arzneimittels müssen kostenintensive und meist langjährige klinische Prüfungen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit, Sicherheit und das Nutzen- Risikoverhältnis beurteilen zu können. Die bis dato unheilbare Krankheiten, wie Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen onkologischer Natur, stoßen mit ATMPs zwar auf neue Hoffnung auf innovative Heilmöglichkeiten aber auch auf viel größere Herausforderungen und Probleme auf deren Zulassungsweg. Die obligatorische präklinische und klinische Prüfungen sind für die hochinnovative ATMP wegen deren Diversität, Komplexität und Empfindlichkeit deutlich komplexer als bei den konventionellen Arzneimitteln, die hauptsächlich aus chemischen Molekülen bestehen und konsequentes Verhalten zeigen. So lassen sich die Standards der Entwicklung eines konventionellen Arzneimittels nicht immer 1:1 auf die ATMPs einfach übertragen und die Aufgabe des Herstellers ist, die Anpassung der Herstellung an speziellen Eigenschaften der ATMPs. [21]

Hersteller der vier verschiedenen Klassen der ATMPs: somatische Zelltherapeutika (sCTMP), Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP), Gentherapeutika (GTMP) oder kombinierte ATMPs (cATMP) haben auf Grund deren Eigenschaften Schwierigkeiten, ein homogenes Produkt zu etablieren, was sich auf die Charakterisierung, Herstellung und in weiterer Folge auf eine langwierige Zulassung auswirkt. Die erste Gruppe sCTMP bestehen aus lebenden Zellen, die keine feste Strukturen darstellen und auf die „in vitro“ Bedingungen mit der Zellveränderung reagieren können, was zur Verlust, der ursprünglich gedachten Funktion dieser Zellen führen kann und schlussendlich zur Verlust der klinischen Wirksamkeit. Die Bewegungsrichtung dieser Zellen zu dem entsprechenden Organ ist mit der gewünschten Indikation und Therapie verbunden und diese Zellwanderung muss präzise manipuliert werden. Diese denkbaren Veränderungen der Zellen müssen vor deren Zulassung in präklinischen Studien erarbeitet und soweit wie möglich detektiert werden, was häufig auf die Grenzen der wissenschaftlichen Möglichkeiten stößt. Außerdem haben die Zellen speziesabhängiges Verhalten und die Studien an Tieren sind nicht immer sinnvoll. Bei der zweiten wichtigen ATMP Gruppe, nämlich die TEPs, stellt die Variation und kurze Haltbarkeit des Gewebes die Schwierigkeit dar, die Herstellungsprozedur konsistent zu halten.

Abweichung vom Standard Studiendesign

Prinzipiell unterscheidet man bei einer klassischen Arzneimittelstudie vier Phasen. In der ersten Phase, die an freiwilligen gesunden Probanden stattfindet, erprobt man einen neuen Wirkstoff in sehr kleinen Dosen um seine Verträglichkeit und Sicherheitsquote überhaupt zu ermitteln. In der zweiten Phase der Studie wird an einer kleinen Anzahl der Patienten die Wirksamkeit und die richtige Dosierung des Wirkstoffes festgelegt. In der dritten Phase wird die Dosierung präzisiert und die Verträglichkeit bestätigt. Beide Phasen, sowohl die zweite als auch die dritte werden in den meisten Fällen als Doppel-blind Studien durchgeführt, in denen die Patienten, nach Zufallsprinzip entweder Placebo oder den Wirkstoff verabreicht bekommen um objektive Auswertung ermitteln zu können. Phase vier Studie bezieht sich auf die bereits zugelassene Medikamente und dient der Untersuchung weiterer wichtigen Nebenwirkungen und Spezifikationen des Arzneimittels. [46]

Bei der Gentherapie ist die Anwendung der ATMPs an gesunden Probanden wegen irreversible Wirksamkeit unvorstellbar und die Verblindung der Studie ethisch schwer vertretbar. Erstens weil die Patienten „keine Zeit für das Placebo“ haben und zweitens weil die Therapie zum Teil mehrere Injektionen voraussetzt und die als Placebo zu verabreichen das Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt.

Regulatorische Rahmen bei der ATMPs Zulassung

Ein klarer Ziel aller Anforderungen bei einer Zulassung ist immer die Wirksamkeit zu belegen und die Sicherheitsquote für die Patienten zu erhöhen. Genau mit dem Ziel, entstand am 30.12.2008 die VO 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien, ergänzte die Richtlinie 2001/83 EC und die VO Nr. 726/2004 und brachte erste europäisch übereinstimmende regulatorische Richtlinien für die ATMPs. Die Bestimmung in der Verordnung dass alle ATMPs den Weg der zentrale Zulassung durchlaufen müssen, war für die TEPs komplett neu, vor allem die bereits auf dem Markt befindliche TEPs Präparate standen im Gefahr ob sie auf dem Markt verbleiben können. Um die Motivation der Hersteller zu behalten, wirtschaftlichen Kollaps mancher Firmen zu verhindern und vor allem um den Patienten die Therapiemöglichkeiten nicht wegnehmen zu müssen, bestimmte die EMA die Übergangsfristen für die Zulassung bestehender Produkten auf dem Markt. Für die sCTMP und GTMP war dieser Frist bis zum 30.12.2011 und für die TEPs bis zum 30.12.2012 [23] Weitere Erleichterungen waren finanzielle Natur und die wurden für die KMUs (kleine und mittlere Unternehmen) auch SME genannt- (Small and Medium Sites Enterprises) geschaffen weil man gewusst hat, dass die ATMP Produktion vor allem von den TEPs sehr häufig von den kleinen Unternehmen betrieben wird. Die Kostenreduktion erfolgte für die Scientific Advice um 90% und die Kosten der Antragstellung wurden komplett ausgelassen. Um diese Benefits genießen zu dürfen und als „KMU“ zu gelten, darf man gesetzlich nicht mehr als 250 Mitarbeiter haben bzw. der jährlicher Umsatz darf 50 Millionen Euro nicht übersteigen [28,23]. Ca. 21% der Forschungsarbeiten im Bereich ATMP-werden durch Institutionen wie private Kliniken,

Forschungsinstitute, verschiedene wissenschaftliche Organisationen durchgeführt,, die die Kosten einer klinischen Entwicklung nicht tragen können. Nachdem sich zahlreiche Schwierigkeiten ergeben haben diese Übergangsfristen einzuhalten und die klinische Prüfungen durchzuführen haben die Hersteller, die CAT und externe Berater in regulatorischen Fragen nach einer anderen Lösung und einem Ausweg gesucht die Präparate weiterhin vermarkten zu können.

