



Ausarbeitung

**Vergleich der regulatorischen Anforderungen an Gentherapeutika
und genbasierte Impfstoffe**
Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der bisherigen
Zulassungspraxis

Vergleich der regulatorischen Anforderungen an Gentherapeutika und genbasierte Impfstoffe
Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der bisherigen Zulassungspraxis

Aktenzeichen: WD 8 - 3000 - 069/24
Abschluss der Arbeit: 17.10.2024
Fachbereich: WD 8: Gesundheit, Familie, Bildung und Forschung,
Lebenswissenschaften

Die Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages unterstützen die Mitglieder des Deutschen Bundestages bei ihrer mandatsbezogenen Tätigkeit. Ihre Arbeiten geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste geben nur den zum Zeitpunkt der Erstellung des Textes aktuellen Stand wieder und stellen eine individuelle Auftragsarbeit für einen Abgeordneten des Bundestages dar. Die Arbeiten können der Geheimschutzordnung des Bundestages unterliegende, geschützte oder andere nicht zur Veröffentlichung geeignete Informationen enthalten. Eine beabsichtigte Weitergabe oder Veröffentlichung ist vorab dem jeweiligen Fachbereich anzuzeigen und nur mit Angabe der Quelle zulässig. Der Fachbereich berät über die dabei zu berücksichtigenden Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Gentherapeutika: Begriffsbestimmung und regulatorische Anforderungen	4
3.	Genbasierte Impfstoffe: Begriffsbestimmung und regulatorische Anforderungen	7
4.	Zwischenfazit: Kein grundsätzlicher Unterschied in den regulatorischen Anforderungen	9
5.	Fachlich bedingte Unterschiede in der bisherigen Zulassungspraxis von genbasierten Impfstoffen und Gentherapeutika	10
6.	Fazit	13

1. Einleitung

Genbasierte Impfstoffe und Gentherapeutika sind zwei vergleichsweise neue Kategorien von Arzneimitteln. Sie haben gemeinsam, dass sie neue genetische Informationen in Form von DNA (Desoxyribonukleinsäure, Träger der Erbinformation bei allen Lebewesen) oder RNA (Ribonukleinsäure, u. a. Informationsträger für die Bauanleitung von Proteinen in jeder Zelle) in Zielzellen des Menschen vorübergehend oder dauerhaft einbringen. Beide Produktarten werden in biotechnologischen Verfahren gewonnen, anders als chemisch-synthetische Arzneistoffe, die in chemischen Prozessen erzeugt werden.

Auftragsgemäß wird in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, welche Unterschiede in der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen bestehen. Es handelt sich dabei nicht um einen systematischen Rechtsvergleich der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen. Vielmehr werden offensichtliche und relevante Unterschiede in der bisherigen Praxis der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen herausgearbeitet.

2. Gentherapeutika: Begriffsbestimmung und regulatorische Anforderungen

Gentherapeutika zählen zu den sogenannten Arzneimitteln für neuartige Therapien, kurz ATMP („Advanced Therapy Medicinal Products“) gemäß der Arzneimittel-Richtlinie 2001/83/EG¹ und der ATMP-Verordnung (EG) 1394/2007². ATMP sind in der EU wie Arzneimittel und darüber hinausgehend entsprechend der genannten ATMP-Verordnung reguliert.

Als Gentherapeutika werden Arzneien verstanden, bei denen der Wirkstoff auf DNA oder RNA beruht. Dazu gehören beispielsweise Therapien, bei denen das extern erzeugte Erbmateriale mittels einer Genfahre (etwa einem abgeschwächten Virus) in Zielzellen des Patienten eingebracht und in deren Genom aufgenommen wird.

Die ATMP selbst sind aber insgesamt eine sehr heterogene Gruppe von Arzneimitteln. Zu den ATMP und dort zur Kategorie der Gentherapeutika gehören beispielsweise auch sogenannte CAR-T-Zellen, die bereits gegen bestimmte fortgeschrittene Krebserkrankungen eingesetzt werden. Bei den verwendeten T-Zellen handelt es sich um patienteneigene Immunzellen, die in einem standardisierten und behördlich geprüften Verfahren außerhalb des Körpers genetisch modifiziert, vermehrt und dem Patienten zur Behandlung per Infusion verabreicht werden.

