

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung

Martina Schüßler-Lenz, Jürgen Scherer, Jan Müller-Berghaus

Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Zusammenfassung

Mit den Marktzulassungen der ersten CAR-T-Zell-Arzneimittel im Jahr 2018 haben die ATMP Eingang in die Standardtherapie von hämatologischen Neoplasien gefunden. Bei genetischen Erkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie hat sich durch die Zulassung eines Gentherapeutikums, das eine funktionsfähige Kopie des relevanten Gens in die Zielzellen bringt, das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten für betroffene Kinder deutlich erweitert. ATMP, die nach erfolgreichem Abschluss des Zulassungsverfahrens aus wirtschaftlichen Gründen vom europäischen Markt genommen wurden, weisen auf Probleme einer flächendeckenden Versorgung mit innovativen und erschwinglichen Arzneimitteln in der EU hin. Im Folgenden werden wissenschaftlich-regulatorische Aspekte in der Zulassung von ATMP am Beispiel von Gentherapeutika beleuchtet und Erfahrungen im Spannungsfeld zwischen Zulassung und Patienten-zugang dargestellt.

Einleitung

Arzneimittel für neuartige Therapien, sogenannte *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP), sind eine sehr heterogene Gruppe von Arzneimitteln, die wegen ihrer Neuheit und Innovation spezifische Betrachtung in der Zulassung erhalten. Neuartige Therapien umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, sogenannte *Tissue-engineered Products* [1].

ATMP müssen für ihre Marktzulassung das zentralisierte Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) durchlaufen. Die Bewertung der ATMP erfolgt durch Experten der Nationalen Arzneimittelbehörden in verschiedenen europäischen Ausschüssen. Der speziell für die Produktgruppe der ATMP 2009 geschaffene Ausschuss für neuartige Therapien (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) ist federführend in der wissenschaftlichen Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einschließlich der Umweltverträglichkeit von ATMP verantwortlich. Die Zulassungs- oder Ablehnungsempfehlung muss vom Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), der für die

Zulassungsbewertung aller Humanarzneimittel zuständig ist, geprüft und bestätigt werden. Für Pharmakovigilanz-Aspekte nach Zulassung ist der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) zuständig. In den europäischen Ausschüssen sind Wissenschaftler und Ärzte aus allen europäischen Zulassungsbehörden sowie Repräsentanten der Ärzteschaft und der Patienten vertreten. Deutschland wird im CAT durch die Experten des Paul-Ehrlich-Instituts vertreten. In der Folge einer positiven CAT/CHMP-Bewertung wird die europaweite Zulassung für ein ATMP durch die Europäische Kommission erteilt.

Seit Inkrafttreten der ATMP-Gesetzgebung Ende 2008 wurden 21 ATMPs in der Europäischen Union zugelassen (Abb. 1) [2]. Diese umfassen vier biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte wie zum Beispiel autologe Chondrozyten zur Behandlung von Knorpeldefekten des Knies, drei somatische Zelltherapeutika wie etwa allogene mesenchymale Stammzellen zur Behandlung von komplexen Analfisteln bei Morbus Crohn und 14 Gentherapeutika (Abb. 1).



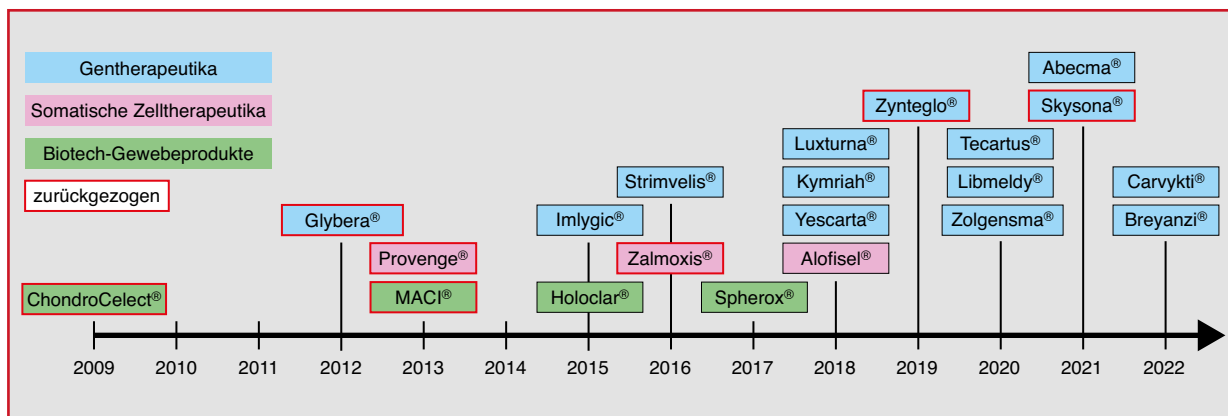


Abb. 1 Zeitskala der seit 2009 zentral bei der EMA zugelassenen ATMP (Stand: 15.7.2022).