Die Lösungen und Motivation für die Zulassung

Individuelle Programme und Sicherheit- Check Ups für die Präklinische und klinische Prüfungen unter GLP (Good laboratory Practice) mussten gemäß Richtlinie der EMA/CAT 852602/2018 und ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals umgesetzt werden. Die Kontrolle über die präklinische und klinische Daten findet durch die CAT und CHMP statt und basiert immer auf einem risikobasierten Ansatz [27]

Nachdem ATMPs vor allem für seltene Erkrankungen erforscht werden sind auf Grund der niedrigen Patientenzahlen fast nur nicht randomisierte Studien mit minimalen Anzahl an Patienten möglich. Die Schwierigkeit der Übertragung von präklinischen Daten und den Wirkmechanismus von anderen in vivo Modellen auf die Menschen kann häufig falsche Daten liefern und die Nebenwirkungen maskieren. Deswegen ist die Suche nach akzeptablen Modellen, die europaweit benutzt werden können, auch ein weiteres Ziel der Erleichterung von klinischen Prüfungen und dementsprechend auch der Zulassung. [25] Die Produktion von ATMPs ist unter strengen GMP Aspekten durchzuführen. Das verlangt eine ausführliche Dokumentationen und Anforderungen an die Reinnräume, die standardmäßige Labormaßstäbe, übertrifft. Das Ausgangsmaterial bei der Produktion sind Zellen und Gewebe biologischen Ursprung die verschiedene Qualitäten aufweist und dementsprechend Auswirkungen auf das Endproduktspezifität hat. Schnittstellen zwischen GMP Herstellung und Labor müssen geschaffen werden um diesen Prozess zu vereinfachen. Weiterer Punkt sind die Kosten die, die GMP Vorschriften ausmachen, die werden häufig nicht richtig kalkuliert und blockieren die Entwicklung und die Vermarktung von ATMPs. [25,26]

Die großen Erfolge, bei der Behandlung der CD19+- Leukämien und Blutkrebs durch die zelluläre Immuntherapie mit Kymriah und Yescarta, haben die Interesse der Wissenschaftsprojekte bewegt, die Entwicklung automatisierter Herstellung voranzutreiben. Unter Automatisierung von GMP Prozessen bei der ATMPs Herstellung erhofft man eine Verringerung der Arbeitsschritte mit gleichzeitiger Erhöhung der Anzahl der Produkte. Vollautomatisierte Produktion, mit Beitrag der künstlichen Intelligenz ist die momentane Vision die Herstellungskapazitäten deutlich zu steigern . [24]

Trotz der Komplexität der Durchführung von den präklinischen und klinischen Studien, Schwierigkeiten das Studiendesign im rechtlichen Rahmen zu halten und extremen Kosten die das mit sich trägt, setzt sich die Gentherapie durch und die ATMPs werden zugelassen. Der Bedarf für die schwer oder gar nicht therapierbare Erkrankungen eine Lösung zu finden und vor allem

möglicherweise eine dauerhafte Lösung, hat sich zB. an der oben geschilderten Hämophiliekrankung bestätigt. Das im August 2022 zugelassene Arzneimittel „Roctavian“ liefert bei vielen Patienten ganz tolle Erfolge und optimiert bzw. ersetzt komplett bisherige, teilweise sehr mühsame, Hämophilie Therapien. Es vergingen 60 Jahren von der ersten konventionellen Hämophilietherapie bis zur Gentherapie. In diesem Fall stellt sich die Frage ob eventuell die HE-Anwendung den entsprechenden Wirkstoff, unter sorgfältiger Datensammlung über seine Wirksamkeit und Sicherheit , die Zeit von 60 Jahren verkürzen würde und vielen Patienten schon früher zur Verfügung stünde.

Hospital Exemption als alternativer Weg zur Zulassung

Aus den zahlreichen Problemen und Schwierigkeiten die sich am Weg der zentralen Zulassung ergeben haben, haben die Hersteller, CAT und externe Beratungsstellen nach anderen Lösungsansätzen gesucht die ATMPs den Patienten zur Verfügung zu stellen auch wenn die keine zentrale Zulassung besitzen. Eine solche Möglichkeit stellt eben die Hospital Exemption dar, die in der Verordnung 2001/83/EG § 3 Punkt 7, angegeben ist und deren tatsächliche Umsetzung dann national in jedem MS umgesetzt werden musste. Die HE entstand vor allem um den, in den Forschungskliniken entwickelten neuen Wirkstoffen, die Möglichkeit zu geben an “therapielosen“ Patienten angewendet zu werden. Die HE Ansatz war auch sehr interessante Überlegung für TEPs, die nach Übergangsperiode 30.12.2012, die Bedingungen für die zentrale Zulassung nicht erfüllen können. [23] Nach Ablauf dieser Übergangsfristen in der VO 1394/2007 wurden nur zwei Produkte CondroCelect (autologe Knorpelzellen) und Glibera (Alipogen Tiparvovec) zugelassen, aber auch durch zu wenig wirtschaftlichen Erfolg vom Markt genommen wurden. Im Jahr 2018 stieg Zahl zentraler Zulassungen auf 12 und im Jahr 2022 auf 21 (inkludiert vom Markt zurückgezogene Produkte) [31]