Der Sektor der ATMP entwickelt sich vergleichsweise dynamisch, auch aufgrund der großen technologischen und wissenschaftlichen Fortschritte in der Biotechnologie und der Medizin. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt und seit Inkrafttreten der ATMP-Gesetzgebung 2018 sind in

¹ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, Amtsblatt Nr. L 311 vom 28/11/2001, S. 67 – 128.

² 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, ABl. L 324 vom 10/12/2007, S. 121 – 137.

Deutschland 21 Zulassungen für verschiedene ATMPs erteilt worden.³ Abweichend von dieser behördlichen Angabe sind derzeit laut Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie in Deutschland 27 ATMP verfügbar. Es befänden sich mehr als 1.200 ATMP in der klinischen Erprobung. Künftig würden daher mehr zugelassene Gentherapeutika erwartet.⁴ Die Zulassungen von ATMP betrafen in den letzten Jahren in der Tat ausschließlich Gentherapeutika.

Für ihre Marktzulassung müssen ATMP wie jedes andere Arzneimittel das zentralisierte Zulassungsverfahren der EU bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen. Im Zulassungsverfahren wird die fachliche Bewertung der eingereichten Daten an jeweils einen berichtstattenden Mitgliedstaat delegiert. Die Bewertung der ATMP erfolgt – abweichend von anderen Humanarzneimitteln – in Deutschland beim Paul-Ehrlich-Institut als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Die wissenschaftliche Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, einschließlich der Umweltverträglichkeit von ATMP wird abschließend federführend im europäischen Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) erörtert, der speziell für die ATMP eingerichtet wurde. Deutschland wird im CAT durch das Paul-Ehrlich-Institut vertreten. Der CAT erarbeitet eine Zulassungs- oder Ablehnungsempfehlung, die er an den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der EMA übermittelt. Dieser Ausschuss prüft die Bewertung seitens der EMA und leitet daraus ebenfalls eine Zulassungs- oder Ablehnungsempfehlung ab. In der Folge einer positiven CAT- sowie CHMP-Bewertung wird die europaweite Zulassung für ein ATMP durch die Europäische Kommission erteilt.⁵

Eine Zulassung kann wie auch bei anderen Medikamenten nur dann erteilt werden, wenn die Wirksamkeit nachgewiesen und die Nutzen-Risikobewertung positiv abgeschlossen wurde. Die Nutzen-Risikobewertung basiert auf den Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments, aber auch der Schwere der Erkrankung, den therapeutischen Möglichkeiten und Alternativen.

Insbesondere die Schwere der Erkrankung und therapeutische Alternativen spielen demgegenüber bei der Zulassung von Impfstoffen keine vergleichbare Rolle, da Impfstoffe für ein gesundes Kollektiv und zur Prophylaxe gedacht sind. Das heißt, der Nutzen und die Risiken werden bei Impfstoffen und Medikamenten grundsätzlich anders abgewogen (siehe folgendes Kapitel).

Weiterhin gibt es bei ATMP wie auch bei Impfstoffen die Möglichkeit einer sogenannten bedingten Zulassung bei unvollständigen Daten im Zulassungsantrag. Diese Möglichkeit besteht allerdings – anders als bei Impfstoffen – auch dann, wenn sich die Medikamente gegen Erkrankungen richten, gegen die es bisher keine Behandlungen gibt (unmet medical need), die zugleich

³ Paul-Ehrlich-Institut, Wissenschaftlich-regulatorische Aspekte in der Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP), 22.09.2022, online abrufbar <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220922-wissenschaftlich-regulatorische-aspekte-zulassung-atmp.html>.

⁴ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), online abrufbar <https://www.bpi.de/alle-themen/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien>.

⁵ Schübler-Lenz, Martina et al, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?__blob=publicationFile&v=2..

lebensbedrohlich oder stark einschränkend sind. Bei solchen Erkrankungen handelt es sich oft um Seltene Erkrankungen etwa die Spinale Muskelatrophie⁶, die mit zunehmenden Lähmungsercheinungen einhergeht und bei einigen der mit diesem Gendefekt geborenen Kinder in den ersten Lebensjahren zum Tod führt.⁷ Unter Seltene Erkrankungen fallen in der Europäischen Union solche Erkrankungen, die weniger als 5 je 10.000 Einwohner der EU betreffen.⁸

