ECONSTOR
Make Your Publications Visible.

A Service of

ZBW Leibniz-Informationszentrum Wirtschaft
Leibniz Information Centre for Economics

Dederer, Hans-Georg; Frenken, Gregor

Research Report

Genom-Editierung am Menschen: Vergleich der regulatorischen Rahmenbedingungen für CRISPR-Gen-Editierung und ihre Auswirkungen auf Forschung und Innovation

Studien zum deutschen Innovationssystem, No. 13-2021

Provided in Cooperation with:
Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI)

Suggested Citation: Dederer, Hans-Georg; Frenken, Gregor (2021) : Genom-Editierung am Menschen: Vergleich der regulatorischen Rahmenbedingungen für CRISPR-Gen-Editierung und ihre Auswirkungen auf Forschung und Innovation, Studien zum deutschen Innovationssystem, No. 13-2021, Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI), Berlin

This Version is available at:
https://hdl.handle.net/10419/231481

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

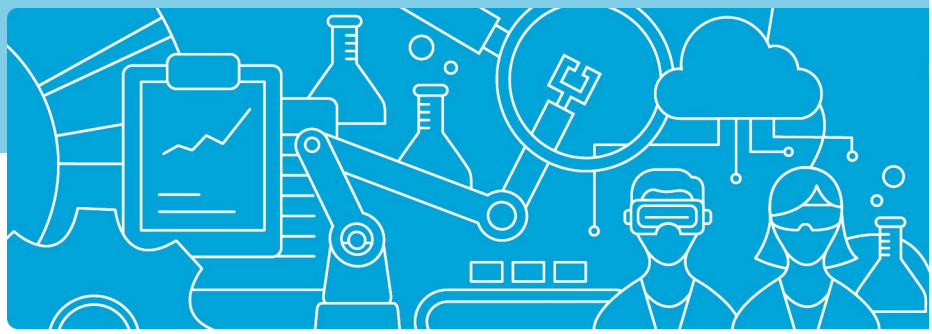
You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.

WWW.ECONSTOR.EU

Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft

Studie zum deutschen Innovationssystem | Nr. 13-2021



Hans-Georg Dederer, Gregor Frenken

Genom-Editierung am Menschen

Vergleich der regulatorischen Rahmenbedingungen für CRISPR-Gen-Editierung und ihre Auswirkungen auf Forschung und Innovation

UNIVERSITÄT PASSAU

Herausgeberin: Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI)

EXPERTENKOMMISSION
FORSCHUNG
UND INNOVATION

EFI

Diese Studie wurde im Auftrag der Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI) erstellt. Die Ergebnisse und Interpretationen liegen in der alleinigen Verantwortung der durchführenden Institute. Die EFI hat auf die Abfassung des Berichts keinen Einfluss genommen.

Durchführendes Institut
Universität Passau
Innstraße 39, 94032 Passau
www.uni-passau.de

Studien zum deutschen Innovationssystem
Nr. 13-2021
ISSN 1613-4338

Stand
Februar 2021

Herausgeberin
Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI)

Geschäftsstelle
Pariser Platz 6 | 10117 Berlin
www.e-fi.de

Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht auf Vervielfältigung und Verbreitung sowie die Übersetzung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung der EFI oder der Institute reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Kontakt und weitere Informationen
Prof. Dr. Hans-Georg Dederer
Universität Passau
Lehrstuhl für Staats- und Verwaltungsrecht,
Völkerrecht, Europäisches und Internationales
Wirtschaftsrecht
Innstraße 39, 94032 Passau
T + 49 (0) 851 50 92 34 0
M hans-georg.dederer@uni-passau.de

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis V
A. Einführung 1
I. Fragestellung 1
II. Gang der Untersuchung 2
B. Regulierung der somatischen Gentherapie 4
I. Grundlagenforschung und präklinische Forschung in Deutschland 4
1. Gentechnikrecht 4
2. Tierschutzrecht 8
II. Klinische Prüfung von Gentherapeutika 11
1. Deutschland 11
2. Frankreich 15
3. Vereinigtes Königreich 18
4. Schweiz 20
5. Vereinigte Staaten 22
6. Japan 26
7. Republik Korea 27
8. China 28
III. Marktzulassung von Gentherapeutika 30
1. Deutschland 30
2. Frankreich 35
3. Vereinigtes Königreich 36
4. Schweiz 36
5. Vereinigte Staaten 39
6. Japan 43
7. Republik Korea 44
8. China 45

IV. Therapeutische Verwendung von Gentherapeutika ohne Marktzulassung 47
1. Deutschland 47
2. Frankreich 52
3. Vereinigtes Königreich 54
4. Schweiz 56
5. Vereinigte Staaten 57
6. Japan 58
7. Republik Korea 59
8. China 59
C. Regulierung der Keimbahntherapie 60
I. Embryonenforschung 60
1. Deutschland 60
2. Frankreich 61
3. Vereinigtes Königreich 61
4. Schweiz 62
5. Vereinigte Staaten 62
6. Japan 63
7. Republik Korea 64
8. China 64
II. Keimbahntherapie 65
1. Deutschland 65
2. Frankreich 67
3. Vereinigtes Königreich 67
4. Schweiz 68
5. Vereinigte Staaten 68
6. Japan 69
7. Republik Korea 70
8. China 70

D. Regulierungstendenzen ... 72
1. Deregulierung ... 72
2. Striktere Regulierung ... 73
3. Transparenz ... 74
E. Auswirkungen des regulatorischen Rahmens auf Forschung und Innovation ... 76
I. Einschätzungen aus Wissenschaft und Industrie ... 77
1. Kommunikation mit Behörden und Kommissionen ... 77
2. Inhaltliche Anforderungen ... 79
3. Föderale Strukturen ... 81
4. Keimbahntherapie und Embryonenforschung ... 82
5. Finanzierung ... 82
6. Kompetenzzentrum ... 83
7. Stakeholderforum ... 83
II. Einschätzungen der Regulierungsbehörden ... 84
1. Paul-Ehrlich-Institut ... 84
2. Food and Drug Administration ... 86
F. Kritische Reflexion der deutschen Regulierung ... 92
I. Vergleichende Analyse ... 92
1. Klinische Prüfung ... 92
2. Marktzulassung ... 94
3. Therapeutische Anwendung ohne Marktzulassung ... 95
4. Keimbahntherapie ... 96
5. Embryonenforschung ... 97
II. Empfehlungen ... 97
1. Regulierung ... 97
2. Rahmenbedingungen ... 107
G. Literaturverzeichnis ... 113

Abkürzungsverzeichnis

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien
BAFU	Bundesamt für Umwelt
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BLA	Biologics License Application
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAT	Ausschuss für neuartige Therapien
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls
DEFRA	Department for Environment, Food and Rural Affairs
DGZ	Deutsches Gentherapiezentrum
EA	Environmental Assessment
EASAC	European Academies Science Advisory Council
EFBS	Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit
EFI	Expertenkommission Forschung und Innovation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESZ	embryonale Stammzellen
EuGH	Europäischer Gerichtshof
FEAM	Federation of European Academies of Medicine
FDA	Food and Drug Administration
GCP	gute klinische Praxis
GCTP	gute Herstellungspraxis für Gen-, Zell- und Gewebeprodukte
GMP	gute Herstellungspraxis
GVO	gentechnisch veränderter Organismus
HCB	Haut Conseil des Biotechnologies
HCT/P	human cells, tissues, or cellular or tissue-based product
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority
HHGE	Heritable Human Genome Editing
HSE	Health and Safety Executive
IND	Investigational New Drug
iPSZ	induzierte pluripotente Stammzellen
IRB	Institutional Review Board

MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MTI-PPs	médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement
NEPA	National Environmental Policy Act
NIH	National Institutes of Health
OTAT	Office of Tissues and Advanced Therapies
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut
SACGM	Scientific Advisory Committee on Genetic Modification
ZEBET	Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch
ZES	Zentrale Ethikkommission für Stammzellenforschung
ZKBS	Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

Im Übrigen werden die allgemein gebräuchlichen Abkürzungen verwendet; vgl. *Kirchner*, Abkürzungsverzeichnis der Rechtssprache, 9. Aufl., 2018.