Krankenhausausnahme bzw. Hospital Exemption (HE) Anwendung. Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG ermöglicht die ATMPs Anwendung, ohne vorher zentral zugelassen werden zu müssen, wenn bestimmte Voraussetzungen vorliegen:

...Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, 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. [14]

Die Umsetzung dieser Regelung wurde auf nationaler Ebenen der EU - Länder verschieden interpretiert, vor allem „nicht routinemäßige Herstellung“ und „spezifische Qualitätsstandards“ sind häufig ein Diskussionsgrund wegen deren unterschiedlichen Auslegung in EU-Ländern. Einige

wichtige Parameter sind in der Tabelle aufgelistet. Die Studie betrachtet im Speziellem die Länder: Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien, Niederlande und Polen [37] Ergebnisse sind in der Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Ergebnisse der HE Anwendung in verschiedenen europäischen Ländern

Nationale Regelungen	Deutschland	Italien	Frankreich
Sind die klinische Daten notwendig für die HE Anwendung	Nein	Nein	Nein
Kann die HE-Anwendung gewährt werden wenn identes ATMP zentral zugelassen wird	Nicht explizit verboten	Nein	Nicht explizit verboten
Kann die HE-Anwendung gewährt werden wenn klinische Studien für gleiches oder ähnliches ATMP laufen	Nicht explizit verboten	Nicht explizit verboten	Nicht explizit verboten
Sind die Sicherheits-Reporting gesetzlich verlangt	Ja	Ja	Ja
Dauerbeschränkung der HE Anwendung	Ja aber unter PEIs Diskretion	Kein maximaler Dauer bestimmt	5 Jahre
Anwendung der HE, ausserhalb des Landes	Nein	Nein	Nur, im Rahmen klinischer Prüfung
Sind die HE-Anwendungsdaten öffentlich zugänglich	Ja	Ja	Ja

Nationale Regelungen	Spanien	Niederland	Polen
Sind die klinische Daten notwendig für die HE Anwendung	Ja	Nein	Nein
Kann die HE-Anwendung gewährt werden wenn identes ATMP zentral zugelassen wird	Nicht explizit verboten	Nicht explizit verboten	Nicht explizit verboten
Kann die HE-Anwendung gewährt werden wenn klinische Studien für gleiches oder ähnliches ATMP laufen	Nein	Nicht explizit verboten	Nicht explizit verboten
Sind die Sicherheits-Reporting gesetzlich verlangt	Ja	Ja	Ja
Dauerbeschränkung der HE Anwendung	3 Jahre zuerst, Verlängerung auf 5 Jahre	1 Jahr	Unbeschränkt
Anwendung der HE, ausserhalb des Landes	Nein	Nein	Unbekannt
Sind die HE-Anwendungsdaten öffentlich zugänglich	Ja	Nein	Ja

Nicht routinemäßige Herstellung

Die wortwörtlich übernommene Regelung „nicht routinemäßige Herstellung“ bietet in vielen EU-Ländern keine Klarheit weder über die Anzahl der Patienten, noch die Anzahl der hergestellten ATMP-Produkte, die unter HE-Anwendung erfolgen dürfen. In Deutschland werden vom Paul Ehrlich-Institut (PEI) gemäß § 4b des deutschen Arzneimittelgesetzes als solche Medikamente definiert die "in so geringem Umfang hergestellt und verwendet werden, dass nicht zu erwarten ist, dass ausreichende klinische Erfahrungen gesammelt werden, um das Arzneimittel vollständig bewerten zu können".[38] In Polen äußerte sich polnischer Gesundheitsminister persönlich mit der Mitteilung die nicht routinemäßige Herstellung sei als „nicht kommerzielle“ Produktion einzustufen was im weiteren eine Produktion von weniger als 20-50 Fälle/Jahr besagt. Persönliche Mitteilung der IGJ (Pharmaceutical Product Division) aus Niederlande bestätigte 10 behandelte Patienten unter HE-Anwendungen/Jahr. In Spanien, Italien und Frankreich bestehen keine gesetzliche Beschränkungen bezüglich der Höchstzahl von HE-Anwendungen.[39] Spanien, Italien und Niederlande sind verpflichtet jährliche Berichtserstattung über die Anzahl der Produkte, die im Rahmen HE- Anwendungen entstanden sind, an entsprechende Gesundheitsbehörden vorzulegen.[39] Deutschland ist weniger streng und verpflichtet die HE-Lizenznehmer "in bestimmten Zeitabständen über den Umfang der Herstellung und die Daten zur umfassenden

Beurteilung des Arzneimittels“ die Gesundheitsbehörde zu informieren.[38] Die Gesundheitsbehörde in Niederlande verlangt ein Bericht über die Anzahl der zu behandelten Patienten, alle SARs und ARs, sobald Anzahl von 10 HE-Anwendungen erreicht ist. Ohne diesen Bericht kann man keine Verlängerung der HE beantragen [41]. In Frankreich müssen die Hersteller jährlich das Bericht vorlegen, der "alle Informationen enthält, die für die Bewertung des ATMP unter HE Anwendung notwendig ist“ [42].