ATMP reflektieren in besonderem Maße den technologischen und wissenschaftlichen Fortschritt und bieten mit ihrer besonderen Wirkungsweise neue und oft auf Heilung abzielende Therapiemöglichkeiten für Patienten, die „konventionelle“ Therapien ausgeschöpft haben. Sie eröffnen auch Behandlungsoptionen für Patienten, überwiegend mit seltenen Erkrankungen, für die es bisher keine Behandlungsmöglichkeit gibt. Aufgrund dieser Konstellation stehen für die Zulassung meist begrenzte Daten aus nicht-randomisierten, ein-armigen klinischen Prüfungen mit begrenzter Patientenzahl zur Verfügung. Den für die Bewertung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zuständigen Experten in den nationalen Behörden und im CAT stellt sich somit die Frage, wie die Balance zu halten ist zwischen der Zulassung dringend benötigter Arzneimittel und der Forderung nach guter Evidenzlage. Sollten mehr Daten und eine längere Nachbeobachtungszeit verlangt werden und die Zulassung damit deutlich später erfolgen? Wie wirkt sich eine Zulassung auf Basis einer begrenzten Datenlage auf die Erstattung und den Zugang der Patienten in den europäischen Mitgliedstaaten zu diesen innovativen Arzneimitteln aus? Im Folgenden werden verschiedene Aspekte der Zulassung von ATMP aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht am Beispiel von Genterapeutika beleuchtet. Erfahrungen im Zusammenhang mit der Erhebung von klinischen Daten unter Alltagsbedingungen in der Nachzulassungsphase werden dargestellt und Verbesserungsmöglichkeiten aufgezeigt.

Besonderheiten bei der Nutzen-Risikobewertung von Genterapeutika in der Zulassung

Im Fokus translationaler und klinischer Entwicklung stehen Genterapeutika. Seit 2018 wurden im Bereich der ATMP ausschließlich Genterapeutika im zentralen Verfahren der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen (Tab. 1). Auch Zellen, die *ex vivo* genterapeutisch modifiziert werden, gelten unter regulatorischen Aspekten als Genterapie (zellbasierte Genterapie).

Genterapeutika bilden eine heterogene Produktgruppe. Sie umfassen zellbasierte und nicht-zellbasierte Arzneimittel, wie z. B. mRNA-basierte Arzneimittel zur Tumormimmuntherapie. Zwei der elf seit 2018 zugelassenen Genterapeutika, Luxturna® und Zolgensma®, basieren auf adenoassoziierten viralen (AAV)-Vektoren. Die Übertragung des gesunden Gens in die Zielzelle findet nach subretinaler bzw. intravenöser Gabe als „*In-vivo*-Gentransfer“ im Patienten statt. Zellbasierte Genterapeutika, bei denen patienteneigene, autologe Zellen *ex vivo* genetisch modifiziert werden, stellen die größere Gruppe dar:

- 6 chimäre Antigenrezeptor-modifizierte T-Zell-Arzneimittel (CAR-T-Zellen): Yescarta®, Kymriah®, Tecartus®, Abecma®, Breyanzi® und Carvykti®,
- 3 Genterapeutika, bei denen autologe CD34-positive hämatopoetische Stammzellen genetisch modifiziert werden: Zynteglo®, Libmeldy® und Skysona®.

Auch wenn in der Nutzen-Risikobewertung und der Empfehlung für oder gegen eine Zulassung von ATMP die gleichen Kriterien wie für andere Arzneimittel gelten, lassen sich doch einige Besonderheiten feststellen, die hier exemplarisch dargestellt werden.

