

Vorbemerkung und Einführung¹

Mit der Verordnung (EG) 1394/2007² adressiert der EU-Gesetzgeber sog. neu- 1
artige Therapien bzw. *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs): Gen-
therapeutika (GTMPs), somatische Zelltherapeutika (sCTMPs) sowie biotech-
nologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEPs) (Art. 2 Abs. 1 lit. a). Darüber
hinaus führt die Verordnung die Kategorie sog. kombinierter ATMPs ein
(cATMPs), welche ein oder mehrere Medizinprodukte als festen Bestandteil
enthalten (Art. 2 Abs. 1 lit. d).

Verstärkt durch eine wachsende mediale Aufmerksamkeit werden ATMPs nicht 2
selten als Inbegriff des medizinischen Fortschritts gesehen, da sie häufig, und
regelmäßig im Kontext seltener Erkrankungen, genetischer und neurodegene-
rative Störungen, hämatologischer und solider Tumore, Autoimmunerkrank-
ungen und orthopädischer Leiden erstmals, oder aber innovative Therapie-
möglichkeiten eröffnen.³ Den sich daraus ergebenden Herausforderungen,
etwa bei der Beurteilung der typischerweise sehr begrenzten Datenlage und teil-
weise komplexen ethischen Fragestellungen, versucht die ATMP-Verordnung
durch spezifische Regelungen Rechnung zu tragen.⁴

Unter den zugelassenen ATMPs bilden Genterapeutika deutlich die Haupt- 3
gruppe: Aktuell (Stand September 2024) verfügen 17 Genterapeutika, 2 Zell-
therapeutika sowie 2 biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte als ATMP
über eine unionsweite Zulassung.⁵

Mit Blick auf diese überschaubare Anzahl an zugelassenen ATMPs werden die 4
Auswirkungen der Verordnung auf die ATMP-Landschaft in der EU bislang
kritisch bewertet.⁶ Bezug genommen wird dabei zum einen auf die hohe Kom-

1 **Transparenzhinweis:** Der Autor ist bei der Pfizer Pharma GmbH, Berlin, tätig. Die
hier formulierten Auffassungen sind seine eigenen und entsprechen nicht notwendi-
gerweise denen der Pfizer Pharma GmbH.

Redaktioneller Hinweis: Die Kommentierung enthält nichtamtliche Satzzeilen.

2 Im Folgenden bezeichnet als „ATMP-VO“, ABl. 2007 L 324, S. 121 ff.

3 *Schüßler-Lenz/Scherer/Müller-Berghaus*, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP):
Ankunft in der Versorgung, *Pharmakon*, 5/2022, S. 337 ff. (338); *Bellino et al.*, Cell-
based medicinal products approved in the European Union: current evidence and per-
spectives, *Front. Pharmacol.* 14:1200808 (2023), S. 7.

4 Erwägungsgrund Nr. 5.

5 Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa), Übersicht über zentralisiert in
der EU zugelassene ATMP, <https://www.vfa.de/download/atmp.pdf>.

6 Siehe etwa *Salvatore*, Exploring Solutions to Foster ATMP Development and Access
to Patients in Europe, *Eur J Health Law* 2020, S. 259 ff. (260 f.); *Thom et al.*, Legal
and Regulatory Challenges for Emerging Regenerative Medicine Solutions for Dia-
betes, *Transplantation* 2024, S. 1072 ff. (1074 f.). Siehe hierzu auch den sog. „Draghi-

plexität des Zulassungsverfahrens⁷, zum anderen aber auch auf die Kosten für Forschung, Entwicklung und Herstellung. Zu konstatieren ist jedenfalls, dass Stand 2023 von in Summe 25 zugelassenen ATMPs 7 Hersteller das Produkt zurückgezogen oder die Zulassung nicht erneuert haben.⁸