A. Einführung

I. Fragestellung

Die vorliegende, von der Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI) in Auftrag gegebene Studie analysiert die Regulierung der Genomeditierung im Humanbereich in ausgewählten Ländern mit Blick auf deren Auswirkungen auf Forschung und Innovation. In diese Untersuchung einbezogen wurden diejenigen europäischen und außereuropäischen Länder, welche auf den Gebieten der Gentechnik bzw. Genomeditierung wie der Humanmedizin traditionell eine weltweit führende Rolle spielen. Dazu gehören neben dem EU-Mitglied Deutschland und dem weiteren EU-Mitgliedstaat Frankreich die europäischen Drittstaaten Vereinigtes Königreich und Schweiz sowie außerhalb Europas die Vereinigten Staaten, Japan, Korea und China.

Alle diese Staaten stehen in einem intensiven Wettbewerbsverhältnis zueinander. Dieser zwischenstaatliche Wettbewerb betrifft nicht nur den Bereich industriell hergestellter pharmazeutischer Produkte, sondern gerade auch den Bereich der Grundlagen- sowie der präklinischen und klinischen Forschung an neuartigen Arzneimitteln. Der globale Standortwettbewerb um die innovativsten Unternehmen und Wissenschaftler ist zugleich ein Systemwettbewerb. Zu den insoweit relevanten Systemen gehören auch die nationalen Regulierungssysteme. Der jeweilige Rechtsrahmen vor Ort spielt für Ansiedlungsentscheidungen der Industrie wie der Forschung eine wesentliche, wenngleich nicht die allein ausschlaggebende Rolle.

Der Rechtsvergleich zwischen den vorgenannten Ländern bezieht sich nicht auf sämtliche denkbaren Anwendungsfelder der Genomeditierung im humanen Bereich. Vielmehr beschränkt sich die rechtsvergleichende Untersuchung auf Gentherapien am Menschen[1]. Insoweit ist zwischen zwei Szenarien zu differenzieren, die nicht nur in naturwissenschaftlich-medizinischer Hinsicht verschieden, sondern vor allem in normativer Hinsicht grundlegend unterschiedlich zu bewerten sind. Das sind einerseits die sog. somatische Gentherapie, andererseits die sog. Keimbahntherapie. Für die Zwe-

[1] Nicht erfasst werden beispielsweise analytische Anwendungen wie der Nachweis von Nukleinsäuren z.B. mittels CRISPR/Cas9 (hierzu Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit [Hrsg.], Genome Editing, 2019, abrufbar unter https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/lgl_publikation_genome.pdf [zuletzt geprüft am 21.09.2020], S. 24 ff.) oder der weder therapeutische noch präventive, sondern verbessernde Einsatz von Techniken der Genomeditierung (sog. Enhancement).

cke dieses Gutachtens bezieht sich der Terminus „somatische Gentherapie“ (in Anlehnung an die Begriffsbestimmung von EASAC/FEAM[2]) auf den Einsatz genetischen Materials zur Behandlung genetischer Erkrankungen durch Korrektur oder Ersatz des defekten Gens entweder *in vivo* oder durch Veränderung von Körperzellen außerhalb des Körpers (*ex vivo*), die anschließend (rück-)übertragen werden.[3] Unter dem Begriff „Keimbahntherapie“ wird hingegen der Einsatz genetischen Materials zur Behandlung genetischer Erkrankungen durch Korrektur oder Ersatz des defekten Gens entweder in Keimzellen oder in Embryonen bzw. Zellen eines frühen embryonalen Entwicklungsstadiums oder in Vorkernstadien verstanden, der zur Folge hat, dass das eingebrachte genetische Material an die Nachfolgegenerationen weitervererbt wird.[4]

II. Gang der Untersuchung

Zunächst werden in den Kapiteln B und C die regulatorischen Rahmenbedingungen für die somatische Gentherapie respektive die Keimbahntherapie in den oben (unter A.I.) genannten Ländern verglichen. In Bezug auf die Regulierung der somatischen Gentherapie liegt der Schwerpunkt der Untersuchung auf den konkret einschlägigen arzneimittel- bzw. (bio-)medizinrechtlichen Vorschriften der jeweiligen Länder. Jene Regelungen erfassen die klinische Prüfung sowie die Marktzulassung der Therapeutika. Die Grundlagen- und präklinische Forschung wird dagegen durch das Arzneimittel- bzw. (Bio-)Medizinrecht nicht unmittelbar reguliert. Für diesen Bereich der Forschung können aber andere Regelwerke greifen, die sich auf die Grundlagen- oder präklinische Forschung hinderlich und insoweit innovationshemmend auswirken können. Zu den für den Bereich der Grundlagen- und präklinischen Forschung relevanten Regelwerken gehören in Deutschland das Tierschutzrecht und das Gentechnikrecht. Speziell für Deutschland werden daher der tierschutz- sowie der gentechnikrechtliche Rechtsrahmen kurz überblicksartig vorgestellt. Die Regulierung der Forschung an bzw. mit humanen Embryonen wird in Kapitel C untersucht, stellt diese doch den unabdingbaren Schritt auf dem Weg zur Keimbahntherapie dar. Da eine spezifische Verwendung humaner Embryonen zu Forschungszwecken die Entnahme humaner embryonaler Stammzellen (ESZ) ist und jene sich ihrerseits genomeditieren und anschließend

[2] EASAC: European Academies Science Advisory Council; FEAM: Federation of European Academies of Medicine.
[3] Vgl. *EASAC/FEAM*, Challenges and potential in regenerative medicine, 2020, S. 4.
[4] In diesem Sinne wird international zunehmend nicht mehr von „Keimbahntherapie“ („germ line therapy“), sondern von „vererblicher Genomeditierung am Menschen“ („heritable human genome editing“ – HHGE) gesprochen. Siehe *National Academy of Sciences*, Heritable Human Genome Editing, 2020.

in transplantierbare Zellen ausdifferenzieren, also für Zwecke einer somatischen Gentherapie einsetzen lassen könnten, wird die Regulierung der Entnahme und Verwendung von hESCs in die Untersuchung mit einbezogen. Eine kurze Darstellung aktueller Regulierungstendenzen beschließt die rechtsvergleichende Analyse (Kapitel D).

In Kapitel E folgt eine Darstellung der Ergebnisse einer empirischen Untersuchung, wie die deutsche und europäische Regulierung von Normadressaten und behördlicher Seite wahrgenommen und bewertet wird und wie sie sich nach deren Einschätzung auf Forschung und Innovation in Deutschland auswirkt. Aufgrund der Heterogenität der gentherapeutischen Forschungs- und Entwicklungsansätze in Deutschland, vor allem aber wegen der kleinen Zahl auf dem Gebiet der Erforschung und Entwicklung somatischer Gentherapien spezialisierter bzw. tätiger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und Unternehmen erfolgte keine quantitative Datenerhebung. Vielmehr wurden im Sinne einer qualitativen Analyse Experteninterviews mit einzelnen Forscherinnen und Forschern an Universitäten bzw. Forschungseinrichtungen sowie mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie und Mitarbeitern der deutschen und US-amerikanischen Regulierungsbehörden geführt und ausgewertet.

Im abschließenden Kapitel F werden auf der Grundlage des Ländervergleichs und der Ergebnisse der empirischen Untersuchung Vorschläge mit dem Ziel einer Verbesserung der rechtlichen und sonstigen Rahmenbedingungen primär für die somatische Gentherapie, nur am Rande auch für die Keimbahntherapie in Deutschland entwickelt.

B. Regulierung der somatischen Gentherapie

I. Grundlagenforschung und präklinische Forschung in Deutschland

Medizinische Grundlagenforschung und präklinische Forschung zur somatischen Gentherapie werden in Deutschland vom Gentechnikgesetz (GenTG)[5] erfasst. Darüber hinaus gelten für Tierversuche die Vorschriften des Tierschutzgesetzes (TierSchG).[6] Beide Gesetze sind zu einem wesentlichen Anteil unionsrechtlich determiniert.[7]

1. Gentechnikrecht

Das Gentechnikrecht knüpft stets an das Vorliegen eines „gentechnisch veränderten Organismus“ (GVO) an.[8] Ein „Organismus“ ist dabei jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen (§ 3 Nr. 1 GenTG). Hierzu gehören auch Mikroorganismen (§ 3 Nr. 1 GenTG). Darunter fallen wiederum Zellkulturen (§ 3 Nr. 1a GenTG). Zwar beschränkt § 3 Nr. 1a GenTG diesen Begriff auf „tierische“ Zellkulturen. Gleichwohl fallen darunter nach wohl allgemeiner Meinung auch Kulturen menschlicher Zellen.[9] Ein GVO wiederum ist ein Organismus, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen nicht vorkommt (§ 3 Nr. 3 GenTG). Korrektur oder Ersatz eines defekten Gens in Zellen *in vitro*, wie sie bei der somatischen Ex-vivo-Gentherapie vorgenom-

---

[5] Gesetz zur Regelung der Gentechnik in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), das zuletzt durch Artikel 21 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist.

