

Monatsschr Kinderheilkd 2021 · 169:57–59
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01068-7>
Online publiziert: 2. Dezember 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020, korrigierte Publikation
2020

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
S. Wirth, Wuppertal



Wolfgang Rascher¹ · Thomas Klingebiel² · Egbert Herting³ · Georg F. Hoffmann⁴ ·
Reinhard Berner⁵ · Ingeborg Krägeloh-Mann⁶ · Jutta Gärtner⁷ · Fred Zepp⁸ ·
Ulrike Schara⁹

¹ Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland

⁴ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

⁶ Abt. Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland

⁷ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

⁸ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

⁹ Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Arzneimittel für neuartige Therapien

Kurzfassung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) wie somatische Gentherapie und Zelltherapie besitzen ein hohes therapeutisches Potenzial für Krankheiten, die sehr früh im Leben beginnen und die bisher nicht behandelbar waren. Sie werden oft in einem sehr frühen Entwicklungsstadium zugelassen, wenn an wenigen Betroffenen die Wirksamkeit gezeigt wurde und sich ein bisher nie dagewesener Therapieerfolg auftut, vor allem wenn die Therapie vor Eintritt von Organschäden greift. Dadurch ergeben sich für Kinder- und Jugendärzte neue arzneimittelrechtliche und ethische Fragen.

Die kürzlich begründete Task Force „Arzneimittel für neuartige Therapien“ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) hat hierzu eine Stellungnahme erarbeitet, deren wesentliche Aussagen hier kurz dargestellt werden. Die Langfassung der Stellungnahme ist im Online-Archiv der *Monatsschrift Kinderheilkunde* zu-

gänglich unter <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01056-x>.

Wesentliche Aussagen

Arzneimittel für neuartige Therapien (auch ATMP für Advanced Therapy Medicinal Products) besitzen ein hohes therapeutisches Potenzial, gerade für Kinder mit bisher nicht behandelbaren Krankheiten. Es handelt sich um:

1. Arzneimittel, die rekombinante Nukleinsäuren enthalten (Gentherapie). Die Wirkung des Arzneimittels steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Nukleinsäure oder dem Produkt, das aus deren Sequenz resultiert. Nicht zur Gentherapie gehören Impfstoffe auf rekombinanter Basis und rekombinant hergestellte Arzneimittel.
2. Arzneimittel, die Zellen enthalten (somatische Zelltherapie). Die Arzneimittel enthalten entweder substanziiell bearbeitete Zellen (z. B.

Kultur), oder die Zellen haben im Empfänger nicht dieselbe Funktion wie im Spender (nichthomologer Gebrauch).

3. Tissueengineeringprodukte, biotechnologisch bearbeitete Zellen, Gewebe oder Gewebsprodukte, die eingesetzt werden, um menschliches Gewebe zu regenerieren, reparieren oder zu ersetzen.

Krankheitsdiagnose und frühzeitige Diagnosestellung, auch durch Screening

Lange Jahre stand die molekulare Diagnostik am Ende der Diagnosestellung. Dies hat und wird sich dramatisch ändern, wenn eine Konstellation spezifischer Krankheitssymptome auf eine Erkrankung hinwies, bei der sich durch die molekulare Diagnostik die traditionelle, invasive Diagnosestellung erübrigte. Grundsätzlich ist eine frühe Diagnosestellung, am besten über ein Neuge-

borenscreening, für eine rechtzeitige sachgerechte Therapie und damit für eine normale körperliche und soziale Entwicklung entscheidend.

Mittelfristig erscheint ein zweistufiges Screeningkonzept sinnvoll, mit der Fortführung des klassischen und besonders zeitkritischen Neugeborenscreenings in den ersten 72 h nach Geburt und einer zweiten Untersuchung z. B. bei der Früherkennungsuntersuchung U3 in der 4. bis 5. Lebenswoche für ein genetisches Screening auf eine große und flexibel erweiterbare Anzahl monogener seltener Erkrankungen nach differenzierter Aufklärung der Familien.