- 5 Über diese Aspekte hinaus konzentriert sich die gegenwärtige Diskussion um die Weiterentwicklung des unionsweiten Rechtsrahmens für ATMP vor allem auf Aspekte der Versorgung. Gerade die national fragmentierten Erstattungsregelungen werden als Hemmnis betrachtet.⁹ Dem stehen teilweise vergleichsweise hohe Preise für ATMPs gegenüber, die indes auch im Kontext der Entwicklungskosten zu sehen sind.¹⁰ Perspektivisch dürfte daher dem harmonisierten EU-Health Technology Assessment nach der EU (VO) Nr. 2021/2282¹¹ eine besondere Aufmerksamkeit zukommen.¹² ATMPs gehören zur ersten Produktkategorie, die einer gemeinsamen klinischen Bewertung (ab dem 12. Januar 2025) unterworfen wird (Art. 7 Abs. 2 lit. a VO [EU] Nr. 2021/2282).

Report“: Europäische Kommission, The future of European competitiveness, 2024, S. 28.

7 Dazu auch Europäische Kommission, Bericht vom 28.3.2014, COM(2014) 188 final, S. 11 f.

8 *Piemonti et al.*, The Relevance of Advanced Therapy Medicinal Products in the Field of Transplantation and the Need for Academic Research Access: Overcoming Bottlenecks and Claiming a New Time, *Transpl Int* 36:11633 (2023), S. 8; *Izeta/Cuende*, Regulation of advanced therapies in Europe: Are we on the right track?, *Cell Stem Cell* 2023, S. 1013 ff. (1013).

9 Siehe etwa *Aguilera-Cobos et al.*, Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review, *Health Policy* 2022, S. 1248 ff. (1253 f.).

10 Zur Diskussion über neue Erstattungsmodelle *Sabatini et al.*, Pricing and Market Access Challenges in the Era of One-Time Administration Cell and Gene Therapies, S. 265 ff.; *Hecken*, Regulierung von Arzneimitteln für neuartige Therapien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, *Gesundheits- und Sozialpolitik*, Nr. 2/2019, S. 8 ff.

11 Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU, *ABl.* 2021 L 458, S. 1 ff.

12 *Schüßler-Lenz/Scherer/Müller-Berghaus*, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, *Pharmakon*, 5/2022, S. 337 ff. (342).

KAPITEL 1

GEGENSTAND UND BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand

Mit dieser Verordnung werden spezielle Vorschriften für die Genehmigung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Arzneimitteln für neuartige Therapien festgelegt.

Inhaltsübersicht

I.	Systematik	1
II.	Hospital Exemption	4
1.	Kein anderes zugelassenes ATMP in dieser Indikation	10
2.	Nicht-routinemäßige Herstellung nach spezifischen Qualitätsnormen	11
	a. Spezifische Qualitätsnormen	12
	b. Nicht-routinemäßige Herstellung	13
3.	Anwendung im Krankenhaus	15
III.	Reform der Hospital Exemption	16
IV.	Parallele Anwendbarkeit des EU-Gentechnikrechts	22

I. Systematik

Die Verordnung ist *lex specialis*¹ zur Richtlinie (EG) 2001/83 (Human-Arzneimittelkodex oder RL 2001/83/EG)² und unterwirft ATMP (wie zuvor bereits Arzneimittel, die mit Hilfe eines biotechnologischen Verfahrens hergestellt werden [z.B. rekombinierte DNA, monoklonale Antikörper]) dem einheitlichen, unionsweiten EMA-Zulassungsverfahren (Art. 27 Nr. 3a, Art. 3 i.V.m. Anhang I, Nr. 1 bzw. 1a) der Verordnung (EG) 726/2004)³.

1 Erwägungsgrund Nr. 6.

2 Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. 2001 L 311, S. 67 ff.