Wie auch bei Impfstoffen kann die Zulassung oder die bedingte Zulassung von ATMP an die Erhebung von Daten in der Phase nach der Zulassung geknüpft werden. Diese Daten aus dem Therapiealltag (Real-World-Daten) zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Sicherheit haben in der regulatorischen Praxis der vergangenen Jahre an Bedeutung gewonnen und können Anpassungen der bereits erteilten Zulassung begründen.⁹ Mitunter wird in diesem Zusammenhang auch von Daten der klinischen Phase IV (nach Zulassung) gesprochen. Dabei handelt es sich um klinisch messbare Befunde wie die Überlebensdauer, aber auch von Patienten berichtete Wirkungen wie die Verbesserung der Lebensqualität sowie Art, Dauer und Intensität von Nebenwirkungen.

Als relevante regulatorische Besonderheit gibt es für ATMP – nicht jedoch für Impfstoffe – die Möglichkeit der Krankenhausausnahme nach Art. 28 Nr. 2 ATMP-Verordnung und § 4 AMG. Dabei handelt es sich um ein nationales Genehmigungsverfahren, das es unter bestimmten Voraussetzungen ermöglicht, ATMP, die sich in der Entwicklungsphase befinden, an einer kleinen Zahl von Patienten im Krankenhaus anzuwenden. *„Ziel ist es, im Fall einer positiven behördlichen Nutzen-Risiko-Bewertung Therapieoptionen frühzeitig verfügbar zu machen, auch wenn noch nicht alle Daten für eine umfassende Bewertung (für eine EU-weite Zulassung) vorliegen“*, führt das Paul-Ehrlich-Institut dazu aus.¹⁰

Entsprechend der Krankenhausausnahme können Krankenhäuser ausnahmsweise nicht EU-weit zugelassene ATMP verwenden, wenn diese noch nicht routinemäßig hergestellt, sondern individuell für einen einzelnen Patienten zubereitet sowie ärztlich verschrieben werden und sie in

⁶ Deutsche Hirnstiftung, Spinale Muskelatrophie, online abrufbar <https://hirnstiftung.org/alle-erkrankungen/spinale-muskelatrophie-sma/#:~:text=Bei%20der%20sp%C3%A4tmanifestierenden%20Form%20SMA,ist%20auch%20unbehandelt%20%C3%BCblicherweise%20normal.>

⁷ Schübler-Lenz, Martina et al, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?blob=publicationFile&v=2.](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?blob=publicationFile&v=2)

⁸ Europäische Kommission, Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa, KOM(2008) 679 endgültig vom 11.11.2008, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:52008DC0679.](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:52008DC0679)

⁹ Wicherski, Julia et al, Real-world-Daten in der Arzneimittelregulation – aktuelle Entwicklungen und Ausblick, in: Prävention und Gesundheitsförderung, 2023, online abrufbar [https://link.springer.com/article/10.1007/s11553-022-01010-7.](https://link.springer.com/article/10.1007/s11553-022-01010-7)

¹⁰ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gen-therapeutika und genbasierten Impfstoffen auf Anfrage vom Oktober 2024.

einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden. Im Ergebnis können also einzelne Patienten mit in Entwicklung befindlichen Gentherapeutika behandelt werden.

Die Krankenhausausnahmegenehmigung ist in der Regel auf drei bis fünf Jahre befristet und muss den europäischen Qualitätsstandards für ATMPs entsprechen. Bis 2022 verfügten drei ATMPs über eine Krankenhausausnahmegenehmigung in Deutschland, jedoch kein Gentherapeutikum.¹¹ Die Möglichkeit kommt aber mittlerweile an einigen Kliniken bei der Gabe von CAR-T-Zellen (genetisch modifizierten patienteneigenen T-Zellen) zum Zug.¹²

„Insgesamt ermöglicht die nationale Genehmigung den Einsatz von ATMPs im Vergleich zum zentralen Zulassungsverfahren nach ATMP-Verordnung in einigen Konstellationen kostengünstiger und unkomplizierter“, konstatiert der Medizinrechtler Ralf Müller-Terpitz vom Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim. „Dies hat zur Folge, dass dieser Ausnahmetatbestand häufig zur Umgehung des komplizierten ATMP-Zulassungsverfahrens genutzt wird. Da das Zulassungsverfahren jedoch die Sicherheit und Qualität von ATMPs gewährleisten soll und ein europaweit zugelassenes neuartiges Arzneimittel einer Vielzahl von Patienten zur Verfügung stünde, ist diese Entwicklung als problematisch zu qualifizieren.“¹³