Kriterien für Arzneimittel für neuartige Therapien

Die Arzneimittel für neuartige Therapien werden in einem sehr frühen Entwicklungsstadium der Medikamentenentwicklung zugelassen, die den Ergebnissen einer Phase-1-Studie entsprechen, oft an nur wenigen Patienten und ohne direkte Kontrollgruppe durchgeführt. Allerdings ist die potenzielle Wirkstärke der Therapie groß. Der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels überwiegt die Risiken für die öffentliche Gesundheit, die noch genauer untersucht werden müssen. Es ist zu fordern, dass die pharmazeutische Industrie insgesamt oder einzelne Unternehmer regulatorisch dazu verpflichtet werden, im weiteren Verlauf die Kosten einer vollständig unabhängigen Erfassung umfassender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit ihres neuen Medikamentes zu tragen, ohne Einfluss auf die Erhebung und Interpretation der Daten zu nehmen.

Abgrenzung zu den existierenden, anderen Therapieoptionen

Auch andere Formen der krankheitsspezifischen Therapie wie Organtransplantation (Leberspende als Enzymersatz) oder allogene Stammzelltransplantation (als Ersatz des funktionellen Proteins) müssen im Vergleich zu Arzneimitteln für neuartige Therapien berücksichtigt werden.

Indikationen, optimaler Einsatz des Medikaments

Ein optimaler Einsatz eines Arzneimittels für neuartige Therapien ist erst möglich, wenn ausreichend Erfahrung mit einer Therapie besteht (eindeutig positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, Kenntnis der Differenzialindikation). Dies ist nicht gegeben, wenn neuartige Therapeutika (zu) früh zugelassen werden. Der richtige, rationale, sachgerechte und optimale Einsatz eines Arzneimittels für eine neuartige Therapie kann nur durch Datenerhebung aller Anwendungen der Behandlung im Rahmen von verpflichtenden Studien bzw. Dokumentationen nach der Zulassung gefunden werden.

Qualifikation der Leistungserbringer in spezialisierten Zentren

Arzneimittel für neuartige Therapien werden in der Regel in Kliniken der Hochleistungsmedizin erfolgen, die nicht nur krankheitsspezifische Zentren, sondern auch die breite interdisziplinäre Behandlungsoptionen (wie z. B. diverse pädiatrische Subspezialitäten und Kinderintensivmedizin) ausweisen und in ihren Apotheken eine Herstellungserlaubnis vorhalten. Die Schulung des Behandlungsteams, ggf. mithilfe von detailliertem Schulungsmaterial, muss gewährleistet sein. Aktuell erscheinen nur einige Universitätsklinika mit ihren Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE), den Studienzentralen (z. B. der Kinderonkologie und anderen fachspezifischer Studienzentralen) in der Lage, die erhöhten Anforderungen an die Dokumentation zu leisten. Dazu sind geeignete Ressourcen in fachspezifischen Behandlungszentren notwendig. Die Qualitätskriterien der Behandlung mit neuartigen Therapien legt der G-BA in Rücksprache mit den Fachgesellschaften fest. Dabei ist darauf zu achten, dass die Meinung mehrerer Fach- bzw. Konventgesellschaften sowie der Patientenvertretungen Gehör finden.

Arzneimittelrechtliche Aspekte neuartiger Therapien

Arzneimittel für neuartige Therapien, wie zum Beispiel Zolgensma[®], werden zu einem sehr frühen Zeitpunkt unter gewissen Vorbehalt zugelassen („conditional marketing authorization“). Dies impliziert, dass im Verlauf weitere Forschungsergebnisse vorgelegt werden müssen. Im Rahmen des Härtefallprogramms („compassionate use“) kann das noch nicht zugelassene Medikament einer bestimmten Patientengruppe zur Verfügung gestellt werden. Diese Patientengruppe ist durch die Erkrankung und die Indikation festgelegt und kann nicht durch weitere und vor allem nicht durch willkürlich gewählte Bedingungen eingegrenzt werden. Dabei geht es primär um die Bedingungen der Verschreibung und der Anforderung an die Kompetenz der Anwender (seriöse Verschreibung, z. B. aufgrund von Kriterien der Behandlungsbedürftigkeit oder Erfolgschancen). Nicht durch das europäische oder nationale Recht sind eine Rationierung (mengenmäßige Beschränkung) und die Art der Verteilung des Arzneimittels (einschl. Losverfahren) geregelt. Für Rationierung oder Priorisierung sind staatliche Institutionen aufgrund der gesetzlichen Regelungen zuständig und nicht der pharmazeutische Unternehmer.