3 ABl. 2004 L 136, S. 1 ff. Verordnung zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.

- 2 Der unionsrechtliche Begriff der ATMP wurde initial durch die Richtlinie 2003/63/EG⁴ durch Aufnahme eines entsprechenden Abschnitts im Anhang I in den Humanarzneimittel-Kodex eingeführt und fand seine Konkretisierung später durch die ATMP-VO. Der Systematik des EU-Arzneimittelrechts entsprechend finden sich im Humanarzneimittel-Kodex detaillierte Regelungen zum Zulassungsantrag für ATMP, die zwischenzeitlich durch die Richtlinie 2009/120/EG an den Stand von Wissenschaft und Technik angepasst wurde (Anhang I, Teil IV).⁵
- 3 Die Verordnung ergänzt den Humanarzneimittel-Kodex. Damit gilt sie nur dann, wenn auch der Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG eröffnet ist, also ein Humanarzneimittel i.S.d. Art. 2 Abs. 1 des Kodex.⁶ Voraussetzung nach Art. 2 Abs. 1 der RL 2001/83/EG ist damit, dass das Humanarzneimittel, das in Verkehr gebracht werden soll, gewerblich zubereitet wird oder bei der Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.

II. Hospital Exemption

- 4 Komplexe Rechtsfragen zur Weite des Anwendungsbereiches der RL 2001/83/EG und darauf aufbauend der ATMP-Verordnung wirft die sog. Krankenhausaussnahme (im Folgenden Hospital Exemption) auf. Hiernach sind vom Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG und damit auch von den Regelungen der ATMP-Verordnung ausgenommen

„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.“ (Art. 3 Nr. 7 UAbs. 1 RL 2001/83/EG, eingeführt durch Art. 28 Nr. 2).

- 5 Ergänzend heißt es hierzu in Erwägungsgrund Nr. 6:

„Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einem Krankenhaus nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf indivi-

4 Richtlinie zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. 2003 L 159, S. 46 ff.

5 Vgl. Richtlinie zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien, ABl. 2009 L 242, S. 3 ff. Siehe dazu auch unten die Kommentierung bei Art. 8.

6 Siehe zur Systematik insgesamt Pannenbecker, § 4b AMG, in Kügel/Müller/Hoffmann, AMG, 3. Aufl. 2022, Rn. 5.

duelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden, sollten vom Anwendungsbereich dieser Verordnung ausgenommen sein, wobei gleichzeitig sicherzustellen ist, dass die einschlägigen gemeinschaftlichen Vorschriften im Hinblick auf Qualität und Sicherheit nicht unterminiert werden.“

Für solche ATMP sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, nationale Regelungen zu Genehmigung, Pharmakovigilanz und Rückverfolgbarkeit zu treffen (Art. 3 Nr. 7 UAbs. 2 RL 2001/83/EG). 6

Als Rationale steht hinter der Hospital Exemption die Vorstellung, Patienten eine weitere Behandlungsoption zu bieten, wenn 7

„kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist. Darüber hinaus erleichtert diese Regelung die Erforschung und Entwicklung neuartiger Therapien durch nicht gewinnorientierte Organisationen (wie Hochschulen und Krankenhäuser). Außerdem kann sie ein nützliches Instrument sein, mit dem vor Beantragung der Zulassung Informationen eingeholt werden können.“⁷

Die Durchführung klinischer Studien ist demnach nicht erforderlich. Vielmehr wird einer der Vorteile der Hospital Exemption in der Generierung von Daten gesehen.⁸ 8

Damit ergeben sich die folgenden Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der Hospital Exemption: 9

1. Kein anderes zugelassenes ATMP in dieser Indikation

Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Hospital Exemption ist zunächst, dass in der relevanten Indikation noch kein zentral zugelassenes ATMP verfügbar ist.⁹ Dies mag sich zwar nicht unmittelbar aus dem Wortlaut der Norm ergeben, lässt sich aber aus dem Telos der Regelung (Schaffung einer ergänzenden Behandlungsoption) ableiten.¹⁰ Auch ist aufgrund des Ausnahmecharakters eine enge Auslegung der Hospital Exemption systematisch geboten, zumal die Durchführung des regelhaften Zulassungsverfahrens gerade der Sicherstellung von Qualität, Sicherheit und Pharmakovigilanz dient.¹¹ Ob es sich bei der oben zitierten Stellungnahme der Europäischen Kommission um 10