3. Genbasierte Impfstoffe: Begriffsbestimmung und regulatorische Anforderungen

Als genbasierte Impfstoffe werden sowohl neue mRNA-Impfstoffe, die im Zuge der Coronapandemie erstmals zugelassen und angewandt wurden, sowie vektorbasierte Impfstoffe bezeichnet. Beide Impfstoffarten beruhen grundsätzlich auf dem Einbringen von viraler genetischer Information in die menschlichen Zellen. Vektorimpfstoffe nutzen ein gentechnisch verändertes, abgeschwächtes Virus, um Teile der DNA des viralen Erbguts in bestimmte menschliche Zellen einzuschleusen. mRNA-Impfstoffe nutzen indes Ribonukleinsäuren, kurz: RNA, die nicht Bestandteil der DNA des Zellkerns sind und direkt die Bildung eines viralen Proteins in der menschlichen Zelle auslösen können.

Im Falle der Coronaimpfstoffe werden die synthetisch hergestellte mRNA und DNA der Impfstoffe in Muskelzellen des Oberarms eingebracht. Diese Zellen stellen dann das sogenannte Spike-Protein, das auf der Oberfläche des Coronavirus SARS-CoV-2 vorkommt, her, sodass die Immunzellen sich gegen dieses Protein und somit gegen das Virus richten und eine Immunantwort dagegen aufbauen können. Dies bewirkt den Impfschutz.

¹¹ Bundesamt für Gesundheit, Study on Hospital Exemption for ATMPs in Selected EU Countries, 2022, online abrufbar <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/transplantationsmedizin/studie-hospital-exemptions-atmp-eu-2022.pdf.download.pdf/studie-hospital-exemptions-atmp-eu-2022.pdf>.

¹² Beispielhaft am Universitätsklinikum Heidelberg: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kliniken-institute/kliniken/zentrum-fuer-innere-medizin-kreihl-klinik/innere-medizin-v-haematologie-onkologie-und-rheumatologie/behandlungsspektrum/haematologie/car-t-zelltherapie>.

¹³ Müller-Terpitz, Ralf, Rechtlicher Rahmen und rechtliche Hürden für Zell- und Gentherapien in Deutschland, S.259 f, in: Fehse, Boris et al, Gen- und Zelltherapie 2.023, AG Gentechnologiebericht, Hamburg, Juli 2023, online abrufbar <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-67908-1>.

Genbasierte Impfstoffe müssen in der EU gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004¹⁴ ein zentralisiertes Zulassungsverfahren bei der EMA als zuständiger Behörde durchlaufen. Die Anforderungen sind genauso wie bei ATMP in der Richtlinie 2001/83/EG¹⁵ ausgeführt.

Jeweils ein berichterstattender sowie ein begleitend berichterstattender Mitgliedstaat der EU übernimmt mit seinen zuständigen nationalen Behörden die wissenschaftliche Bewertung. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA erarbeitet auf Grundlage der wissenschaftlichen Bewertung schließlich ein Votum für oder gegen eine Zulassung des fraglichen Impfstoffs. Im CHMP sind alle Mitgliedstaaten in Person von Vertreterinnen und Vertretern der zuständigen nationalen Behörden vertreten. Im Fall eines positiven Votums des CHMP in der EMA sowie einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung schließt sich die offizielle Zulassung von Seiten der Europäischen Kommission an.

Impfstoffe dürfen wie ATMP nur zugelassen werden, wenn ihre Wirksamkeit nachgewiesen und der Nutzen die Risiken überwiegt. Nutzen und Risiken für eine gesunde Zielgruppe sind allerdings völlig anders gewichtet als bei einem Gentherapeutikum, das sich an schwer Erkrankte richtet, für die bisher keine anderen Therapiealternativen zur Verfügung standen: Das Risiko für schwache Nebenwirkungen wiegt schwerer, wenn der Adressat gesund ist, als wenn dieser ohne Therapie erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen ausgesetzt ist.