[6] Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das zuletzt durch Artikel 280 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist.

[7] Mit dem Gentechnikgesetz werden die Freisetzungsrichtlinie – Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019 (ABl. L 198 vom 25.7.2019, S. 241) geändert wurde – und die Systemrichtlinie – Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (Neufassung) (ABl. L 125 vom 21.5.2009, S. 75) – umgesetzt. Das Tierschutzgesetz implementiert die Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (ABl. L 276 vom 20.10.2010, S. 33), die zuletzt am 27. Oktober 2017 (ABl. L 277 vom 27.10.2017, S. 34) berichtigt wurde.

[8] So setzt der Anwendungsbereich des deutschen Gentechnikgesetzes gemäß § 2 Abs. 1 GenTG das Vorliegen eines GVO voraus. Die Bezeichnung als „Gentechnik“-Gesetz bzw. Gesetz zur „Regelung der Gentechnik“ ist daher irreführend (und sollte geändert werden), weil nicht die Technik, sondern die Organismen und der Umgang mit ihnen Regelungsgegenstand ist.

[9] *Alt*, in: Joeks/Miebach (Hrsg.), Münchener Kommentar zum StGB, Band 6, 3. Aufl., 2017, § 3 GenTG, Rn. 1; *Fenger*, in: Spickhoff (Hrsg.), Medizinrecht, 3. Aufl., 2018, § 3 GenTG, Rn. 1.

men werden, erfüllen diese Definition und haben daher die Entstehung von GVO, nämlich der betreffenden Zellen bzw. Zellkulturen, zur Folge. Der Mensch (z.B. der Patient) als solcher ist dagegen nach § 3 Nr. 3 GenTG explizit kein GVO. Deshalb verlieren auch die im Wege einer somatischen Ex-vivo-Gentherapie transplantierten Zellen ihren GVO-Status, weil und soweit sie sich mit dem Körper des Patienten in unlösbarer Weise verbinden.[10]

Die Einordnung genetisch veränderter humaner Zellen bzw. Zellkulturen als GVO gilt auch dann, wenn die genetische Veränderung mit Techniken der Genomeditierung (z.B. CRISPR/Cas) erfolgte. Zwar lassen sich bestimmte, mittels Genomeditierung bewirkte genetische Veränderungen, nämlich sog. (Punkt-)Mutationen, unter Umständen nicht von solchen Veränderungen unterscheiden, die sich auf natürliche Weise ereignet haben oder nicht auf gentechnischen Methoden, sondern z.B. auf der Behandlung mit chemischen Stoffen oder auf radioaktiver (Be-)Strahlung beruhen.[11] Indes ergibt sich aus der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) aus dem Jahr 2018[12], dass auch genomeditierte Organismen GVO im Sinne des europäischen und damit auch des deutschen Gentechnikrechts sind. Das gilt nicht nur für die Bereiche der Freisetzung und des Inverkehrbringens von GVO (auf welche sich das Urteil des EuGH unmittelbar erstreckt), sondern (im Lichte der Gründe des EuGH-Urteils) ebenso für den Bereich des „geschlossenen Systems“, also insbesondere für den Laborbereich.[13]

Grundlagen- und präklinische Forschung im Labor, bei denen GVO weder freigesetzt noch in Verkehr gebracht werden sollen, unterfallen den Vorschriften für das geschlossene System (§§ 7-12 GenTG), weil und soweit für die GVO keine Freisetzungs- bzw. Inverkehrbringensgenehmigung vorliegt (vgl. § 3 Nr. 2 lit. b GenTG). Die

---

[10] *Dederer/Herdegen*, in: Eberbach/Lange/Ronellenfitsch (Hrsg.), Recht der Gentechnik und Biomedizin, Stand: Juni 2020, § 14 GenTG, Rn. 95.

[11] Siehe nur *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft*, Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU, 2019, S. 31.

[12] EuGH, Urt. v. 25.07.2018 – C-528/16, *Confédération paysanne u.a.*, ECLI:EU:C:2018:583, Rn. 51, 47, 23.

[13] *Kahrmann/Leggewie*, Gentechnikrechtliches Grundsatzurteil des EuGH und die Folgefragen für das deutsche Recht, NuR 2018, S. 761–765 (764); *Spranger*, Memorandum zur Frage der Übertragbarkeit der Ausführungen des Europäischen Gerichtshofes in der Rs. C-528/16 auf den Regulierungsbereich der Systemrichtlinie 2009/41/EG, 2019, abrufbar unter https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/recht/Dokumente/System_Memorandum_final.pdf (zuletzt geprüft am 03.09.2020). Die Frage, ob und inwieweit das zunächst nur für die Bereiche der Freisetzung und des Inverkehrbringens Geltung beanspruchende EuGH-Urteil auch für den Bereich des geschlossenen Systems gilt, ist rechtsdogmatisch keineswegs trivial, was an dieser Stelle aber nicht vertieft werden kann.

Bereichsausnahme des § 2 Abs. 3 GenTG, wonach das GenTG nicht für die Anwendung von GVO „am Menschen“ gilt, ist im Bereich der Grundlagen- und präklinischen Forschung in der Regel von vornherein nicht einschlägig, weil und soweit lediglich an bzw. mit Zellkulturen *in vitro* gearbeitet wird.

Zentral für die gentechnikrechtliche Regulierung von Arbeiten im geschlossenen System ist die Einordnung der konkreten Arbeiten in eine von vier Sicherheitsstufen (S 1 bis S 4). Diese Sicherheitsstufen differenzieren nach den mit der jeweiligen Arbeit verbundenen Risiken für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt (S 1: kein Risiko, S 2: geringes Risiko, S 3: mäßiges Risiko, S 4: hohes Risiko) (vgl. § 7 Abs. 1 GenTG, §§ 4-7 GenTSV[14]). Grundlagen- und präklinische Forschung für somatische Gentherapie wird abhängig vom Einzelfall, insbesondere in Abhängigkeit von dem verwendeten (z.B. viralen) Vektor (vgl. § 7 Abs. 1 S. 3 GenTG, § 4 Nr. 1 GenTSV), in der Regel entweder der Sicherheitsstufe 1 oder 2, nur in Ausnahmefällen der Sicherheitsstufe 3, zuzuordnen sein.

Labore – im Sinne des Gentechnikrechts „gentechnische Anlagen“ (§ 3 Nr. 4 GenTG) – müssen für gentechnische S 1-Arbeiten der zuständigen Regulierungsbehörde angezeigt werden (§ 8 Abs. 2 S. 1 GenTG). S 2-Labore sind dagegen anzumelden (§ 8 Abs. 2 S. 1 GenTG).[15] Der Unterschied zwischen Anzeige und Anmeldung besteht darin, dass im Fall der Anmeldung mit den gentechnischen Arbeiten erst nach Ablauf einer Wartefrist, im Fall der Anzeige dagegen sofort begonnen werden kann. Die Anmeldungen bzw. Anzeigen sind zwar anlagenbezogen, Art und Maß der Präventivkontrolle (Anmeldung oder Anzeige) basieren aber auf den geplanten Arbeiten. Weitere S 2-Arbeiten müssen in einer bereits für S 1- oder S 2-Arbeiten angemeldeten Anlage nur noch angezeigt werden (§ 9 Abs. 2 S. 1 GenTG).[16] Für weitere S 1-Arbeiten in bestehenden, d.h. angemeldeten oder angezeigten, gentechnischen Anlagen besteht weder eine Anzeigepflicht noch sonst eine Form der Präventivkontrolle (§ 9 Abs. 1 GenTG). Die Anzeige bzw. Anmeldung muss von Unterlagen begleitet werden,