GMP- Richtlinien- Herstellungsstandards für die ATMPs

Es bestehen zwei Richtlinien an die sich EU- Länder richten können im Bezug auf GMP-standardisierte Arzneimittelherstellung und zwar an allgemeine lang etablierte GMP - Standards für die Arzneimittel für Anwendung an Menschen oder an , seit 2017 bestehende Leitlinien spezifisch für ATMPs. Bei den Richtlinien die spezifisch für ATMPs sind ist „risikobasierter Ansatz“ inkludiert was gewisse Flexibilität erlaubt, vor allem wichtig in der Anfangsphase der Herstellung. Den Leitfaden spezifisch für ATMPs folgen die Länder: Italien, Spanien, Frankreich und Niederlande. [39] Deutschland ist laut § 13 des deutschen Arzneimittelgesetzes verpflichtet die EU-GMP Leitfaden zu folgen, wobei nicht klar definiert ist welche genau gemeint sind.[38] In Polen werden eigene, durch den Gesundheitsminister im Rahmen der Genehmigungsverfahren einer HE-Lizenz, GMP-Anforderungen befolgt.[40]

Transparenz der HE-Anwendung

Kein Mitgliedstaat stellt die Archivinformationen über die vergangenen HE Anwendungen die es ermöglichen würden die Ergebnisse der Behandlungen zu verfolgen.

Restriktionen der Anwendung

Sobald ein AM, für die gleiche oder ähnliche Indikation zugelassen wird, musste die HE-Anwendung für dieses Mittel, so wie in zB. in Belgien vorgeschrieben eingestellt werden.[43] Aus der Tabelle 4 ist zu sehen, dass die alle sechs betrachteten Länder keine strikte gesetzliche Beschränkungen vorschreiben was diese Problematik betrifft. [39] Die HE-Anwendung sollte in demselben Land hergestellt und verwendet werden. Von den sechs in Betracht bezogenen Ländern halten sich alle an diese Regelung außer Frankreich, die im nationalem Gesetz durch das L.4211-9-1- PHC sich eine Ausnahme erlaubt, ein Export im Rahmen klinischer Studien zu machen.[39]

Obwohl Deutschland diese Vorschriften respektiert und die, in der HE-Anwendung befindliche AM, nicht exportiert, besagt die Studie Honig et al. 2019, dass sehr wohl Exporte stattfinden. Es wurden nämlich 92 Patienten mit Graff-Versus-Host - Erkrankung mit Mesenchymalen Zellen therapiert

und zwar nicht nur unter „klinischem Alltag in Deutschland“ sondern auch in fünf weiteren Ländern: Ungarn, Israel, Norwegen, Saudi-Arabien und dem Vereinigten Königreich.[44]

Österreich - HE Anwendung / Individualisierter Heilversuch

Mit dem § 7 Abs 6a AMG hat Österreich die europäische Regelung der Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG in das nationales Recht integriert. Genauso wie im Nachbarland Deutschland blieb Interpretation der HE gleich, wie in der Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG, mit der Änderung des Begriffes „Krankenhaus“ in den Begriff „österreichische Krankenanstalt“. Die Genehmigung der HE Anwendung, durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, ist laut EU-Richtlinie vorgesehen, in österreichischem AMG mit dem § 7 Abs 6a aber nicht angegeben.[14]

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck warnte in deren Stellungnahme 10(2020) vor einer „Umgehung der Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien“ weil damit die Patienten „vermeidbaren und daher unzumutbaren Risiko“ ausgesetzt würden. Laut dem Bericht muss unbedingt Balance zwischen Sicherheit und dringende Notwendigkeit der Therapie für die Patienten gefunden werden. [35] Die nicht routinemäßige Herstellung wurde auch in österreichischem Gesetz nicht näher definiert. Auch die regulatorische Rahmen über den genauen Herstellungsort im Rahmen der HE-Anwendung fehlen. § 8c des Bundesgesetzes über Krankenanstalten und Kuranstalten sieht bei der Anwendung innovativer medizinischen Methoden die Verpflichtung Ethikkommission zu gründen und mit Personalressourcen auszustatten.[14]

Daher ist die Anwendung von ATMPs im Rahmen der HE in Österreich rechtlich möglich, soweit die Anwendung in einer Krankenanstalt gemäß Krankenanstaltengesetz stattfindet, das Produkt in Österreich unter GMP-Bedingungen durch einen Betrieb mit einer Bewilligung nach § 63 AMG hergestellt wird und durch die anwendende Krankenanstalt die Pharmakovigilanzvorgaben eingehalten werden.

Die durchgeführte Umfrage hat allerdings gezeigt, dass die geringen rechtlichen Hürden (keine Meldung bei der Behörde, keine jährlichen Sicherheitsberichte, keine klinischen Daten) nicht, dazu führen, dass die Hospital Exemption eine breite Anwendung findet (1 von 10 Krankenanstalten).

Die sehr mangelhafte Rückmeldung an der Umfrage bestätigt fast kein Interesse der österreichischen Krankenanstalten an dem Thema ATMPs und die Minderheit die teilgenommen hat, fangt nur mit dem Begriff ATMP was, die meisten sind aber an HE nicht interessiert. Die eine Krankenanstalt die sich mit dem Thema beschäftigt und die AM unter HE tatsächlich anwendet gibt eine geringe Zahl zwischen 5-10 an jährlich, was recht wenig ist.

Es bleibt die Frage offen, warum das Interesse an HE in Österreich so gering ist. Die Vermutung dass die Forschungsquote in Österreich generell so niedrig ist, kann eindeutig nicht der wahre Grund sein, denn die liegt in Österreich mit 3,26 % vom BIT (Bruttoinlandsprodukt) deutlich über den europäischen Durchschnitt von 2,32 (zum Vergleich 2019 Schweiz 3,15%, Japan 3,2% und USA 3,07%)[48]. Die Schwierigkeit die Definition der HE zu interpretieren und mangelnde

rechtlichen Aufklärung und die Transparenz kann auch kein Grund sein, denn die ist zwar die Meinung bei 80% der Befragten aber laut Ergebnisse wären nur die 20% der Befragten tatsächlich bereit die HE in die Praxis umzusetzen, auch wenn Sie ganz klare Vorschriften hätten.