Eine regulatorische Besonderheit bei allen Impfstoffen, also auch bei genbasierten Impfstoffen, ist die staatliche Chargenprüfung gemäß § 32 AMG, die dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständiger Bundesoberbehörde obliegt. Hierfür prüft das Institut bei jeder Produktionseinheit (Charge) die eingereichten Unterlagen zur Herstellung, die Ergebnisse der Qualitätskontrollen und die Prüfmuster der hergestellten Chargen. Nur wenn die in der Zulassung des Arzneimittels festgelegten Kriterien hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllt sind, erteilt die Behörde die Chargenfreigabe mittels Freigabebescheid. Der Impfstoff kann dann auf den deutschen Markt gelangen und an Ärzte und Ärztinnen ausgegeben werden. Zur Chargenprüfung gehört auch die experimentelle Prüfung der Chargen, die entsprechend den Verfahren und Regelungen der amtlichen Arzneimittelkontrolllabore (OMCL) erfolgt. Diese kann in Deutschland entweder das Paul-Ehrlich-Institut oder ein anderes OMCL in jedem EU-Mitgliedstaat durchführen.¹⁶ Grundsätzlich umfassen die experimentellen Chargenprüfungen die visuelle Überprüfung der Beschaffenheit, einen Nachweis der Identität der im Impfstoff enthaltenen wirksamen Substanz, die Ermittlung des Wirkstoffgehaltes sowie die Integrität der wirksamen Substanz.¹⁷

¹⁴ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1 - 33.

¹⁵ Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, Amtsblatt Nr. L 311 vom 28/11/2001, S. 67 - 128.

¹⁶ Paul-Ehrlich-Institut, Chargenprüfung Human, 21.11.2019, online abrufbar <https://www.pei.de/DE/regulation/chargenpruefung-human/cp-hum-node.html>.

¹⁷ Sediri-Schön, Hanna et al Chargenprüfung als wesentliche Säule der Versorgung mit sicheren und wirksamen Impfstoffen, in: Bundesgesundheitsblatt, 20. Oktober 2022, Band 65, S.1244-1250, online abrufbar <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-022-03611-1>.

Erläuternd führt das Paul-Ehrlich-Institut dazu¹⁸ aus: „Die Chargenprüfung ist zunächst der ‚biologischen‘ Herstellung von Impfstoffen geschuldet, die im Vergleich zu ‚chemisch‘ hergestellten Arzneimitteln mit einer größeren Variabilität einhergeht. Eine zusätzliche behördliche Überprüfung der Qualität wird, vor allem angesichts der breiten und offiziell empfohlenen Anwendung von Impfstoffen zur Prophylaxe bei Gesunden und im Besonderen bei Kindern für nötig und sinnvoll erachtet. Bei Gentherapeutika und auch allen weiteren ATMP ist trotz der ebenfalls biologischen Herstellung keine Chargenprüfung vorgesehen. Die Herstellung erfolgt in deutlich kleinerem Umfang und die Anwendung erfolgt bei einzelnen Patienten auf einer individuellen Basis. Oft handelt es sich dabei um Arzneimittel, die individuell für einen bestimmten Patienten auf der Basis seiner körpereigenen Zellen hergestellt werden, so dass ggf. auch keine Proben für eine weitere staatliche Chargenprüfung zur Verfügung stünden. Auch die kurze Haltbarkeit vieler Gentherapeutika stellt ein praktisches Hindernis für eine Chargenprüfung dar. Angesichts dieser Sachlage und Limitationen ist für ATMP keine staatliche Chargenprüfung vorgesehen.“

4. Zwischenfazit: Kein grundsätzlicher Unterschied in den regulatorischen Anforderungen

Grundsätzlich unterscheiden sich die Zulassungsverfahren für die Produktarten genbasierte Impfstoffe und Gentherapeutika nicht fundamental. Auch die einzureichenden Unterlagen sind auf den ersten Blick vergleichbar. Sie umfassen umfangreiche Studienprotokolle zu Prüfungen der klinischen Phase I, in der die Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneimittels bzw. Impfstoffs geprüft wird, zu Prüfungen der klinischen Phase II, um die Dosis und Wirksamkeit des zu testenden Produkts zu ermitteln, zu Prüfungen der klinischen Phase III, um die Wirksamkeit und mögliche Risiken an einem größeren Probandenkollektiv evidenzbasiert zu ermitteln.¹⁹ In beiden Fällen werden Real-World-Daten nach der Zulassung routinemäßig erhoben; diese können auch im Zulassungsbescheid gefordert werden.