[14] Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung – GenTSV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. März 1995 (BGBl. I S. 297), die zuletzt durch Artikel 57 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist.
[15] Der Betreiber kann aber auch eine Genehmigung beantragen (§ 8 Abs. 2 S. 2 GenTG).
[16] Auch insoweit kann der Betreiber allerdings eine Genehmigung beantragen (§ 9 Abs. 2 S. 2 GenTG).

deren Umfang sich nach der Sicherheitseinstufung der gentechnischen Arbeiten richtet.[17]

Zuständig für die Entgegennahme von Anzeigen und Anmeldungen sind die von den Ländern bestimmten Behörden (§ 31 S. 1 GenTG).[18] Bereits im Vorfeld sollen sie die Betreiber, z.B. die Universität oder Forschungseinrichtung, beraten (§ 2 GenTVfV). Die Länderbehörden bestätigen den Eingang der Unterlagen und prüfen diese auf Vollständigkeit; ggf. setzen sie eine Frist zur Ergänzung der Unterlagen (§ 12 Abs. 3 GenTG). Bei der Anzeige eines S 1-Labors oder weiterer S 2-Arbeiten kann sofort mit den Arbeiten begonnen werden (§ 12 Abs. 5a S. 1 GenTG), bei der Anmeldung eines S 2-Labors ist eine 45-tägige Sperrfrist abzuwarten, sofern die Behörde nicht früher ihre Zustimmung erteilt (§ 12 Abs. 5 S. 1 GenTG). Allerdings ruht diese Frist, solange die zuständige Behörde den Eingang von ihr angeforderter ergänzender Unterlagen oder der ZKBS-Stellungnahme[19] abwartet (vgl. § 12 Abs. 3 S. 2 und 3, Abs. 4 S. 1, Abs. 5 S. 3 GenTG). Letztlich kann sich deshalb der Arbeitsbeginn auf unbestimmte Zeit verzögern. Wartet die Behörde im Fall nur angezeigter Arbeiten den Eingang ergänzender Unterlagen oder einer angeforderten ZKBS-Stellungnahme ab, können die Arbeiten einstweilen untersagt werden (vgl. § 12 Abs. 3 S. 2 und 3, Abs. 4 S. 1, Abs. 5a S. 2 GenTG). Außerdem kann die zuständige Behörde die Durchführung angezeigter oder angemeldeter Arbeiten beschränken oder verbieten (vgl. § 12 Abs. 6 und 7 GenTG).

Welche Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten und der Umwelt zu treffen sind, ist in Anhang III zur GenTSV festgelegt (§ 9 Abs. 1 GenTSV). Daneben sind die

---

[17] Vgl. im Einzelnen hierzu § 12 Abs. 2 S. 1 und 2, Abs. 2a GenTG sowie die Auflistung in der Anlage zur GenTVfV – Verordnung über Antrags- und Anmeldeunterlagen und über Genehmigungs- und Anmeldeverfahren nach dem Gentechnikgesetz (Gentechnik-Verfahrensverordnung – GenTVfV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. November 1996 (BGBl. I S. 1657), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 12. August 2019 (BGBl. I S. 1235) geändert worden ist.

[18] In Bayern sind dies beispielsweise die Regierung von Oberbayern für die drei südlichen Bezirke und die Regierung von Unterfranken für die vier nördlichen Bezirke (§ 84 Abs. 1, 2 ZustV – Zuständigkeitsverordnung vom 16. Juni 2015 [GVBl. S. 184, BayRS 2015-1-1-V], die zuletzt durch Verordnung vom 21. Juli 2020 [GVBl. S. 431] geändert worden ist); in Baden-Württemberg ist dagegen z.B. allein das Regierungspräsidium Tübingen zentral zuständig (§ 1 GenTZuVO – Verordnung der Landesregierung, des Umweltministeriums und des Ministeriums für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz über Zuständigkeiten zum Vollzug gentechnikrechtlicher Vorschriften), in Nordrhein-Westfalen allein die Bezirksregierung Düsseldorf (§ 4 i.V.m. Anhang II Ziff. 4.1 S. 1 ZustVU – Zuständigkeitsverordnung Umweltschutz vom 3. Februar 2015 [GV S. 268], die zuletzt durch Verordnung vom 21. Mai 2019 [GV S. 233] geändert worden ist). Auch Sachsen-Anhalt sieht eine zentrale Zuständigkeit des Landesverwaltungsamts vor (§ 1 Nr. 4 GenT-ZustVO – Zuständigkeitsverordnung für das Gentechnikrecht vom 4. September 1997 [GVBl. S. 820], die zuletzt durch Verordnung vom 7. August 2003 [GVBl. S. 202] geändert worden ist).

[19] ZKBS: Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (siehe § 4 GenTG).

Anforderungen an die Abwasser- und Abfallbehandlung zu beachten (§ 13 Abs. 1-4 GenTSV).

2. Tierschutzrecht

Für Tierversuche, die insbesondere im Rahmen von präklinischen Prüfungen stattfinden, gilt das Tierschutzgesetz. Danach dürfen Tierversuche nur durchgeführt werden, wenn sie für die in § 7a Abs. 1 TierSchG (abschließend) aufgelisteten Zwecke unerlässlich sind. Zu diesen Zwecken zählen sowohl Grundlagenforschung (§ 7a Abs. 1 Nr. 1 TierSchG) als auch präklinische Prüfungen im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln (§ 7a Abs. 1 Nr. 4 TierSchG). Unerlässlich sind Tierversuche, wenn nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis (§ 7a Abs. 2 Nr. 1 TierSchG) der Zweck nicht auf einem anderen Weg erreicht werden kann (§ 7a Abs. 2 Nr. 2 TierSchG), nur für den Versuchszweck unvermeidliche Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden (§ 7a Abs. 2 Nr. 4 TierSchG) und bei gleicher Eignung die Tierart mit der geringsten Leidensfähigkeit ausgewählt wurde (§ 7a Abs. 2 Nr. 5 TierSchG). Bei Wirbeltieren und Kopffüßern müssen die Schmerzen, Leiden oder Schäden der Tiere darüber hinaus im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sein (§ 7a Abs. 2 Nr. 3 TierSchG).

Um einen Tierversuch an Wirbeltieren oder Kopffüßern durchzuführen, ist grundsätzlich eine Genehmigung durch die zuständige Landesbehörde erforderlich (§ 8 Abs. 1 S. 1, § 15 Abs. 1 S. 1 TierSchG).[20] Anders verhält es sich jedoch bei sog. „regulatorischen Tierversuchen“[21] an vorgenannten Tieren, d.h. Tierversuchen, welche

[20] In Bayern sind dies beispielsweise die Regierung von Oberbayern für die drei südlichen Bezirke und die Regierung von Unterfranken für die vier nördlichen Bezirke (§ 4 Abs. 2 S. 1 GesVSV – Gesundheitlicher Verbraucherschutz-Verordnung vom 1. August 2017 [GVBl. S. 402, BayRS 2120-11-U], die zuletzt durch Verordnung vom 15. Juni 2020 [GVBl. S. 318, 345] geändert worden ist); in Baden-Württemberg sind dagegen primär die jeweiligen, insgesamt vier Regierungspräsidien zuständig (§§ 2, 3 TierSchZuVO – Verordnung des Ministeriums für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz über Zuständigkeiten nach dem Tierschutzrecht), einzelne Dokumentationspflichten sind gegenüber den jeweiligen unteren Verwaltungsbehörden, d.h. Landratsämtern oder Gemeinden (§ 15 Landesverwaltungsgesetz), zu erfüllen (§ 1 TierSchZuVO). In Nordrhein-Westfalen ist hingegen grundsätzlich das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz zentral zuständig (§ 2 Nr. 1, 2 ZustVO Tierschutz – Verordnung über Zuständigkeiten und zur Übertragung von Ermächtigungen zum Erlass von Rechtsverordnungen auf dem Gebiet des Tierschutzrechts vom 3. Februar 2015 [GV S. 212], die zuletzt durch Verordnung vom 26. Mai 2020 [GV S. 419] geändert worden ist); auch hier sind einzelne Dokumentationspflichten gegenüber den jeweiligen Kreisordnungsbehörden zu erfüllen (§ 1 Nr. 2 ZustVO Tierschutz). In Sachsen-Anhalt ist das Landesverwaltungsamt zentral zuständig (§ 10 Nr. 1 lit. c-g ZustVO SOG – Verordnung über die Zuständigkeiten auf verschiedenen Gebieten der Gefahrenabwehr vom 31. Juli 2002 [GVBl. S. 328], die zuletzt durch Verordnung vom 18. Dezember 2018 [GVBl. S. 443] geändert worden ist); einzelne Dokumentationspflichten sind gegenüber den jeweiligen Landkreisen und kreisfreien Städten zu erfüllen (§ 10 Nr. 2 ZustVO SOG).