Bei der pharmazeutischen Entwicklung dieser komplexen Arzneimittel zeigt sich, dass Änderungen in der Herstellung und Prüfung mit dem Ziel, den Herstellungsprozess zu optimieren, oft bis in die pivotale, klinische Prüfungsphase hinein erfolgen. Dies kann dazu führen, dass entgegen des regulatorischen Standards die pivotale klinische Prüfung nicht oder nicht vollständig mit dem identischen ATMP erfolgt, das nach Zulassung auf den Markt gebracht werden soll. Durch die bei den ATMP relevante enge Verknüpfung von Qualität und klinischen Daten ergibt sich dann die Frage, wie repräsentativ die vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des klinisch geprüften ATMP für das zuzulassende ATMP sind. Bedenken im Hinblick auf die Vergleichbarkeit (*comparability*) des mit abweichenden Prozessen hergestellten Fertigarzneimittels werden im

Zulassungsverfahren als schwerwiegende Einwände, sogenannte „major objections“ (MO), an den Antragsteller adressiert und müssen vor Zulassung ausgeräumt werden [3]. Eine MO ergibt sich auch, wenn eine Herstellungserlaubnis für den kommerziellen Herstellungsprozess fehlt. Die fehlende gegenseitige Anerkennung der Herstellungserlaubnisse für ATMP zwischen den USA und der EU ist hier ein kritischer Punkt. Da die Herstellung der meisten ATMP zum Zeitpunkt der europäischen Zulassung noch in den USA erfolgt, ist für die Erlangung der Herstellungserlaubnis eine von den nationalen Inspektoren unter dem Dach der EMA durchgeführte Inspektion in den USA notwendig. Verzögerungen in den Zulassungsverfahren ergeben sich, wenn Inspektionen vor Ort zum Beispiel aufgrund von Reisebeschränkungen nicht durchgeführt werden können. Die Einführung von „remote inspections“ hat dazu beigetragen, Verzögerungen zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren.

Die für Gentherapien immer noch sehr begrenzte Herstellungskapazität in der EU kann sich gerade bei den autologen zellbasierten Gentherapien nicht nur in kritischer Weise auf deren praktische Verfügbarkeit, sondern auch auf die Zulassung auswirken. Die Herstellung von CAR-T-Zellen aus autologen T-Zellen erfordert eine ausgefeilte Infrastruktur und Logistik, die sicherstellt, dass das Leukapheresat des Patienten im

vorgegebenen zeitlichen Rahmen in die Herstellungszentren und zurück in die Behandlungszentren zum Patienten gelangt. Mangelnde Herstellungskapazität und lange Transportwege können zur Folge haben, dass der jeweilige Patient wegen fortschreitender Erkrankung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht mehr behandelt werden kann. Zeigt die Analyse der klinischen Daten bei Zulassung, dass von den in die pivotale Studie eingeschlossenen Patienten, der „Intention-to-treat“-Population, ein größerer Teil nicht behandelt werden konnte, wird der Antragsteller aufgefordert, die Gründe hierfür auszuführen und Zweifel an einer robusten Herstellung und Transportlogistik vor Zulassung auszuräumen.

Zielgruppe aller seit 2018 zugelassenen Gentherapeutika sind Patienten mit seltenen Erkrankungen. Basis für die Zulassung waren in 10 von 11 Gentherapeutika einarmige klinische Prüfungen. In allen Zulassungsverfahren wurden zusätzlich Daten aus Beobachtungsstudien von Patienten mit gleicher Grunderkrankung eingereicht, mit dem Ziel, die Ergebnisse der einarmigen Studie, Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfsubstanz, auch im Kontext der externen Kontrollgruppe bewerten zu können. Gemeinsam ist den 11 Gentherapeutika die nur einmalige Gabe, wobei bei den zellbasierten Gentherapien vor intravenöser Applikation eine konditionierende Chemotherapie erfolgt.

Markenname (Wirkstoff INN)	Anwendungsgebiet	Jahr der Zulassung	Bedingte Zulassung
Carvykti® (Ciltacabtagen autoleucel)	Rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom nach drei oder mehr Therapielinien	2022	Ja
Breyanzi® (Lisocabtagen maraleucel)	Rezidiertes oder refraktäres B-Zell-Lymphom (DLBCL, PMBCL, FL3B) nach 2 oder mehr Therapielinien	2022	
Abecma® (Idecabtagen vicleucel)	Rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom nach drei oder mehr Therapielinien	2021	Ja
Skysona® (Elivaldogen autotemcel)	Zerebrale Adrenoleukodystrophie, Kinder unter 18 Jahre	2020	
Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel)	Rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom nach zwei oder mehr Therapielinien	2020	Ja
Libmeldy® (Atidarsagen autotemcel)	Durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) ausgelöste metachromatische Leukodystrophie bei Kindern	2020	
Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) ¹	Durch bi-allelische Mutation im SMN1-Gen ausgelöste spinale Muskelatrophie	2020	Ja
Zynteglo® (Betibeglogen autotemcel)	Transfusionsabhängige β-Thalassämie, nicht β ⁰ /β ⁰ -Genotyp	2019	Ja
Luxturna® (Voretigen Neparvovec) ¹	Durch bi-allelische RPE65-Mutation ausgelöste Netzhautdystrophie.	2018	
Kymriah® (Tisagenlecleucel)	Rezidierte oder refraktäre akute lymphatische Leukämie (ALL) nach zwei oder mehr Therapielinien Rezidiertes oder refraktäres B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Therapielinien	2018	
Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel)	Rezidiertes oder refraktäres B-Zell-Lymphom (DLBCL und PMBCL) nach zwei oder mehr Therapielinien	2018	