Auf Anfrage erläutert das Paul-Ehrlich-Institut²⁰: „Die Zulassung von Impfstoffen und Arzneimitteln für neuartige Therapien, ATMP, erfolgen auf Basis ähnlicher regulatorischer Anforderungen. Die grundlegenden regulatorischen Anforderungen sind in der Richtlinie 2001/83/EG niedergelegt und gelten gleichermaßen für beide Arzneimittelgruppen. Sowohl bei genbasierten Impfstoffen als auch bei Gentherapeutika steht eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung durch den jeweils zuständigen Ausschuss bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Vordergrund, die ausschlaggebend für die Zulassungsentscheidung durch die Europäische Kommission ist.“

Ein grundsätzlicher fachlich-regulatorischer Unterschied liegt naturgemäß in der Definition des Nutzens und der Risiken eines Impfstoffs bzw. Gentherapeutikums. Diese müssen sich aus fachlichen Erwägungen unterscheiden, da die Zielperson im Fall eines Impfstoffs gesund ist, auch schwanger oder ein Kind sein kann, und bei bisher zugelassenen Gentherapeutika unbehandelbar

¹⁸ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen auf Anfrage vom Oktober 2024.

¹⁹ Europäische Kommission, Zulassung der Impfstoffe in der EU, online abrufbar https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/how-are-vaccines-developed-authorized-and-put-market_de#zulassung-der-impfstoffe-in-der-eu.

²⁰ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen auf Anfrage vom Oktober 2024.

schwer erkrankt ist. Hierzu schreibt das Paul-Ehrlich-Institut: *„Es ist offensichtlich, dass bei einem Gentherapeutikum, das zum Beispiel für die Letztlinientherapie (=letzte zur Verfügung stehende Therapieoption) bei einem lebensbedrohlich Erkrankten angezeigt ist, ein anderes Sicherheitsprofil akzeptabel sein kann, als bei einem Impfstoff, der bei Gesunden und gegebenenfalls Minderjährigen zur Prophylaxe einer Infektionskrankheit angewendet wird. Unterschiedliche Bewertungen ergeben sich mithin also eher aus dem unterschiedlichen Szenario der Anwendung von Impfstoffen und Gentherapeutika und weniger aus der Zuordnung zu einer Produktgruppe.“*²¹

Bei Impfungen ergibt sich der Nutzen aus der abgewendeten Krankheitslast. Das Risiko kann indes in Nebenwirkungen des Impfstoffs liegen und in der Rate der Nichtwirksamkeit der Impfung, da kein Impfstoff einen hundertprozentigen Schutz vermittelt.²²

Impfstoffe unterliegen einer staatlichen Chargenprüfung, da sie entsprechend der Impfpflicht für weite Teile oder gar die ganze Allgemeinbevölkerung gedacht sind – Gentherapeutika nicht.

5. Fachlich bedingte Unterschiede in der bisherigen Zulassungspraxis von genbasierten Impfstoffen und Gentherapeutika

Unterschiede in den regulatorischen Anforderungen an Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen können nur in der Rückschau auf bereits zugelassene Produkte beschrieben werden. Die Rückschau zeigt, dass sich Unterschiede in der Zulassungspraxis vor allem auch aus Charakteristika der konkreten Produkte und damit aus sachlich-fachlichen Erwägungsgründen, nicht per se aus der Zulassungspraxis ergeben.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen besteht darin, dass bei bereits zugelassenen Gentherapeutika teils körpereigene Zellen entnommen und extrakorporal modifiziert werden und somit das eigentliche Produkt immer individuell, nämlich patientenspezifisch ist. Im Zulassungsverfahren stellt diese Individualisierung der Gentherapien eine besondere Herausforderung dar, wie das Paul-Ehrlich-Institut ausführt. Diese Besonderheit trifft auf genbasierte Impfstoffe nicht zu; sie beruhen bisher gerade nicht auf Zellmaterial der Impflinge. Die verwendete DNA oder RNA entsteht immer und ausschließlich in einem standardisierten Verfahren in einer entsprechend zertifizierten Produktionsstätte.²³

Bezugnehmend auf diese Besonderheit einer Reihe von Gentherapeutika hält das Paul-Ehrlich-Institut fest, dass die Etablierung einer konsistenten Herstellung in Anbetracht der patientenspezifischen Unterschiedlichkeit des Ausgangsmaterials herausfordernd sei: *„Wird ein ATMP über*

²¹ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gentherapeutika und genbasierten Impfstoffen auf Anfrage vom Oktober 2024.