[21] https://www.tierversuche-verstehen.de/vorgeschriebene-tierversuche/ (zuletzt geprüft am 12.11.2020).

ausdrücklich durch Rechtsvorschriften i.S. des § 8a Abs. 1 Nr. 1 lit. a TierSchG vorgeschrieben sind. Diese Tierversuche müssen lediglich angezeigt werden, d.h. der Beginn des jeweiligen Tierversuchs ist anders als im Fall einer Genehmigungspflicht nicht von einer förmlichen Freigabe durch eine Behörde, sondern vom Ablauf einer zwanzigtätigen Frist abhängig (§ 36 Abs. 2 TierSchVersV). Das gilt namentlich für Tierversuche in der Arzneimittelprüfung (vgl. hierzu § 26 AMG i.V.m. § 1 AMPV[22] i.V.m. Anhang I Teil I Ziff. 2.4, 4.2.3 f], 5.2 b] RL 2001/83/EG[23]). Allerdings verweist § 36 Abs. 1 S. 1 TierSchVersV[24] wegen der Anzeigeunterlagen auf die im Fall eines Genehmigungsantrags einzureichenden Unterlagen nach § 31 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 bis 4 TierSchVersV. Außerdem gilt das Genehmigungsverfahren immer dann, wenn Primaten verwendet werden oder der Tierversuch nach Maßgabe der EU-Tierversuchsrichtlinie (RL 2010/63/EU)[25] im Hinblick auf Schmerzen, Leiden oder Ängste bzw. Wohlergehen oder Allgemeinzustand der Tiere als „schwer“ einzustufen ist (§ 8a Abs. 2 TierSchG). Dies ist insbesondere bei Toxizitätstests, bei denen der Tod herbeigeführt wird oder zumindest Todesfälle zu erwarten sind, der Fall (§ 8a Abs. 2 TierSchG, Art. 15 Abs. 1 i.V.m. Anhang VIII Abschnitt III Ziff. 3 lit. a RL 2010/63/EU).[26]

Neben einer detaillierten Beschreibung des Versuchsvorhabens ist in einer Anzeige oder einem Genehmigungsantrag „wissenschaftlich begründet darzulegen“, dass der Versuch für den entsprechenden Zweck unerlässlich ist und sein Ergebnis noch nicht bekannt ist oder verifiziert werden muss (§ 31 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 lit. a, § 36 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 TierSchVersV, § 8 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 lit. b TierSchG). Ob der Behörde in Bezug auf die geforderte wissenschaftlich begründete Darlegung nur das Recht zu

---

[22] Verordnung zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien (Arzneimittelprüfrichtlinien-Verordnung – AMPV) vom 8. Januar 2016 (BGBl. I S. 47).

[23] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019 (ABl. L 198 vom 25.7.2019, S. 241) geändert wurde.

[24] Verordnung zum Schutz von zu Versuchszwecken oder zu anderen wissenschaftlichen Zwecken verwendeten Tieren (Tierschutz-Versuchstierverordnung – TierSchVersV) vom 1. August 2013 (BGBl. I S. 3125, 3126), die zuletzt durch Artikel 394 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist.

[25] Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (ABl. L 276 vom 20.10.2010, S. 33), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. Juni 2019 zur Angleichung der Berichterstattungspflichten im Bereich der Rechtsvorschriften mit Bezug zur Umwelt und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 166/2006 und (EU) Nr. 995/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/49/EG, 2004/35/EG, 2007/2/EG, 2009/147/EG und 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates, der Verordnungen (EG) Nr. 338/97 und (EG) Nr. 2173/2005 des Rates und der Richtlinie 86/278/EWG des Rates (ABl. L 170 vom 25.6.2019, S. 115) geändert worden ist.

[26] Zu den vorgesehenen toxikologischen Prüfungen vgl. Anhang I Teil I Ziff. 4.2.3 RL 2001/83/EG.

einer „qualifizierten […] Plausibilitätskontrolle“[27] oder ein „eigenständiges materielles Prüfungsrecht“[28] zukommt, ist umstritten. In jedem Fall kann für Zwecke einer solchen Prüfung auf die Erkenntnisse der Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch beim Bundesinstitut für Risikobewertung (ZEBET) zurückgegriffen werden.[29] Darüber hinaus ist die Erfüllung zahlreicher Anforderungen – u.a. an Personal, Räumlichkeiten und Tierhaltung – zu belegen (§ 31 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 und 4, § 36 Abs. 1 S. 1 Nr. 3 TierSchVersV, § 8 Abs. 1 S. 2 Nr. 2-8 TierSchG), die in der Tierschutz-Versuchstierverordnung (u.a. §§ 1-10, 15-30) näher ausgestaltet sind. Für die Haltungsbedingungen wird wiederum auf Anhang III der Richtlinie 2010/63/EU verwiesen (§ 1 Abs. 1 Nr. 1 TierSchVersV). Ein bundeseinheitliches Formular – wenngleich geplant – existiert nicht, die meisten Behörden stellen eigene Formulare zur Verfügung.[30]

Geht ein Genehmigungsantrag bzw. eine Anzeige ein, bestätigt die Behörde den Eingang (§ 32 Abs. 2 S. 1, § 36 Abs. 3 S. 1 TierSchVersV). Grundsätzlich muss die Entscheidung über einen Genehmigungsantrag innerhalb von 40 Arbeitstagen ergehen (§ 32 Abs. 1 S. 1 TierSchVersV). Diese Frist kann wegen Umfang und Schwierigkeit der Prüfung um bis zu 15 Arbeitstage verlängert werden (§ 32 Abs. 1 S. 2 TierSchVersV). Allerdings läuft die 40-Tage-Frist erst dann, wenn der Genehmigungsantrag vollständig vorliegt, d.h. durch Nachforderungen der Behörde kann sich der Fristbeginn auf unbestimmte Zeit verzögern (vgl. § 32 Abs. 3 S. 2 und 3 TierSchVersV). Im Fall einer Anzeige muss die Behörde innerhalb einer 20-Tage-Frist prüfen, ob die für Genehmigungen geltenden Voraussetzungen erfüllt sind, andernfalls muss der Tierversuch untersagt werden (§ 38 S. 1 TierSchVersV, § 8 Abs. 1 S. 2 Nr. 1-8, § 16a Abs. 2 TierSchG).

Für die ethische Bewertung eines Genehmigungsantrags leitet die Behörde jenen an ihre Tierversuchskommission weiter (§ 32 Abs. 4 S. 1 TierSchVersV; vgl. § 15 Abs. 1 S. 2 TierSchG). Diese besteht mehrheitlich aus Wissenschaftlern sowie aus

---

[27] BVerfG, Beschl. v. 20.06.1994 – 1 BvL 12/94 = NVwZ 1994, S. 894 (895); so auch *Hackbarth/Weilert*, Tierschutzrecht, 3. Aufl., 2019, S. 95.
[28] VG Gießen, Urt. v. 13.08.2003 – 10 E 1409/03, Rn. 36 = BeckRS 2003, 14055 = LSK 2004, 430045; vgl. VG Bremen, Urt. v. 28.05.2010 – 5 K 1274/09 = BeckRS 2010, 50715 = DVBl 2010, S. 1045 = NordÖR 2011, S. 135; *Metzger*, in: Erbs/Kohlhaas/Häberle/Ambs (Hrsg.), Strafrechtliche Nebengesetze, Stand: Juli 2020, § 8 TSchG, Rn. 6.
[29] *Hackbarth/Weilert* (o. Fußn. 27), S. 90.
[30] *Hackbarth/Weilert* (o. Fußn. 27), S. 94; z.B. ist das Formular der Regierung Oberbayern unter folgendem Link abrufbar:
https://www.regierung.oberbayern.bayern.de/mam/dokumente/service/formulare/tierversuche/rob_54-002-zz_.docx (zuletzt geprüft am 17.08.2020).