Ethische Bewertung neuartiger Arzneimittel

Vor der Zulassung von Zolgensma[®] in Europa hat der Pharmakonzern Novartis angekündigt, 100 Behandlungen mit Zolgensma[®] zu verlosen. Diese Verlosungsaktion ist ethisch problematisch. Damit wird der übliche Weg der Arzneimittelzulassung umgangen, und mit dieser Lotterie wird eine Zufallsauswahl für Patienten getroffen. Eine korrekte Indikationsstellung für eine Behandlung kann nicht per Los erfolgen, sondern muss immer eine ärztliche Entscheidung auf dem Boden von wissenschaftlichen und klinischen Kriterien sein, die eine umfassende Aufklärung der Familien über Chancen und Risiken voraussetzt. Dieses Verfahren widerspricht zudem dem Gleichheitsgrundsatz der Versor-

gung mit Arzneimitteln. Fraglich ist auch, ob es sich bei dieser Aktion nicht auch um eine verschleierte, aber sehr wirksame Marketingaktion gehandelt hat, die den Druck von Eltern auf die Zulassungsbehörden erhöhen und eventuell auch die Höhe der Therapiekosten festschreiben helfen sollte. „Schnellschüsse“ wie die unter dem medialen Druck entstandene Verlosungsaktion der „2-Mio.-€-Medizin“ müssen in Zukunft verhindert werden und durch ein strukturiertes Vorgehen auch bei Einzel-/Härtfällen ersetzt werden.

Forderung zur Anwendung neuartiger Therapien

Arzneimittel für neuartige Therapien erfordern für die Anwender ein besonders hohes Maß an klinischen und organisatorischen Fähigkeiten in der Kooperation mit anderen Fachabteilungen und den Behörden, aber auch an Kooperation mit den Sektoren (Klinik und Praxis) sowie zusätzlichen Ressourcen, auch im Hinblick auf externe Dokumentation (Qualitätssicherung, Studienregister). Die Anwendung neuartiger Pharmaka muss in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen erfolgen, auch unter Bildung von Behandlungsnetzwerken, und die vom G-BA festgelegten Qualitätskriterien sind einzuhalten.

Der Erfolg der Behandlung und die Erfassung möglicher Nebenwirkungen müssen systematisch, im Langzeitverlauf und im Vergleich zu anderen Therapien, in nationalen oder europäischen, industrieunabhängigen Registern erfasst und wissenschaftlich ausgewertet werden.

Die Arzneimittel für neuartige Therapien können nur dann erfolgreich angewendet werden und zu einem Erkenntnisgewinn führen, wenn in der klinischen Praxis neue Versorgungsstrukturen entstehen wie z. B. ein Zentrum für Genomische Präzisionsmedizin innerhalb der Fachzentren für Seltene Erkrankungen (s. oben). Eingeschlossen werden muss die Verpflichtung, den Krankheitsverlauf über Jahre systematisch zu dokumentieren und alle schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu melden. Der