¹ nicht zellbasierte Gentherapien

Tab. 1 Seit 2018 zentral zugelassene ATMP (Stand: 15.7.2022).

Die aus der Analyse der Daten resultierende Nutzen-Risikobewertung fasst die Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit unter Beachtung des Evidenzgrades, noch vorhandener Unsicherheiten und Einschränkungen, der Schwere der Erkrankung, den therapeutischen Möglichkeiten und Alternativen zusammen. Eine Zulassung ist nur bei Nachweis der Wirksamkeit und einer positiven Nutzen-Risikobewertung möglich. Wenn das klinische Datenpaket nicht als vollständig (*comprehensive*) betrachtet wird, diese Daten aber nach Zulassung komplettiert werden können, ist die bedingte Zulassung (*conditional marketing authorisation*) eine Möglichkeit, dem Arzneimittel den Marktzugang zu erlauben [4].

Der europäische Rechtsrahmen sieht die Möglichkeit der bedingten Zulassung für Arzneimittel vor, wenn ein ungedeckter medizinischer Bedarf (*unmet medical need*) erfüllt wird, es um die Behandlung oder Vorbeugung von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden Krankheiten geht und die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels das Risiko aufwiegt, das von dem unvollständigen Datensatz ausgeht. Hierbei muss sichergestellt sein, dass der Antragsteller in der Nachzulassungsphase zusätzliche Daten vorlegen kann, die geeignet sind, die bisher als unvollständig (*non-comprehensive*) erachteten klinischen Daten zu ergänzen und somit die bedingte in eine volle Zulassung zu überführen. Bei 5 von 11 Genterapeutika erforderte die Datenlage eine bedingte Zulassung. Bei sehr seltenen Erkrankungen kann in Ausnahmefällen eine Zulassung erteilt werden (*marketing authorisation under exceptional circumstances*), wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er keine vollständigen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung stellen kann.

Ein Aspekt, der bei der Entscheidung über die Art der Zulassung bei der Produktgruppe der ATMP besondere Berücksichtigung findet, ist die Nachbeobachtung der Studienpatienten, um die Wirkdauer bewerten zu können. Die Erwartung, dass Genterapeutika – insbesondere *In-vivo*-Genterapeutika zur Behandlung von Patienten mit angeborenen Gendefekten – nach einmaliger Applikation eine über Jahre andauernde, wenn nicht lebenslange Wirkung entfalten, ist durch klinische Daten zu stützen und erfordert eine für das jeweilige Genterapeutikum und die Grunderkrankung spezifische Nachbeobachtungszeit des behandelten Patientenkollektivs vor und nach Zulassung.

Folgende weitere Aspekte, die in die Nutzen-Risikobewertung von ATMP Eingang finden und Auswirkungen auf die vom Zulassungsinhaber zu erfüllenden Bedingungen in der Nachzulassungsphase haben, werden im Zulassungsverfahren von ATMP häufig diskutiert: Ist eine Einschränkung des vom Antragsteller vorgeschlagenen Anwendungsgebietes notwendig, weil eine positive Nutzen-Risikobewertung nur für eine Subgruppe der in klinischen Prüfungen behandelten Pati-

entenpopulation gezeigt werden kann? Erlauben die klinischen Daten die Extrapolation auf ein weiter gefasstes Anwendungsgebiet? Sind die Nebenwirkungen gut charakterisiert und unter Alltagsbedingungen beherrschbar? Kann die Behandlung nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden? Ist es notwendig, aufgrund der Neuheit der Therapie mit Zulassung eine Qualifizierung der Therapiezentren zu fordern?