Vertretern der Tierschutzorganisationen (§ 42 Abs. 1, 2 TierSchVersV). Sie hat zumeist sechs Mitglieder.[31] Die Kommission verfasst eine Stellungnahme (§ 32 Abs. 4 S. 1 TierSchVersV). Diese ist für die Behörde nicht bindend, jedoch muss die Behörde das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft über Fälle informieren, in welchen die Kommission Bedenken äußert (§ 43 S. 1 TierSchVersV). Darüber hinaus muss jeder Betrieb mindestens einen Tierschutzbeauftragten bestellen (§ 10 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TierSchG), der Veterinärmediziner ist (§ 5 Abs. 3 S. 1 TierSchVersV) und zu jedem Genehmigungsantrag eine Stellungnahme verfassen muss (§ 5 Abs. 4 S. 2 Nr. 1 TierSchVersV). Die Behörde kann sich diese ggf. vorlegen lassen (§ 5 Abs. 4 S. 2 Nr. 1 TierSchVersV).

Bei wesentlichen Änderungen eines genehmigten Tierversuchs – d.h. wenn sich der Versuchszweck ändert, die Anzahl der Tiere wesentlich erhöht wird oder das Maß der bei diesen verursachten Schmerzen, Leiden und Schäden erhöht wird – ist eine erneute Genehmigung erforderlich (§ 34 Abs. 3 S. 1 TierSchVersV). Bei unwesentlichen Änderungen ist eine Anzeige bei der Behörde ausreichend (vgl. § 34 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 TierSchVersV).

Im Übrigen gelten die Vorschriften des Gentechnikrechts für solche Tierversuche, bei welchen gentechnisch veränderte Tiere eingesetzt oder Tiere z.B. mit GVO behandelt werden (vgl. § 11 Abs. 1 i.V.m. Anhang V GenTSV). Allerdings dienen diese Vorschriften (anders als das Tierschutzrecht) weniger dem ethisch motivierten Tierschutz bzw. dem Tierwohl, als primär dem Schutz von Umwelt und Gesundheit (vgl. § 1 Nr. 1 GenTG).

II. Klinische Prüfung von Gentherapeutika

1. Deutschland

Klinische Prüfungen sind in Deutschland in den §§ 40-42b AMG geregelt. Wie das gesamte Arzneimittelrecht sind diese in erheblichem Maß unionsrechtlich determiniert.[32]

---

[31] *Hackbarth/Weilert* (o. Fußn. 27), S. 140.

[32] §§ 40-42b AMG dienen der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 (ABl. L 188 vom 18.7.2009, S. 14) geändert wurde. Diese Richtlinie wird außer Kraft treten, sobald die VO (EU) Nr. 536/2014 (Verordnung [EU] Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG [ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1], die zuletzt am 17. November 2016 [ABl. L 311 vom 17.11.2016, S. 25] berichtigt wurde) anwendbar ist. Mit der Anwendbarkeit der VO (EU) Nr. 536/2014 werden auch die

In allen drei Phasen gelten die Grundsätze der guten klinischen Praxis (GCP), die von der Europäischen Kommission angenommen werden (§ 40 Abs. 1 S. 1 AMG i.V.m. Art. 1 Abs. 3 RL 2001/20/EG).[33]

Klinische Prüfungen sind genehmigungspflichtig. Das betreffende Verfahren ist dabei zweigeteilt: Zum einen bedarf die klinische Prüfung der Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)[34], zum anderen ist die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich (§ 40 Abs. 1 S. 2 AMG).

Um eine Genehmigung zu erhalten, ist ein entsprechender Antrag zu stellen (§ 42 Abs. 2 S. 1 AMG). Dieser muss von den für die Bewertung benötigten Unterlagen begleitet werden (§ 42 Abs. 2 S. 2 AMG), die in § 7 Abs. 2 und 4 GCP-V[35] aufgelistet sind. Hierzu zählen Angaben zu Gegenstand und Zielen der klinischen Prüfungen (§ 7 Abs. 2 Nr. 9 GCP-V), der Prüfplan (§ 7 Abs. 2 Nr. 3 GCP-V), die Ergebnisse präklinischer Prüfungen (§ 42 Abs. 2 S. 2 AMG) und eine Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) nach Anhang II und III der Freisetzungsrichtlinie (§ 7 Abs. 4 Nr. 3 GCP-V; vgl.

---

§§ 40-42b AMG prinzipiell unanwendbar, da die Verordnung unmittelbar in jedem Mitgliedstaat anwendbar ist (Art. 288 Abs. 2 AEUV) und als lex specialis bzw. im Fall einer Normkollision als lex superior Anwendungsvorrang vor den §§ 40-42b AMG hat. Die VO (EU) Nr. 536/2014 ist zwar am 16. Juni 2014 in Kraft getreten (Art. 99 Abs. 1 VO [EU] Nr. 536/2014 i.V. mit dem Erscheinungsdatum von ABl. L 158 am 27. Mai 2014). Ihre Anwendbarkeit hängt allerdings von einer besonderen Bekanntmachung der Kommission ab, welche erst dann erfolgen wird, wenn sie von der EMA darüber informiert worden sein wird, dass das neue Portal und die neue Datenbank für klinische Prüfungen in der EU betriebsbereit sind (Art. 99 Abs. 2 i.V.m. Art. 82 Abs. 3 VO [EU] Nr. 536/2014). Hierzu muss der EMA ein entsprechender Audit-Bericht vorliegen. Dieses Audit hat sich aus informationstechnischen Gründen erheblich verzögert und soll nun im November 2020 beginnen, als „go-live"-Datum für das Clinical Trials Information System (CTIS) ist Dezember 2021 vorgesehen (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation, zuletzt geprüft am 22.10.2020). Dieses Datum nennt etwa auch *Ginty*, Advanced Therapy Regulation in the UK: what might the future hold post-Brexit?, Cell and Gene Therapy Insights Bd. 6 (2020), S. 1171-1178 (1172).

[33] Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte (ABl. L 91 vom 9.4.2005, S. 13). Vgl. *Renner/Anliker/Sanzenbacher/Schule*, Regulation of Clinical Trials with Advanced Therapy Medicinal Products in Germany, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 87–101 (89).

[34] Das PEI ist die zuständige Bundesoberbehörde für Arzneimittel für neuartige Therapien (§ 77 Abs. 2 AMG).

[35] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist.

auch § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2a AMG), weil und soweit die Prüfpräparate GVO sind, daraus bestehen oder solche enthalten[36].[37] Darüber hinaus ist für das Prüfpräparat eine Herstellungserlaubnis[38] nötig, die ebenfalls vorgelegt werden muss (§ 7 Abs. 4 Nr. 1 lit. d GCP-V). Da für die Erteilung der Herstellungserlaubnis die Einhaltung der guten Herstellungspraxis (GMP) zu belegen ist (§ 3 Abs. 1, 2 AMWHV[39]), impliziert dies, dass Prüfpräparate stets GMP-Qualität haben müssen.

Das PEI bestätigt innerhalb von zehn Tagen den Eingang eines Antrags und prüft diesen auf Vollständigkeit; ggf. setzt es eine 14-tägige Frist zur Ergänzung unvollständiger Unterlagen (§ 9 Abs. 1 AMG). Es entscheidet regelmäßig binnen einer Frist von 90 Tagen, die sich auf 180 Tage verlängert, wenn Sachverständige beigezogen oder Gutachten angefordert werden (§ 42 Abs. 2 S. 8 AMG i.V.m. § 9 Abs. 4 S. 1 GCP-V). Dabei entscheidet das PEI im Benehmen[40] mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), dessen Expertise insbesondere für die Bewertung der Umweltverträglichkeitsprüfung erforderlich ist, soweit das Prüfpräparat ein GVO ist, einen solchen enthält oder daraus besteht (§ 9 Abs. 4 S. 3 GCP-V; vgl.