Es bleibt zu spekulieren, ob durch die Möglichkeit der Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen des individuellen Heilversuchs (5 von 10 wenden ATMPs an), die Hospital Exemption in Österreich obsolet ist, weil Ärzte nichtzugelassene Arzneimittel ohnehin in Eigenverantwortung anwenden können. Darüber hinaus wünscht sich ein Großteil der Befragten mehr rechtliche Klarheit, über die Anwendung von ATMPs im Rahmen der Hospital Exemption.

Man kann aus der Regelung nach § 8 Abs 1 Z 2 AMG den minimalen Unterschied zwischen IH und HE Anwendung erlesen und feststellen dass beide einfache Möglichkeit darstellen, ein nicht zugelassenes Präparat an Patienten zu „erproben“.

Ausnahmeregelungen der IH Anwendung definiert das Gesetz wie folgt:

„Als wichtigste Ausnahme erlaubt § 8 Abs 1 Z 2 AMG eine Abgabe ohne Zulassung dann, wenn ein zur selbständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneispezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann.“ [50]

Offtmals werden ATMPs auch im individuellen Heilversuch angewendet, wenn diese davor in einer klinischen Prüfung waren- diese aber aus diversen Gründen nicht zu einer Zulassung geführt hat (u.a. Virusspezifische T-Zellen) St. Anna Kinderspital. Diese Anwendung geht über die Versorgung von Patienten die zwar Studienteilnehmer waren aber nicht mehr im Rahmen der klinischen Prüfung behandelt werden können hinaus. Vorsicht ist auch geboten, wenn ein ATMP im Rahmen der HE oder des individuellen Heilversuches angewendet wird, dass im Rahmen der klinischen Prüfung keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hat. Da es in der Umsetzung der HE bzw. individuellen Heilversuches im österreichischen Recht keine Überprüfung der eingesetzten Arzneimittels durch eine Zulassungsbehörde gibt.

Es stellt sich auch die Frage ob dieser Prozentsatz beim IH größer wäre wenn die erste Frage bei der Umfrage auch diesen Begriff „Individueller Heilversuch“ beinhaltete hätte, weil möglicherweise viele mit dem Begriff HE nichts anfangen könnten und sich damit nicht länger beschäftigen wollten.

Extrem mangelhaftes Interesse an der HE Anwendung in Österreich bzw. die Ergebnisse der Umfrage indem 6 von 10 Krankenanstalten die klinische Prüfung anwenden wecken auch die Frage auf, ob die klinische Studien in Österreich im Bereich der ATMPs so hoch vertreten sind dass es kein Bedarf nach weiteren anderen Ausnahmewegen der Anwendung dieser Medikamentenklasse gibt. Die Zahlen gemäß Studienregister „<https://euclinicaltrials.eu/>“, ergaben dass die Anzahl der registrierten klinischen Studien in Österreich, unabhängig von der Phase der klinischen Studien, in den letzten 10 Jahren, bei ATMPs bei 3 Studien liegt und bei allen anderen

Medikamentengruppen in Österreich insgesamt bei Nummer 2765. Das ergibt einen geringen Prozentsatz von 0,1 % Beteiligung im österreichischem AM Sektor. Verglichen aber mit ganz EU mit insgesamt 14 gemeldeten klinische Studien über ATMPs in den letzten 10 Jahren ergibt sich für Österreich mit den gemeldeten 3 Studien eine 21% Beteiligung am EU Markt, was es ziemlich vorne platziert. Die Ergebnisse der Umfrage bestätigen einen ähnlichen Prozentsatz der Anwendung eines IH und den klinischen Studien, wobei beim IH teilweise eine Anwendung bis 10-50 ATMPs jährlich stattfindet was die Vermutung hinterlässt dass das deutlich mehrere Fälle sind als bei den klinischen Studien wenn man in Betracht zieht dass es nur drei registrierte Klinische Studien in den letzten 10 Jahren gegeben hat.

Transparenzgrad und beschränkter Anzahl der Patienten bei dem IH (Individueller Heilversuch) sind in Österreich (und europaweit) gesetzlich, genauso wie beim HE auch nicht geregelt. Ab welchem Patientenzahl befindet sich der Arzt in einer klinischen Studie und ab wann besteht auch ein wissenschaftlicher Erkenntnis und nicht nur Heilversuch, als Ziel dieses Versuches? ZB. die jahrelange gynäkologische Anwendung des, für Magen und Duodenaschleimhautläsionen zugelassenen AM, „Misoprostol“ in der Form „Off Label Use“ (in der nicht zugelassenen Indikation eines zugelassenen AM) als Schwangerschaftsabbruchmedikation, entspricht nicht mehr der Definition eines Individuellen Heilversuches sondern eher einer klinischen Studie und musste die Regeln des AMG erfüllen und folgen. [49]

HE / IH sind eigentlich zwei Maßnahmen die ähnlichen Zweck nämlich schnelle Hilfe für „therapielose“ Patienten ermöglichen, wobei IE und die klinische Studien in Österreich beliebtere Formen der Anwendung sind. Die Tatsache ist dass die klinische Studien die Regelungen des AMG §§ 40 bis 42 AMG folgen und den beiden Zwecken dienen, nämlich Heilung des Patienten und wissenschaftlichen Erkenntnissen über das AM. Das Ziel die therapeutische Wirkung und Unbedenklichkeit des AM liegt im Vordergrund und nicht die Einzelheilung, deswegen sollten die klinischen Studien ein Hauptweg am Weg zur Zulassung eines AM sein und das Bestreben zur mehr Studien in Österreich soll das Ziel sein. [52]

Sweden - Das Projekt „ATMP 2020“

In das schwedische Gesetz wurden die Regelungen der HE genauso implementiert wie in der europäische Regelung der Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG vorgeschrieben, mit einigen zusätzlichen regulatorischen Bestimmungen wie:

Herstellung muss durch die Arzneimittelbehörde bewilligt werden und zwar hat es unter GMP Richtlinien zu erfolgen. Gewebseinrichtung setzt vorherige Genehmigung. Im Prozess der Herstellung ist QP (Qualified Person) notwendig, geregelt durch GMP Vol.4 Annex 16. Alle Nebenwirkungen die während der Behandlung unter HE auftreten sind umgehend an die Arzneimittelbehörde zu melden. Ethikkommission ist kein Muss aber höchst empfehlenswert. [30]

Mit dem Ziel starke Vernetzung und Kooperation zwischen der Universitätskliniken, Innovativen Agenturen, Regulierungs- Gesundheitsbehörden auf nationaler Ebene, wurden zwei Zentren gegründet: CAMP (Center for Advanced Medical Products) und SWElife - ATMP, zwei wichtige national Agenturen, die durch die finanzielle Unterstützung der VINNOVA - Agentur innerhalb des Ministeriums für Unternehmen und Innovation, gegründet worden sind. Das CAMP Budget zwischen 2018-2023 beträgt 320 Millionen SEK (ca.27,5 Millionen Euro) und der hilft den Sweden auf dem zu einem führenden EU - Land, in ATMP Sektor Entwicklung, zu machen.

Das Projekt „ATMP 2030“ ist eine Plattform in Sweden die alle Interessengruppen zusammenbringen soll und Sweden zu einem führenden Land in ATMP Sektor und deren Forschung machen soll. Basis für das Projekt stellt Vinnova Vision Driven Health Programm und hat als Ziel nationale Leistung zu fördern aber auch verstärke internationale Vernetzung, optimalere Bedingungen für die ATMPs Entwicklung und Stärkung des Wissenspalette in diesem Sektor um kompetentes Personal zu sichern. [30] Es bleibt zu hoffen das in Österreich das Forschungsgeld in ähnliche Initiative, wie z.B. ATMP 30 in Schweden, investiert wird und dadurch das Interesse an dem Thema geweckt wird. Eine engere Zusammenarbeit und Datenaustausch zwischen Krankenanstalten, Versicherungsträger und Pharmafirmen mit dem Ziel alle Wege zu nutzen die Zulassung erleichtern um auch individualisierte , sichere und innovative Therapien den Patienten anbieten zu können.

Conclusio

Forschung braucht Inspiration, Freiheit und Offenheit und die Rechtsrahmen sind strikt, konkret und brauchen Bestimmtheit. Es stellt sich die Frage, wie man rechtliche Rahmen entwickelt um Patienten zu schützen ohne dass die Weiterentwicklung, in dem Fall medizinische Entwicklung, gebremst wird. Die Ausnahmen von der Regelregime muss es geben um die Annahmen erforschen zu dürfen um entsprechende Schlussfolgerungen und Beweise zu ziehen.[34]

Auf der anderen Seite sind Arzneimitteln, die an vulnerable Patientengruppen verabreicht werden nach den höchsten Standards zu Entwickeln, Herzustellen und auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu überprüfen. Hierfür muss es einheitliche Rahmenbedingungen geben.

Die Europäische Kommission fasst in dem Kommissionsbericht vom 28.3.2014, Ziff .4.2 zusammen, dass die HE-Anwendung ein wichtiger Weg, der die Forschung für die Universitätskliniken oder andere, nicht gewinnorientierte Organisationen, ermöglicht, wenn „kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist“ . Wenn es sich bereits um ein zugelassenes AM handelt, dürfte die HE-Anwendung für dieses AM in der entsprechenden Indikation entfallen und nicht mehr benutzt werden. Die klinische Studien - Erkenntnisse des zentral zugelassenes AM müssen soweit der Wirkmechanismus identisch ist, auf die HE- Anwendung übertragbar sein.[34]

Im weiteren warnt die Kommission, das die HE-Anwendung nicht den „normalen“ Weg der Therapie und den unfairen Wettbewerb, gegenüber zugelassenen ATMPs, darstellen darf. Die Auflagen der zentralen Zulassung sind wirtschaftlich, rechtlich und zeitlich viel größer und die HE Anwendung darf nicht in der ersten Linien dafür benutzt werden, diese Auflagen umzugehen, sondern wirklich nur dann zum Einsatz kommen wenn nötig. Nötig ist dann, wenn der Patient keine zugelassene Therapieoption hat und die Behandlung so schnell wie möglich zu erfolgen hat. Die unnötige HE- Anwendung verhindert, die dringend notwendige Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes, auf EU Ebene zu sammeln, weil die Daten aus verschiedenen EU-Länder nicht auf eine EU-Datenbank gespeichert werden. Klinische Prüfungen sind nach wie vor der sicherste Weg die Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil eines Medikamentes zu erfassen und sollen nicht durch die Ausnahmewege der vorübergehenden Therapiemethoden ersetzt werden. [33] Im weiteren stellen die Unstimmigkeiten der HE Interpretation in verschiedenen EU-Länder, insbesondere in Bezug auf Produktion in großem Maßstab. Zusätzlich sieht die Politik bei der HE-Anwendung große Chancen der innovativen und billigen Behandlungsmöglichkeiten.[34]

Klinische Studien sind nach wie vor der sicherste Weg, den Patienten möglichst sichere und wirksame Therapie, auf EU-Ebene zu gewährleisten und die HE-Anwendung darf nur die Alternative aber kein Hauptweg dafür sein. Um die Wirksamkeit der HE-Anwendung bewerten zu können sind EU-weite Qualitätskriterien nötig (u.a Informationen zu Anzahl der behandelnden Patienten, Wirksamkeitsdaten und Nebenwirkungsprofil). Diese Informationen müssen für die

Ärzte, Gesundheitsbehörden, Versicherungsträger und Aufsichtsbehörden zugänglich sein, um Transparenz und Gesundheitsentwicklung zu fördern.