Wissenschaftlich-regulatorische Aspekte bei der Zulassung eines Genterapeutikums zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie

Am Beispiel von Onasemnogen-Abeprarovovec (Zolgensma[®]) lassen sich einige der o. g. Aspekte verdeutlichen. Das Genterapeutikum wurde im März 2020 vom CAT und CHMP mit positiver Nutzen-Risikobewertung verabschiedet und erhielt am 18. Mai 2020 von der Europäischen Kommission die bedingte Zulassung für das Inverkehrbringen als Arzneimittel für seltene Leiden. Mit Zulassung wird der wissenschaftliche Bewertungsbericht von CAT und CHMP als „*European Public Assessment Report*“ (EPAR) von der EMA veröffentlicht [5].

Onasemnogen-Abeprarovovec ist ein AAV-Vektor vom Serotyp 9, der das humane Survival-Motoneuron-Gen (*SMN*) beinhaltet. Die biallelische Mutation im Gen *SMN1* führt zu einem Mangel an *SMN*-Protein in den α -Motoneuronen und zur fortschreitenden Muskelatrophie. Unbehandelt verstirbt die Mehrzahl der Kinder mit spinaler Muskelatrophie (SMA) vom Typ 1, bevor sie das zweite Lebensjahr erreicht, an respiratorischer Insuffizienz [6]. Die Genterapie zielt darauf ab, nach einmaliger intravenöser Gabe eine funktionsfähige Kopie des *SMN*-Gens in die Motoneuronen als Zielzellen des Patienten einzubringen, um nach Translation eine alternative Quelle des *SMN*-Proteins bereitzustellen und somit die genetische Grundursache der Erkrankung zu behandeln.

Die Daten, die zur Zulassung führten, stammten aus einer multizentrischen, einarmigen klinischen Prüfung, die in den USA durchgeführt wurde. Patienten mit SMA Typ 1, biallelischen *SMN1*-Mutationen und 1 oder 2 Kopien des *SMN2*-Gens mit einem mittleren Alter von 3,7 Monaten bei Behandlung wurden in die klinische Prüfung aufgenommen. Gestützt durch Daten aus supportiven Studien ergab sich im Gesamtbild eine Verbesserung der motorischen Entwicklung nach 14 bis 24 Monaten. Auch das ereignisfreie Überleben ohne dauerhafte Beatmung im Vergleich zur externen Kohorte (spontaner Krankheitsverlauf unter Standardtherapie) wurde in die Bewertung der Wirksamkeit aufgenommen. Im Rahmen von wissenschaftlichen Beratungen des Antragstellers durch die Zulassungsbehörden wurde die Machbarkeit von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor Zulassung erörtert. Das Genterapeutikum hatte in einer Phase-1-Prüfung

vielsprechende Ergebnisse im Hinblick auf die motorische Entwicklung der Kinder gezeigt. Somit war absehbar, dass Eltern einer Randomisierung der Kinder in eine Placebo-Kontrollgruppe oder eine aktive Kontrollgruppe mit wiederholt intrathekal verabreichtem Nusinersen nicht zustimmen würden. In Anbetracht des gut beschriebenen klinischen Verlaufs der Erkrankung ohne kausale Therapie, und damit der Möglichkeit, die Wirksamkeit einer kausal eingreifenden Therapie sicher beurteilen zu können, wurde die RCT aus regulatorisch-wissenschaftlicher Sicht nicht als unabdingbar betrachtet. Ein zusätzlicher Faktor war die Einschätzung, dass eine ausreichende Rekrutierung zu einer randomisierten klinischen Prüfung wenig erfolgversprechend schien.

Gestützt auf wissenschaftliche Diskussionen mit Ärzten und Patientenvertretern traf der CAT die Entscheidung, Kinder mit 3 *SMN2*-Kopien in das Anwendungsgebiet einzuschließen, obwohl diese Genotypen nicht in die klinischen Prüfungen eingeschlossen waren. Grundlage hierfür war die begründete Annahme, dass der Einschluss von Patienten mit 3 Kopien des *SMN2*-Gens in das Anwendungsgebiet diesen Kindern, die zu einem kleinen Teil auch schwerer erkranken („*severe phenotype*“), die Option einer gentherapeutischen Behandlung ermöglicht.

Die bedingte Zulassung ist für ein Jahr gültig und mit der Auflage verbunden, die Nachhaltigkeit der Wirkung und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec durch Vorlage von Langzeitergebnissen der laufenden klinischen Prüfungen zu bestätigen. Zusätzlich wird der Zulassungsinhaber verpflichtet, Daten aus dem Therapiealltag (*Real-World-Daten*), zur Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec in einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie zu erfassen und dem CAT in festgelegten Abständen zu berichten. Für das mit dem CAT abzustimmende Protokoll der „*post-authorisation efficacy study*“ (PAES) werden verbindliche Eckpunkte vorgegeben wie Ziel, Schwerpunkt, Umfang der Studie, Dauer der Nachverfolgung, zu erfassende klinische Parameter, um einige Beispiele zu nennen. Schon bestehende Krankheitsregister können unter bestimmten Voraussetzungen als Grundlage für die PAES dienen.