7 Europäische Kommission, Bericht vom 28.3.2014, COM(2014) 188 final, S. 7.

8 Dazu auch *Mansnérus*, Encountering Challenges with the EU Regulation on Advanced Therapy Medical Products, Eur J Health Law 2015, S. 426 ff. (443).

9 *Salvatore*, Exploring Solutions to Foster ATMP Development and Access to Patients in Europe, Eur J Health Law 2020, S. 259 ff. (264).

10 A.A. *Pannenbecker*, § 4b AMG, in *Kügel/Müller/Hoffmann*, AMG, 3. Aufl. 2022, Rn. 6.

11 Vgl. *Schauer*, Regulatorische Bestimmungen zur Klassifikation und Probleme bei der Zulassung von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in der Europäischen Union, PharmR 2022, S. 482 ff. (489).

eine rechtliche oder politische Einordnung handelt, kann daher dahinstehen.¹²

2. Nicht-routinemäßige Herstellung nach spezifischen Qualitätsnormen

- 11 Gemäß der Negativabgrenzung des Art. 3 Nr. 7 UAbs. 1 RL 2001/83/EG findet die Hospital Exemption nur Anwendung, wenn das Arzneimittel nicht *routinemäßig* nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt wird.

a. Spezifische Qualitätsnormen

- 12 Art. 3 Nr. 7 UAbs. 2 S. 2 RL/2001/83/EG verweist auf die Qualitätsnormen, die nach der ATMP-Verordnung Anwendung finden. Damit gelten auch im Falle der Hospital Exemption die auf Grundlage von Art. 5 entwickelten GMP-Leitlinien sowie ergänzende Leitlinien der EMA.¹³

b. Nicht-routinemäßige Herstellung

- 13 Zentraler Bezugspunkt für die Anwendbarkeit der Hospital Exemption ist die nicht-routinemäßige Herstellung. Nach Erwägungsgrund Nr. 6 sollen vom Anwendungsbereich der ATMP-VO Produkte erfasst werden, die industriell zubereitet werden oder bei deren Herstellung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt. Eine weitergehende begriffliche Konkretisierung oder Definition der „routinemäßigen“ oder „nicht-routinemäßigen“ Herstellung erfolgt nicht. Bei dem Begriff der *industriellen Zubereitung* dürfte es sich angesichts des eindeutigen Wortlauts des Art. 2 Abs. 1 RL 2001/83/EG um ein Redaktionsversehen handeln.¹⁴ Gemeint sein dürfte hier vielmehr die *gewerbliche Zubereitung*.¹⁵ Die Bezugnahme auf einen industriellen Herstellungsumfang impliziert jedenfalls eine Form der Massenproduktion nach einem standardisierten Prozess und einer Entkopplung von Produktion und dem konkreten Patienten.¹⁶

12 Siehe dazu Anders, ATMPs im Spannungsfeld zwischen europäischem und nationalem Recht, GesR 2019, S. 141 ff. (142).

13 Siehe Kommentierung zu Art. 5.

14 Bock, Der Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien auf unionaler und nationaler Ebene, 2012, S. 109.

15 Bock, Der Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien auf unionaler und nationaler Ebene, 2012, S. 109.

16 Faltus/Schulz, Die arzneimittelrechtliche Handhabung zellbasierter Therapien in Point-of-Care-Behandlungsmodellen, PharmR 2015, S. 228 ff. (232 f.); Gassner/Spranger, Stammzellen in Forschung und Therapie, 2020, S. 126 f.