Aufwand der Behandlung einschließlich der Qualitätssicherung, Dokumentation, Meldeverpflichtung und Registerbildung in den dafür spezialisierten Zentren der Kinder- und Jugendmedizin und den kooperierenden Netzwerken und Praxen muss dabei jedoch adäquat vergütet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Loschgestr. 15, 91054 Erlangen, Deutschland
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Rascher hat ein Honorar für ein wissenschaftliches Gutachten vom BfArM (Expertengruppe off-label) und Aufwendungsentschädigung für Beratungen des G-BA (SMA, MLD, AADC) erhalten. E. Herting übernahm Berater- und/oder Gutachtertätigkeiten für Chiesi. Er ist Mitglied eines wissenschaftlichen Beirats für Dräger. Er übernahm Vortrags-/Schulungstätigkeiten für Dräger, Chiesi, Pfizer, Milupa, AbbVie, Lyomark, Humana und Nestlé. Seine Forschung wurde von Chiesi und dem BMBF unterstützt. Er besitzt ein Patent für LISA bei Chiesi. Er ist Mitglied bei DGKJ, DGPM, GPP, DGPI, DFG, beim wissenschaftlichen Beirat BÄK irreversibler Hirnfunktionsausfall. Als Aspekt, der von Dritten als Einschränkung der Objektivität wahrgenommen werden könnte, nennt er die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit 2 Entwicklern des Surfactant-Produktes Curosurf. Außerdem wurde er als Kongresspräsident von Jahrestagungen der DGKJ und der NDGKJ durch Firmen, wie AbbVie, unterstützt. G.F. Hoffmann erhielt ein Honorar für Gutachter- und Beratungstätigkeiten von PTC Therapeutics. Vortrags- und Schulungstätigkeiten übernahm er für Fa. Takeda. Ein Honorar für eine Autorenschaft zahlte die Firma Danone. Seine Forschung wurde finanziert von der Hopp-Stiftung. R. Berner hat eine Forschungsförderung von den Firmen Lilly, Provention Bio, Cubist Pharmaceuticals und Novartis sowie von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, dem Helmholtz Zentrum für Diabetesforschung München, dem Sächsischen Ministerium für Soziales und Verbraucherschutz, dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung – Medizin-Informatik-Initiative: Collaboration on rare diseases, dem Sächsischen Ministerium für Soziales und Verbraucherschutz und dem Sächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst erhalten. Er übernahm Vortrags- und Referententätigkeiten für Nestlé Nutrition, Infectopharm, med update GmbH, Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes u. Jugendl. e. V., Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, PädiatrieTag Dresden, Dsai – Patientenorganisation für angeborene Immundefekte, Pädiatrisches Forum Bielefeld, Österreichische Gesellschaft für Kinder- u. Jugendmedizin, Klinikum Niederlausitz GmbH, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (via COCS GmbH), DRK-Kliniken Chemnitz und Lichtenstein und Vereinigung

Hamburger Kinderärzte e. V. Er war auch bezahlter Berater für Consilium infectiorum, Fa. Infectopharm, Herausgeber- und Autorenschaft – Springer Medizin Verlag und Herausgeber- und Autorenschaft – Georg Thieme-Verlag. I. Krägeloh-Mann hat von Shire Reisekosten und Honorar für die Beratung bei der FDA bezüglich der MLD-Enzymersatztherapie erhalten. J. Gärtner hat in den letzten drei Jahren Honorare für Vorträge und Beratung sowie Reisekostenerstattungen der Firmen Bayer, Biogen, Teva und Novartis sowie eine Forschungsförderung der Firma Novartis erhalten. F. Zepp war als Berater/Gutachter für IMI und Cure Vac tätig. Er war Berater oder Teil eines wissenschaftlichen Beirats für Cure Vac, das Robert Koch-Institut, das Paul-Ehrlich-Institut, das International Vaccine Institute und WHO / FIDEC, die Universität Antwerpen und erhielt hierfür Reisekosten oder eine Aufwendungsentschädigung. Er übernahm außerdem Schulungs- oder Vortragstätigkeiten für DGPharm, die Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes e. V. und die Österreichische Gesellschaft für Kinderheilkunde. Ebenfalls hielt er Vorträge für die Uniklinik Carl Gustav Carus Dresden, die Universität Leipzig, das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, die Akademie des Bistums Mainz und IMWI. Die Veranstalter wurden von CHIESI GmbH, Genzyme GmbH, Shire, Actelion, Biogen, Sanofi Pasteur, Pfizer, MSD, Seqirus gesponsert. Auch hielt er Vorträge auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, dem Repetitorium der DGKJ, für den Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V. (DVTa) und für 50 Jahre Boehringer Ingelheim Preis. Er erhielt Honorare als Autor von Springer und Thieme Verlag. U. Schara erhielt Zuwendungen für Berater- und Gutachtertätigkeiten für Santhera, PTC Therapeutics, Novartis, Sarepta, Ipsen, Biogen, Dynacure, Alexion, Avexis, Roche, Sanofi. Für diese Firmen arbeitete sie ebenfalls in wissenschaftlichen Beiräten. Vortrags-/Schulungstätigkeiten übernahm sie für Santhera, PTC Therapeutics, Sarepta und Biogen. Ihre Forschungsvorhaben wurden von PTC Therapeutics, Santhera, Roche, Novartis, Sarepta, Biogen, Italfarmaco und Ultragenyx unterstützt. Sie ist Mitglied bei der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V. (DMG), der Deutschen Duchenne Stiftung (aktion benni&co), Myositis Netz, German Brain Council (GBC), European Neuromuscular Centre (ENMC) und dem Europäischen Netzwerk TREAT-NMD. T. Klingebiel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.