Die Ergebnisse der Umfrage in Österreich deuten darauf hin, dass das Interesse an den „Alternativen Therapiewegen“ an Patienten eindeutig besteht, so sind zB. individueller Heilversuch oder die Anwendung der ATMPs innerhalb einer klinischen Studien deutlich mehr vertreten in den Kliniken als die HE Anwendung. Es bleibt zu hoffen dass der zukünftiger Therapieverlauf und Erfolg der nicht zugelassenen AM, konkret ATMPs, nicht nur in Eigenbetrachtung eines Arztes, zB. im Falle eines individuell Heilversuches, verbleibt sondern dass es im Sinne des Patienten größere Datenbanken und mehr Transparenz über die Wirksamkeit und Nebenwirkung geben wird. Momentan scheint Interesse der österreichischen Krankenanstalten an HE-Anwendung von ATMPs sehr gering bzw. kaum zu bestehen, wie zum einen die geringe Rücklaufquote und zum anderen aus den Antworten der Befragten rückzuschließen ist.

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicines Agency (EMA), Advanced therapy medicinal products: Overview <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> ,zugriffen 10.März.2023.
- [2] Paul Ehrlich Institut, Arzneimittel für neuartige Therapien, 06 (2012).
- [3] W. M. Esterl, Biochemie, Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler, Springer Verlag 08 (2011).
- [4] <https://bluter.at/wp/haemophilie-a-b/> ,zugriffen 10.Februar.2023.
- [5] T. Becker, Blutprodukte gegen Hämophilie, Pharmakon, 04 (2022) 273-280. doi: 10.1691/pn.20220027
- [6] F. Peyvandi et al, A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A, N Engl J Med, 05 (2016) 2054-2064. doi: 10.1056/NE doiJMo1516437
- [7] W. Missbach et al, Gentherapie der Hämophilie, Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH),12 (2022) 196-207. doi: [https://doi.org/ 10.1055/a-1957-4477](https://doi.org/10.1055/a-1957-4477). 194.
- [8] M. Halle et al, Grundlagen der Gentherapie, Gynäkologe, 12 (2001) 1182-1188. doi: <http://link.springer.de/link/service/journals/00129/refs/1034012/r10340838.pdf>
- [9] Schüßler-Lenz et al, Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP: Ankunft in der Versorgung, Pharmakon, 5 (2022) 337-343. doi:10.1691/pn.20220034
- [10] Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) , zugriffen 14.April 2023.
- [11] Europäische Parlament und 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. 2007, zugriffen 12.April 2023.
- [12] Larry Thomson, Der Fall Ashanti- Die Geschichte der ersten Gentherapie, Springer Basel Verlag, 03 (1995). doi: 10.1007/978-3-0348-6006-2_112

- [13] Frensing et al, Ein Blick in die Zukunft Gentherapie- Konzepte, Pharmakon, 07 (2022) 309-316. doi:10.1691/pn.20220033
- [14] Wilhelm Bergthaler, Rechtsfragen der „Hospital Exemption“ - Aspekte der Forschung im Krankenhaus an Arzneimitteln für neuartige Therapien, Journal für Medizin und Gesundheitsrecht, 08 (2022) 176-180. <https://doi.org/10.33196/jmg202203017601>
- [15] Henning Anders, ATMPs im Spannungsfeld zwischen europäischem und nationalem Recht, Gesundheits Recht, 3 (2019) 141-148. <https://doi.org/10.9785/gesr-2019-180305>
- [16] Dr. Klein, Dr.Rost und Kollegen, Neurogenetische Erkrankungen, Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, zugegriffen 17.Mai 2023.
- [17] Regina Kröll, Das Europäische Arzneimittelrecht, Springer Verlag, 01 (2017).
- [18] Bundesverband der Study Nurses / Studienassistenten an der klinische Forschung, zugegriffen 6.Februar.2023.
- [19] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Klinische Studien,zugegriffen 07.Juni 2023.
- [20] European Medicines Agency , Human regulatory, Compassionate Use, zugegriffen 16.Juni 2023.
- [21] Reiss et al, Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien, Bundesgesundheitsblatt, 06 (2011) 822-830. doi: 10.1007/s00103-011-1304-3
- [22] Anliker B. et al, Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors, Nat Methods 7(2011) 929-935. doi: 10.1038/nmeth.1514.
- [23] Z.Buljovic, Der lange Weg der zentrale Zulassung, Bundesgesundheitsbl, 6 (2011) 831-838. doi 10.1007/s00103-011-1310-5
- [24] Koehl et al, Biotechnologische Innovationen im Bereich zellulärer Therapie,Forum 07(2020) 316-322.doi: <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00811-1>
- [25] Pearce et al, Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia, Cytotherapy, 03 (2014) 289-297. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.08.003
- [27] European Medicines Agency (2011) ICH S6 (R1), Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s6-r1-preclinical->

safety- evaluation- biotechnology-derived-pharmaceuticals, zugegriffen 15 Februar 2023.

[28] Verordnung EG 2049/2005 – zur Festlegung, aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates, von Regeln für die Entrichtung von Gebühren an die Europäische Arzneimittel-Agentur durch Kleinst-unternehmen und kleine und mittlere Unternehmen sowie für deren administrative Unterstützung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur. 15. Dezember 2005, zugegriffen 12. Juni 2023.

[29] Report from SME Office on its 4th Year of Operation, EMA/790295/2010, zugegriffen 12 Mai 2023.