Die Erfassung von *Real-World-Daten* in der Nachzulassungsphase von ATMP

Aus dem genannten Beispiel wird deutlich, dass der Erfassung von klinischen Daten aus dem Behandlungsalltag von mit ATMP behandelten Patienten in der Nachzulassungsphase eine besondere Bedeutung zukommt. Wie im Artikel 14 der ATMP-Verordnung festgelegt, soll der Antragsteller schon in seinem Zulassungsantrag ausführlich die Maßnahmen erläutern, die er ergänzend zu den Pharmakovigilanzvorschriften vorgesehen hat, um die Nachbeobachtung der Wirk-

samkeit und der Nebenwirkungen von ATMP zu gewährleisten. Die Analyse dieser Maßnahmen zu den seit 2018 zugelassenen 11 Gentherapeutika zeigt unterschiedliche Herangehensweisen der Zulassungsinhaber. Bei der Mehrzahl der 11 Gentherapeutika wurden die nicht-interventionellen Nachzulassungsstudien in bestehende europäische und US-basierte Krankheitsregister eingebettet. Vom Zulassungsinhaber etablierte Produktregister werden in der Regel dann genutzt, wenn für die jeweilige Indikation entweder keine Krankheitsregister zur Verfügung stehen oder einzelne nationale Krankheitsregister die Erfassung von repräsentativen europäischen Daten nicht ermöglichen.

Die bisherige Erfahrung zeigt, dass die auf europäischen Registern beruhende Erfassung von *Real-World-Daten* in einigen Fällen nur einen kleinen Teil der behandelten Patienten beinhaltet und somit wesentliche Lücken aufweist. Während bei der Zulassung verbindliche Auflagen zur Datenerhebung durch die Zulassungsbehörden bzw. die Europäische Kommission gemacht werden können, ist es nicht möglich, die Abgabe bzw. Anwendung des Arzneimittels an eine Aufnahme des Patienten in ein Register zu knüpfen. Auch können im Rahmen der Zulassung keine verbindlichen Vorgaben gemacht werden, welche europäischen Krankheitsregister zu nutzen sind. Andere in die Arzneimittelversorgung eingebundene Akteure in Deutschland, z. B. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), können die Erlaubnis zur Abgabe mit Auflagen zur Erfassung von Behandlungsdaten verknüpfen. Neben der Entwicklung von Leitlinien [7] und der frühzeitigen Beratung von ATMP-Entwicklern sind weitere Anstrengungen notwendig, um sowohl die Qualität von *Real-World-Daten* zu verbessern, als auch die breite Erfassung von Patienten in registerbasierten Studien zu erreichen.

Zugang der Patienten zu ATMP

Zielgruppe der ATMP sind vor allem Patienten mit „*unmet medical need*“, für die keine wirksamen Standardtherapien mehr zur Verfügung stehen sowie Kinder mit seltenen genetischen Erkrankungen. Nach Zulassung für den EU-Markt durch die Europäische Kommission stellt sich die Frage, ob und in welchem Rahmen ATMP erstattet werden und somit eine Versorgung der Patienten mit diesen innovativen und hochpreisigen Arzneimitteln ermöglicht werden kann.

Die bisherige Erfahrung zeigt, dass der „faire und gleiche Zugang zur medizinischen Versorgung in Europa“, wie im Rahmen der „Arzneimittelstrategie für Europa“ der Kommission gefordert [8], gerade für ATMP nicht gegeben ist. Der in allen EU-Mitgliedstaaten gültigen einheitlichen Zulassung für das Inverkehrbringen steht eine länderspezifische Vielfalt an Kosten-Nutzen-Modellen, Erstattungsmodellen und gesetzlichen

Vorgaben gegenüber. Die Kombination von einarmigen klinischen Prüfungen mit kleinen Fallzahlen, begrenzter Nachbeobachtungszeit nach einmaliger Gabe und daraus resultierende Unsicherheiten in Verbindung mit hohen Preisen und das Fehlen innovativer Preisbildungsmodelle werden als Gründe genannt, weshalb ATMP nicht oder verzögert erstattet werden [9]. Hinzu kommen länderspezifische gesetzliche Vorgaben für die Erstattung von ATMP als Arzneimittel für seltene Erkrankungen. Während in Deutschland Arzneimittel für seltene Erkrankungen mit Eintritt in den Markt erstattet werden, beträgt in Frankreich und Italien die Zeit zwischen Zulassung und Erstattungsentscheidung im Mittel 18,6 bzw. 19,5 Monate [10].