---

[36] Der Unionsgesetzgeber hat von dieser Voraussetzung im Kontext der COVID-19-Pandemie eine bemerkenswerte, befristete Ausnahme vorgesehen. Danach bedarf es für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Prüfpräparaten, die GVO sind, solche enthalten oder daraus bestehen, keiner UVP oder Präventivkontrolle gemäß der Freisetzungsrichtlinie (RL 2001/18/EG) oder der Systemrichtlinie (RL 2009/41/EG), sofern es nicht um die Herstellung der Präparate, sondern um deren Verpackung, Etikettierung, Lagerung, Transport, Vernichtung, Beseitigung, Verteilung, Abgabe, Verabreichung oder Verwendung geht (Art. 2 Abs. 1 Verordnung [EU] 2020/1043 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Juli 2020 über die Durchführung klinischer Prüfungen mit genetisch veränderte Organismen enthaltenden oder aus solchen bestehenden Humanarzneimitteln zur Behandlung oder Verhütung der Coronavirus-Erkrankung [COVID-19] und deren Abgabe [ABl. L 231 vom 17.7.2020, S. 12]). Diese Ausnahmeregelung ist z.B. für diejenigen COVID-19-Impfstoffe wichtig, die auf der Basis von genetisch veränderten Vektorviren arbeiten. Deren Funktionsweise besteht darin, rekombinante Nukleinsäuren mittels des Virus als Vehikel in Körperzellen des Menschen einzuschleusen, damit dort Virusproteine des SARS-CoV-2 (sog. Antigene) erzeugt werden und darüber die Immunantwort im Körper ausgelöst wird (zu dieser Technologie https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=13577266&cms_pos=2, zuletzt geprüft am 26.10.2020).

[37] Weshalb die Genehmigung des PEI eine gentechnikrechtliche Freisetzungsgenehmigung ersetzt (§ 9 Abs. 4 S. 3 Halbs. 2 GCP-V). Eine solche wäre – eigentlich – jedenfalls dann erforderlich, wenn zum Zweck einer somatischen In-vivo-Gentherapie z.B. gentechnisch veränderte Viren, also GVO, im Wege z.B. der Inhalation verabreicht werden. Die Viren könnten, sobald der Patient die Klinik verlässt, über die Atemwege in die Umwelt gelangen, weshalb ihre Unbedenklichkeit für Mensch und Umwelt vorher geprüft werden muss.

[38] Siehe Kapitel B.III.1.a).

[39] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1080) geändert worden ist.

[40] Eine Entscheidung des PEI „im Benehmen“ mit dem BVL bedeutet, dass dem BVL Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden muss und das PEI diese Stellungnahme bei seiner Entscheidung berücksichtigen muss, wenngleich es mit einer entsprechenden Begründung auch von dieser abweichen darf (vgl. *Weber*, in: Creifelds/Weber/Aichberger [Hrsg.], Rechtswörterbuch, 24. Aufl., 2020, Einvernehmen).

auch §§ 14 Abs. 1 S. 1 Nr. 1, 31 S. 2 GenTG).[41] Die inhaltliche Basis für die Entscheidung über die Genehmigung einer klinischen Prüfung bilden die Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).[42] Besondere Bedeutung hat die Leitlinie zu den vor der ersten klinischen Anwendung von Gentherapeutika erforderlichen nicht-klinischen Studien.[43] Eine weitere Leitlinie zu den qualitativen, nichtklinischen und klinischen Anforderungen an Prüfpräparate für neuartige Therapien in klinischen Studien liegt derzeit formal nur als Entwurf vor.[44]

Ist der Antrag nicht genehmigungsfähig, so übermittelt das PEI dem Antragsteller mit Gründen versehene Einwände. Daraufhin kann dieser seinen Antrag innerhalb von 90 Tagen entsprechend ändern (§ 9 Abs. 2 S. 2 GCP-V). Anschließend entscheidet das PEI erneut binnen 30 Tagen über den Antrag (§ 9 Abs. 2 S. 3 und 5 GCP-V).

---

[41] Hintergrund für die Beachtlichkeit des Gentechnikrechts ist, dass die arzneimittelrechtliche Genehmigung klinischer Prüfungen unionsrechtlich das Gentechnikrecht und danach bestehende Erfordernisse z.B. der Präventivkontrolle (Anzeige, Anmeldung, Genehmigung) insgesamt unberührt lässt (Art. 9 Abs. 7 RL 2001/20/EG). Dementsprechend können Vorgänge wie die Herstellung, der Transport, die Lagerung, die Verpackung, die Etikettierung und die Verabreichung von Prüfpräparaten und die anschließende Überwachung der Prüfungsteilnehmer sowie die Entsorgung von Abfällen, etwa von nicht verwendeten Prüfpräparaten, unter das Gentechnikrecht fallen (Erwägungsgrund 7 VO [EU] 2020/1043). Dabei „unterscheiden sich die nationalen Anforderungen und Verfahren für die Umweltverträglichkeitsprüfung und die schriftliche Zustimmung der zuständigen Behörden für die absichtliche Freisetzung von GVO nach der Richtlinie 2001/18/EG von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat erheblich. Während in einigen Mitgliedstaaten ein einziger Genehmigungsantrag für die Durchführung der klinischen Prüfung und die GVO-Aspekte bei einer einzigen zuständigen Behörde gestellt werden kann, bedarf es in anderen Mitgliedstaaten paralleler Anträge bei verschiedenen zuständigen Behörden. Darüber hinaus wenden einige Mitgliedstaaten die Richtlinie 2001/18/EG an, andere die Richtlinie 2009/41/EG und wieder andere je nach den besonderen Umständen einer klinischen Prüfung entweder die Richtlinie 2009/41/EG oder die Richtlinie 2001/18/EG, sodass sich das anzuwendende nationale Verfahren nicht von vornherein feststellen lässt. Einige Mitgliedstaaten wenden beide Richtlinien gleichzeitig auf verschiedene Vorgänge im Rahmen ein und derselben klinischen Prüfung an. Versuche, den Prozess durch informelle Koordinierung zwischen den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zu straffen, sind erfolglos geblieben. Auch die nationalen Vorschriften für den Inhalt der technischen Akte unterscheiden sich“ (Erwägungsgrund 9 VO [EU] 2020/1043). Die Europäische Kommission hat für jeden Mitgliedstaat „country sheets“ erstellt, die einen (allerdings nur äußerst groben, ersten) Überblick über die nationale gentechnikrechtliche Regulierung klinischer Prüfungen geben: https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo_investiganional_de (zuletzt geprüft am 22.10.2020). Diese Regulierungsdiskrepanz innerhalb der EU ist ein praktisches Hemmnis für die Durchführung multizentrischer Studien in mehreren EU-Mitgliedstaaten. Die neue VO (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen wird daran nichts ändern.

[42] Eine umfassende Liste der für ATMPs relevanten Leitlinien stellt die EMA auf ihrer Internetseite bereit: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products bzw. speziell für Gentherapeutika https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-gene-therapy (zuletzt geprüft am 19.08.2020).

[43] EMA, Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006), 30 May 2008, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-studies-required-first-clinical-use-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf (zuletzt geprüft am 19.08.2020).

[44] EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials – Draft (EMA/CAT/852602/2018), 31 January 2019, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf (zuletzt geprüft am 19.08.2020).

Die zustimmende Bewertung der Ethikkommission muss ebenfalls beantragt werden (§ 42 Abs. 1 S. 1 AMG). Auch hier sind zahlreiche Unterlagen vorzulegen, die in § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V aufgeführt sind. Dazu zählen unter anderem Angaben zu Gegenstand und Zielen der klinischen Prüfungen (§ 7 Abs. 2 Nr. 9 GCP-V), der Prüfplan (§ 7 Abs. 2 Nr. 3 GCP-V), eine Bewertung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung und deren Abwägung mit dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen (§ 7 Abs. 3 Nr. 2 GCP-V) sowie Angaben zur Einwilligung nach Aufklärung (sog. informed consent; § 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V). Die Fristen für die Eingangsbestätigung sowie für die formale und inhaltliche Prüfung des Antrags entsprechen denen im Genehmigungsverfahren beim PEI (§ 42 Abs. 1 AMG, § 8 Abs. 1, 2 und 4 GCP-V).