²² Kundi, Michael, Nebenwirkungen, Impfschäden und Nutzen-Risiko-Analyse, 26.04.2022, online abrufbar <https://www.universimed.com/at/article/allgemeinmedizin/nebenwirkungen-impfsch%C3%A4den-139481>.

²³ Schübler-Lenz, Martina et al. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?blob=publicationFile&v=2>.

*eine Vermehrung und Veränderung von Zellen eines einzelnen Patienten hergestellt, so können diese ein vom Individuum abhängiges, deutlich unterschiedliches Wachstums- und Entwicklungsverhalten zeigen.*²⁴ Die Herstellung von individualisierten Gentherapeutika muss – wie auch bei Impfstoffen und Arzneimitteln im Allgemeinen – gemäß der Guten Herstellungspraxis („Good Manufacturing Practice“, GMP) erfolgen. Die Umsetzung dieser Anforderungen führte zu speziell angepassten GMP-Regularien für ATMP. Die Prüf- und Kontrollverfahren zur Sicherung der Qualität sind in der Regel deutlich komplexer (auch komplexer als für rekombinant hergestellte DNA- oder RNA-Wirkstoffe oder -Impfstoffe). Die therapeutische Wirkung der jeweiligen Zellen muss bei jedem Herstellungsprozess messbar sein. Der Herstellungsprozess und die festgelegten Kontrollen im Prozess und Spezifikationen müssen geeignet sein, eine gleichbleibende Qualität und Wirksamkeit des Produktes trotz seiner Individualität sicherzustellen, um so das Arzneimittel für den Einsatz am Patienten freigegeben zu können.²⁵

Ein fundamentaler Unterschied zwischen den zugelassenen genbasierten Impfstoffen und den zugelassenen Gentherapeutika liegt offensichtlich auch in der Größe der klinischen Studien und deren Evidenzgrad. Das Paul-Ehrlich-Institut notiert, dass für die Zulassung von zehn der elf seit 2018 zugelassenen Gentherapeutika begrenzte Daten aus nicht-randomisierten, einarmigen klinischen Studien vorgelegen hätten. Da sie Seltene Erkrankungen oder kleine Patientenkollektive adressierten, sei auch die Zahl der Teilnehmenden klein, beispielsweise dreistellig. Studienergebnisse an kleinen Patientengruppen werden aber stärker von den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten überformt, sodass es einer intensiven und eingehenden Analyse der Daten bedarf, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu bewerten. Die bewertenden Regulatoren müssten die Balance wahren zwischen der Zulassung dringend benötigter Arzneimittel und der Forderung nach guter Evidenzlage, notiert das Paul-Ehrlich-Institut. Die Datenlage gilt als begrenzt und dies betrifft folgerichtig nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Frage der Nebenwirkungen.²⁶

Dem gegenüber umfassen die klinischen Studien der Phase III bei Impfstoffen mindestens 3.000 Probanden²⁷; oft werden sogar mehrere solcher Studien eingereicht. Sie sind randomisiert und placebokontrolliert. Mitunter werden neue Impfstoffe auch gegenüber bewährten Impfstoffen mit derselben Indikation in Studien gegeneinander verglichen. So können Antragsteller in Phase-III-Untersuchungen Nebenwirkungen, die mit ein bis drei Fällen auf 10.000 Dosen auftreten, noch

²⁴ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gen-therapeutika und genbasierten Impfstoffen auf Anfrage vom Oktober 2024.

²⁵ Schübler-Lenz, Martina et al. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?blob=publicationFile&v=2>.

²⁶ Schübler-Lenz, Martina et al. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?blob=publicationFile&v=2>.