Zu wünschen wäre ein breiter Zugang zu ATMP in allen Mitgliedstaaten zeitnah nach zentraler Zulassung. Hier ist der Trennung der Zuständigkeiten zwischen zentraler Zulassung einerseits und nationaler Kosten-Nutzenbewertung und Erstattung andererseits Rechnung zu tragen. In der Zusammenschau von regulatorisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen und dem Austausch mit *Health Technology Assessment bodies* (HTAs) werden aber einige Ansatzpunkte deutlich, die geeignet wären, den Zugang von Patienten zu ATMP zu fördern:

- Die zur Zulassung bei der EMA eingereichten klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sollten den Anforderungen der Regulatoren und zugleich den Anforderungen der für die Versorgung zuständigen Entscheidern wie HTAs und Krankenkassen entsprechen. Dies erfordert eine Abstimmung im Rahmen von gemeinsamen Beratungen mit dem ATMP-Entwickler.
- Alle Patienten, die mit einem zugelassenen ATMP behandelt werden, sollten freiwillig zustimmen, dass anwendungsbegleitende Daten dokumentiert und an den Zulassungsinhaber, die EMA, HTAs und Krankenkassen weitergegeben werden.
- In Therapiezentren sollten Ressourcen für eine gute Dokumentation von *Real-World*-Daten geschaffen werden.
- Krankheitsregister sollten in den Mitgliedstaaten zur Verfügung stehen und europäisch vernetzt sein, sodass sich die mehrfache Datenerfassung in verschiedenen Registern erübrigt.
- Krankheitsregister sollten es ermöglichen, klinische Daten zu dem jeweiligen Krankheitsgebiet unabhängig von der Art der Behandlung und dem angewendeten Arzneimittel zu sammeln.
- Voraussetzungen sollten geschaffen werden, die den Zugang zu *Real-World*-Daten für Zulassungszwecke regeln.

Mit der breiten Erfassung von Patientendaten wäre es möglich, Erkenntnisse über den Einsatz neuer Arzneimittel im Behandlungsgefüge zu gewinnen, den Einfluss

neuer Therapien auf den Krankheitsverlauf zu bestimmen und so die bei Zulassung eingereichten Daten zu ergänzen. Die Qualität dieser Daten würde es den Regulatoren ermöglichen, die Wirksamkeit und die Dauer der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen zu bewerten, für die Produktgruppe spezifische wissenschaftliche Fragen zu beantworten und so die Evidenzlage zu verbessern. Die gute Datenqualität würde es weiter vereinfachen, neue unerwünschte Wirkungen und bekannte oder potenzielle Risiken im Verlauf zu erkennen. Für Entwicklungen neuer Arzneimittel im gleichen Indikationsgebiet könnten *Real-World*-Daten guter Qualität als externe Kontrolldaten genutzt werden und somit die Zulassung in Entwicklung befindlicher innovativer Arzneimittel für Patienten mit seltenen Erkrankungen unterstützen. Die Anreicherung der Zulassungsdaten durch „*Real World Evidence*“, z. B. aus *Real-World*-Daten abgeleiteten Informationen, wäre für HTAs und Krankenkassen nutzbar, könnte Unsicherheiten in der Kosten-Nutzenbewertung von ATMP reduzieren und somit letztendlich den Zugang der Patienten zu ATMP fördern.

Ausblick

Im Hinblick auf einen verbesserten Zugang der Patienten zu ATMP kommt der im Dezember 2021 vom EU-Parlament verabschiedeten EU-HTA-Verordnung für eine gemeinsame Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien eine besondere Bedeutung zu [11]. Kernpunkte der Verordnung sind, die Zusammenarbeit der HTAs auf europäischer Ebene zu stärken, gemeinsame Beratungen der HTAs zu fördern und gemeinsame Nutzenbewertungen von Gesundheitstechnologien zu entwickeln, dabei aber die Entscheidung zur Erstattung in nationaler Verantwortung zu lassen. Im Rahmen des von der Kommission geförderten EUnetHA21-Projektes wird zurzeit an den Grundlagen für die Umsetzung der Verordnung gearbeitet. Wenn die HTA-Verordnung im Dezember 2024 zur Anwendung kommt, werden zunächst für Krebsarzneimittel und alle ATMP gemeinsame Nutzenbewertungen erstellt werden, die die Grundlage für nationale Erstattungsentscheidungen bilden sollen. Ziel ist die Vermeidung paralleler Nutzenbewertung in den Mitgliedstaaten auf der Basis eines gemeinsamen Rahmenwerks und damit eine Einsparung von Ressourcen und Vermeidung inkonsistenter Entscheidungen.