[30] ATMP-Schweden, zugegriffen 17.Juni 2023

[31] Sehnig et al, Bringing advanced therapies to the clinic: the Swedish National ATMP Consortium (CAMP/SWElife ATMP), CELL & GENE THERAPY INSIGHTS, 07(2019) 947-953. doi: 10.18609/cgti.2020.105

[32] Kerstin Wolfhard Bock, §4b AMG als bewusst richtlinienwidrig konzipierte Ausweitung der nationalen Genehmigungsmöglichkeiten für Arzneimittel für neuartige Therapien, Medizinrecht volume 30, 6 (2012), doi:<https://doi.org/10.1007/s00350-012-3298-8>, zugegriffen 12.April 2023.

[33] Bericht der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat 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, doi: https://www.cep.eu/fileadmin/user_upload/cep.eu/Analysen/COM_2014_188_ATMP/COM_2014-188_ATMP-Bericht.pdf, zugegriffen 12.Juni 2023.

[34] Wang et al, Hospital Exemptions for ATMPs: Friend or Foe for Pharma?, Value In Health., 01(2022). doi: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)02486-4/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)02486-4/pdf)

[35] Wilhelm Bergthaler, Rechtsfragen der „Hospital Exemption“ – Aspekte der Forschung im Krankenhaus an Arzneimitteln für neuartige Therapien, Journal für Medizin- und Gesundheitsrecht, 7(2022). <https://doi.org/10.33196/jmg202203017601>, zugegriffen 30.August 2023

[36] Prof. Dr. med. Ulrich J., Sachs zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung /Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate, (2020) doi:<https://www.drk-haemotherapie.de/>, zugegriffen 12.Juli 2023.

- [37] Hills et al, An assessment of the hospital exemption landscape across European Member States: regulatory frameworks, use and impact, *Cytotherapy*, 10 (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.08.011>
- [38] Paul Ehrlich Institute. German Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz AMG), (01) 2020. http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p0060, zugegriffen 12.Juni 2023.
- [39] Hills et al, An assessment of the hospital exemption landscape across European Member States: regulatory frameworks, use and impact, *Cytotherapy*, (08) 2020 772-779. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.08.011>
- [40] Main Pharmaceutical Inspectorate (GIF). Permission to manufacture advanced therapy medicinal products—hospital exceptions—Main Pharmaceutical Inspectorate, 02 (2022). <https://archiwum.gif.gov.pl/pl/nadzor/wytwarzanie-produktow-l/wydanie-zgody-na-wytwar/771,Wydanie-zgody-na-wytwarzanie-produktow-leczniczych-terapii-zaawansowanej-wyjatko.html>, zugegriffen 23.Juli 2023.
- [41] Healthcare and Youth Inspectorate (IGJ), ATMP without marketing authorization, (02) 2020. <https://english.igj.nl/medicines/medicines-without-marketing-authorization>, zugegriffen 12.August 2023.
- [42] Authorizations for activities relating to punctually prepared advanced therapy medicinal products (MTI PP). ANSM (02)2020. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/>, zugegriffen 22.August 2023.
- [43] European Commission health and consumers Directorate general, Concerning hospital exemption for advanced therapy medicinal products. (3) 2017. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/pharm600_hospital_exemption_0.pdf, zugegriffen 19.April 2023.
- [44] Bonig et al, Children and Adults with Refractory Acute Graft-versus-Host Disease Respond to Treatment with the Mesenchymal Stromal Cell Preparation “MSC-FFM”—Outcome Report of 92 Patients, *Cells*, (12) 2019 1570-1577. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121577>
- [45] Hannah A. Blair, Valoctocogene Roxaparvovec: First Approval, *Drugs*, 10(2022) 1505-1510. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01788-y>
- [46] <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/wie-funktionieren-klinische-studien-6877.php>, zugegriffen 23.Juli 2023.

[47] Ozelo et al, Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A, The New England Journal of Medicine, (03)2022, 1013-1025. doi: 10.1056/NEJMoa2113708

[48] Statistik Austria, Informationsmenager, zugegriffen 23.Juli 2023.

[49] <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/Krankenanstalten-und-selbststaendige-Ambulatorien-in-Oesterreich/Krankenanstalten-in-Oesterreich.html>, zugegriffen 19.Jänner 2023

[50] RIS, Rechtsinformationen des Bundes, Arzneimittelgesetz § 8 tagesaktuelle Fassung, 10 (2017), zugegriffen 25.Juni 2023

[51] https://staatsrecht.univie.ac.at/fileadmin/user_upload/i_staatsrecht/Kopetzki/Kopetzki/Publikationen/offlabel.pdf, zugegriffen 28.März 2023

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die Klassifizierung biologischer Arzneimittel und deren Zugehörigkeit/nicht Zugehörigkeit zu den ATMPs aufgrund der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007

Abbildung 2: Zentral zugelassene ATMPs seit dem Jahr 2009 (rot markierte sind schon zurückgezogen vom Markt)

Abbildung 3: Fragen und Auswahlmöglichkeiten bei der Umfrage an Krankenanstalten in Österreich gemäß Liste BMSGPK

Abbildung 4: Anzahl der kontaktierten Krankenanstalten im entsprechenden Bundesland / Antwortquote auf die Umfrage im entsprechenden Bundesland

Abbildung 5: Die Meinungen der KA über die rechtliche Lage der HE in Österreich

Abbildung 6 : Die Anwendung / nicht Anwendung von ATMPs in den Krankenanstalten in Österreich

Abbildung 7, 7a, 7b: Anzahl der ATMPs im Rahmen eines individualisierten Heilversuches / Herstellungsort für die ATMPs unabhängig von der Anwendungsart.

Abbildung 8: Wunsch nach ATMPs Anwendung um therapielosen Patienten zu helfen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der kontaktierten Krankenanstalten pro Bundesland - prozentueller Anteil der kontaktierten Krankenanstalten pro Bundesland

Tabelle 2: Ergebnisse der HE Anwendung in verschiedenen europäischen Ländern