²⁷ Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zu Unterschieden zwischen der Zulassung von Gen-therapeutika und genbasierten Impfstoffen vom Oktober 2024.

sicher detektieren.²⁸ Sehr seltene Nebenwirkungen werden dagegen erst in den Real-World-Daten offensichtlich, die nach der Zulassung über verschiedene Mechanismen der aktiven und passiven Surveillance erhoben werden.²⁹

Ein erheblicher Unterschied zwischen genbasierten Impfstoffen und Gentherapeutika besteht auch in der Datenlage nach Zulassung. Real-World-Daten zu Gentherapeutika beinhalten bisher nach Darstellung des Paul-Ehrlich-Instituts nur einen kleinen Teil der behandelten Patienten und weisen somit wesentliche Lücken auf. Daran knüpft die Behörde ihre Forderungen, dass Therapiezentren künftig Ressourcen für eine gute Dokumentation bräuchten. Krankheitsregister sollten in den Mitgliedstaaten zur Verfügung stehen und in Europa miteinander vernetzt sein. Weiterhin sollten die Voraussetzungen zum Zugang zu Real-World-Daten für Zulassungszwecke geschaffen werden.³⁰

Bei Impfstoffen sind hingegen seit Jahren mehrere Sicherungssysteme der sogenannten Pharmakovigilanz zur Erhebung von Real-World-Daten etabliert und im Infektionsschutzgesetz verankert. Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärzte bzw. Leiter von Apotheken, die Impfungen durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen, das heißt gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Das Gesundheitsamt wiederum übermittelt die Daten unverzüglich und in pseudonymisierter Form an das Paul-Ehrlich-Institut. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, da beide Berufsgruppen zusätzlich eine standesrechtliche Verpflichtung der Meldung von Nebenwirkungsverdachtsfällen haben. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz ebenfalls eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die Meldungen aus Deutschland gehen von dort ebenfalls wieder beim Paul-Ehrlich-Institut ein. Fachkreise sowie geimpfte Personen und deren Angehörige können zudem dem Paul-Ehrlich-Institut selbst Verdachtsfälle schriftlich melden. Hierfür existiert ein eigenes Meldeportal: www.nebenwirkungen.bund.de.³¹

²⁸ Kundi, Michael, Nebenwirkungen, Impfschäden und Nutzen-Risiko-Analyse, 26.04.2022, online abrufbar <https://www.universimed.com/at/article/allgemeinmedizin/nebenwirkungen-impfsch%C3%A4den-139481>.

²⁹ Wichmann, Olé et al, Nutzen-Risiko-Monitoring von Impfungen in Deutschland aus Versorgungsdaten, online abrufbar https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/abschlussbericht/nutzen-risiko-monitoring-impfungen_bf.pdf.

³⁰ Schübler-Lenz, Martina et al. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP): Ankunft in der Versorgung, in Pharmakon, Jhg. 10, 5/2022, online abrufbar https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/forschung/pharmakon-artikel-volltext.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

³¹ Mentzer, D. et al. Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021, März 2023, online abrufbar https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2023-pharmakovigilanz-impfstoffe.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

6. Fazit

Die regulatorischen Anforderungen an genbasierte Impfstoffe und Gentherapeutika sind dem Grundsatz nach vergleichbar. Die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit müssen in drei Phasen unterschiedlicher klinischer Prüfungen belegt werden und eine Nutzen-Risiko-Analyse bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur positiv ausfallen, damit eine Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgen kann.

Unterschiede in der regulatorischen Praxis ergaben sich aus fachlichen Unterschieden zwischen den beiden Produktarten. Gentherapeutika zielen bis dato auf Patienten mit Seltenen Erkrankungen, für die noch keine Therapien zur Verfügung stehen. Die Patientenkollektive in den klinischen Zulassungsstudien sind vergleichsweise klein und die Evidenz eingeschränkt. Das Zusammenführen von Versorgungsdaten bei selten angewandten Gentherapeutika erweist sich bisher aus Sicht der Regulatoren als lückenhaft. In Zukunft könnten genauso Gentherapeutika gegen häufigere Erkrankungen entwickelt werden, was mit höheren Datenanforderungen einhergehen würde.

Genbasierte Impfstoffe richten sich an die gesunde Bevölkerung und werden in größeren randomisierten klinischen Studien geprüft. Wie auch bei Gentherapeutika ist allerdings auch eine bedingte Zulassung möglich, wenn die für die Zulassung erforderlichen klinischen Daten unvollständig sind. Davon wurde im Falle der vektor- und mRNA-basierten Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 Gebrauch gemacht. Nach der Zulassung werden über parallele Systeme Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen erhoben, wozu auch mögliche Nebenwirkungen zählen. Eine Besonderheit zur Sicherung der Qualität von Impfstoffen ist die staatliche Chargenprüfung, die bei Gentherapeutika nicht vorgesehen ist.