Dass zusätzliche Anstrengungen notwendig sind, um die Verfügbarkeit von ATMP für Patienten zu verbessern, zeigt der Rückzug eines US-amerikanischen ATMP-Entwicklers und Zulassungsinhabers vom europäischen Markt [12]. Hierbei kommt, wie oben ausgeführt, der besseren Abstimmung von regulatorischen Anforderungen und Anforderungen der HTAs im Hinblick auf klinische Daten bei und nach Zulassung eine besondere Bedeutung zu. Der Ausschuss für Neuartige Therapien hat in sein Arbeitsprogramm für 2022

Aktivitäten aufgenommen, die den Forderungen nach einem besserem Austausch Rechnung tragen. Die Rolle von Behandlungsdaten der Routineanwendung im Zusammenhang mit regulatorischen Entscheidungen zu klären und zu stärken, das Zusammenspiel von europäischen Krankheitsregistern zu analysieren und den Austausch mit anderen Entscheidern der Gesundheitssysteme zu verstärken sind Aufgaben, die der CAT zusätzlich zu seinen Kernaufgaben bearbeitet wird, um den Zugang der Patienten zu ATMP zu verbessern.

Zitierte Literatur

- [1] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des europäischen Parlamentes 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.
- [2] Committee for Advanced Therapies. CAT quarterly highlights and approved ATMPs.
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/cat/cat-agendas-minutes-reports#meeting-reports-section>
- [3] Committee for Advanced Therapies (CAT). Questions and Answers. Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). EMA/CAT/499821/2019; 06.12.2019.
- [4] Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen.
- [5] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma#authorisation-details-section> und Ref der EC
- [6] Calucho M, Bernal S, Alías L, et al.: Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 28 (2018), 208–215.
- [7] Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Guideline on registry-based studies: EMA/426390/2021, 22.10.2021.
- [8] https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_de.
- [9] Vanoverbeeke E, Michelsen S, Toumi M, et al.: Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions. *Drug Discov Today* 26 (2021), 399–415.
- [10] Zamora B, Maignen F, Oneill P, et al.: Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 14 (2019), 95.
- [11] Verordnung (EU) 2021/2282 vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien.
- [12] Payen E: Efficacy and safety of gene therapy for β -Thalassemia. *N Engl J Med* 386 (2022), 488–489.

Die Autoren:



Dr. Martina Schüssler-Lenz; Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Promotion im Fachbereich Humanmedizin ebendort; Assistenzärztin Innere Medizin und Hämatologie/Oncologie in Mainz und Berlin; Facharztanerkennung Innere Medizin; postdoctoral und clinical fellow am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; mehrere Jahre Medical Advisor und Senior Clinical Scientist/Clinical Program Manager in der pharmazeutischen Industrie; seit 2005 klinische Assessoren am Paul-Ehrlich-Institut; seit 2009 Mitglied im EMA Committee for Advanced Therapies; seit Februar 2017 Vorsitzende des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT) bei der EMA.



Dr. Jürgen Scherer (geb. 1960); Biologiestudium an der Universität Mainz; 1991 Promotion am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, danach Postdoc am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin; seit 1993 am Paul-Ehrlich-Institut, zunächst im FG „Rekombinante Impfstoffe“, 1996–2007 im FG „Virusimpfstoffe“ und seit 2007 Leiter des FG „Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen“.



Dr. Jan Müller-Berghaus (geb. 1963); Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum; 1991–1998 Weiterbildung zum Facharzt für Kinderheilkunde an der Universitätskinderklinik Köln; 1998–2002 Postdoc in immunologischer Grundlagenforschung an der University of Pittsburgh (USA); 2002–2005 translationale Forschung zur Krebsimmuntherapie am Deutschen Krebsforschungszentrum (Mannheim/Heidelberg); seit 2005 klinischer Gutachter für das Paul-Ehrlich-Institut; seit 2011 kooptiertes Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), seit 2017 Mitglied des Ausschusses für neuartige Arzneimittel (Committee for Advanced Therapies, CAT).

Anschrift:

*Dr. Martina Schüssler-Lenz
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
martina.schuessler-lenz@pei.de*