Bei multizentrischen Prüfungen entscheidet allein die Ethikkommission am Ort des Leiters der klinischen Prüfung, allerdings im Benehmen mit den für die anderen Zentren zuständigen Ethikkommissionen (§ 42 Abs. 1 S. 2 AMG, § 8 Abs. 5 GCP-V). So ist die Beteiligung aller zuständigen Ethikkommissionen sichergestellt, gleichzeitig werden widersprüchliche Entscheidungen vermieden.

2. Frankreich

In Frankreich sind klinische Prüfungen in Art. L1121-1126 des Code de la santé publique (CSP) geregelt. Auch diese Bestimmungen setzen die unionsrechtlichen Vorgaben zu klinischen Prüfungen um, weswegen sich die französische Regulierung nur geringfügig von der deutschen unterscheidet. Insbesondere gelten die Vorschriften der guten klinischen Praxis (GCP) (Art. L1121-3 CSP). Die Durchführung klinischer Prüfungen bedarf sowohl einer behördlichen Genehmigung als auch der zustimmenden Bewertung einer der 39[45] Ethikkommissionen (comités de protection des personnes [CPP]) (Art. L1121-4 UAbs. 1 CSP). Diese Kommissionen werden vom Gesundheitsministerium eingerichtet, bestehen bei den jeweiligen regionalen Gesundheitsbehörden (Agences Régionales de Santé) und sind jeweils für eine der 18 Regionen zuständig (Art. L1123-1 UAbs. 1 CSP).

Die Genehmigung ist bei der Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), einer Regulierungsbehörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums, zu beantragen (Art. L1123-12, R1125-8, L5311-1 Abs. 1

[45] *Jacquet*, Délais de mise en place des essais cliniques: impacts des évolutions règlementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France, Dissertation, 2019, abrufbar unter https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02292720 (zuletzt geprüft am 26.08.2020), S. 36.

CSP). Wie in Deutschland muss der Antrag den Vorgaben der Europäischen Union, namentlich der Kommissionsmitteilung CT 1[46], entsprechen (Art. 1 Arrêté du 22 septembre 2011[47]). So sind unter anderem ein Prüfplan (Abschnitt 2.5 der Kommissionsmitteilung CT 1), die Daten pharmazeutischer und präklinischer Prüfungen (Abschnitt 2.7 der Kommissionsmitteilung CT 1) und die Herstellungserlaubnis[48] (Nr. 63 der Kommissionsmitteilung CT 1) vorzulegen. Die ANSM bestätigt Eingang und Vollständigkeit des Antrags. Sie entscheidet binnen einer Frist von 90 Tagen (Art. R1125-10 UAbs. 1 Nr. 4° CSP), die um weitere 90 Tage verlängert werden kann, wenn die Behörde zusätzliche Informationen einholt (Art. R1125-10 UAbs. 2 CSP).

Das Verfahren, in dem die Zustimmung der Ethikkommission eingeholt wird, beginnt ebenfalls auf Antrag (Art. L1123-6 Abs. 1 UAbs. 1 S. 1 CSP). Dieser muss unter anderem den Prüfplan (Art. 3 Nr. II.1° Arrêté du 2 décembre 2016[49]), eine Begründung der Angemessenheit des Einsatzes personeller, materieller und technischer Ressourcen (Art. 3 Nr. II.9° Arrêté du 2 décembre 2016) sowie Angaben zur Einwilligung nach Aufklärung (informed consent; Art. 3 Nr. II.6° Arrêté du 2 décembre 2016) enthalten. Die Ethikkommission trifft ihre Entscheidung innerhalb einer Frist von 60 Tagen (Art. R1123-23 Abs. 1 UAbs. 4 CSP), die mit der Bestätigung des Eingangs und der Vollständigkeit des Antrags innerhalb von zehn Tagen nach dessen Einreichung beginnt (Art. R1123-23 Abs. 1 UAbs. 2 CSP).

Neben der arzneimittelrechtlichen Genehmigung klinischer Prüfungen müssen bei Arzneimitteln, die aus einem GVO bestehen oder einen solchen enthalten, auch die Vorgaben des Gentechnikrechts eingehalten werden, die im Code de l'environne-

---

[46] Mitteilung der Kommission, Ausführliche Anleitung zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung eines Humanarzneimittels bei den zuständigen Behörden, zur Unterrichtung über signifikante Änderungen und zur Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung („CT 1“) (ABl. C 82 vom 30.3.2010, S. 1).

[47] Arrêté du 22 septembre 2011 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°0231 du 5 octobre 2011 page 16840, texte n° 17), abrufbar unter https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=C6CC70A1B8941BEF81A47CFD50B992AA.tplgfr38s_3?cidTexte=JORFTEXT000024629111&dateTexte=20111005 (zuletzt geprüft am 26.08.2020).

[48] Siehe Kapitel B.III.2.

[49] Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain (JORF n°0284 du 7 décembre 2016, texte n° 23), abrufbar unter https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=C6CC70A1B8941BEF81A47CFD50B992AA.tplgfr38s_3?cidTexte=JORFTEXT000033545400&dateTexte=20161207 (zuletzt geprüft am 26.08.2020).

ment (C. envir.) enthalten sind (vgl. insb. Art. L5150-1 CSP). Zum einen sind bei klinischen Prüfungen die Vorschriften für Arbeiten mit GVO im geschlossenen System zu beachten. Das Genehmigungsverfahren ist dabei zweistufig. Als erstes muss das Arzneimittel in eine der vier Sicherheitsstufen[50] eingruppiert werden (vgl. Art. L532-1, D532-2, D532-3 C. envir.). Hierzu ist ein Antrag beim Forschungsministerium zu stellen. Die eigentliche Einstufung obliegt dabei dem Haut Conseil des Biotechnologies (HCB), einem Expertengremium, das eine wissenschaftlich beratende Funktion auf dem Gebiet der Gentechnik und sonstigen Biotechnologie ausübt (vgl. Art. L531-3 UAbs. 1, Art. R531-7 ff. C. envir.). Der HCB äußert sich binnen 35 Tagen beziehungsweise im Fall der Eingruppierung in Sicherheitsstufe 3 oder 4 binnen 75 Tagen (Art. R532-10 UAbs. 1 und 2 C. envir.). Die Einstufung des Gentherapeutikums entscheidet über die Einschließungsmaßnahmen, und zwar sowohl für die Herstellung des GVO[51] als auch für das Behandlungszimmer[52] und namentlich für den behandelten Patienten (vgl. Art. L532-2 Abs. 1 UAbs. 2 C. envir.). Als zweites muss auf der Grundlage der Stellungnahme des HCB eine einrichtungsbezogene Genehmigung für die mit der klinischen Prüfung befassten Einrichtungen der Krankenversorgung beantragt werden (Art. L532-3 Abs. 1 UAbs. 1, Art. R532-6 C. envir.), die vom Forschungsministerium erteilt wird (Art. R532-5 C. envir.), wenn die Räumlichkeiten den Anforderungen der jeweiligen Sicherheitsstufe entsprechen (Art. L532-3 Abs. 2 UAbs. 1 C. envir.). Sowohl die Einstufung als auch die anlagenbezogene Genehmigung müssen der ANSM im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Genehmigungsantrags vorgelegt werden.[53]

Zum anderen ist eine gentechnikrechtliche Freisetzungsgenehmigung erforderlich, wenn der GVO in die Umwelt gelangen kann (Art. L533-3 C. envir.). Seit dem Jahr

---

[50] Siehe Kapitel B.I.1.

[51] Die als gentechnische Arbeit auch in Deutschland im geschlossenen System stattfinden muss (§§ 3 Nr. 2 lit. a, 8 Abs. 1 S. 1 GenTG; dazu oben unter B.I.1.).

[52] Das in Deutschland nicht den Anforderungen eines geschlossenen Systems genügen, also auch nicht als gentechnische Anlage angezeigt, angemeldet oder genehmigt worden sein muss. Denn zum einen gilt das Gentechnikgesetz „nicht für die Anwendung von gentechnisch veränderten Organismen am Menschen“ (§ 2 Abs. 3 GenTG), zum anderen bewirkt die in der PEI-Genehmigung inkludierte Freisetzungsgenehmigung, dass die Verwendung des GVO enthaltenden oder daraus bestehenden Prüfpräparats keine gentechnische Arbeit mehr darstellt (§ 3 Nr. 2 lit. b GenTG), also auch nicht in einer gentechnischen Anlage stattfinden muss (vgl. § 8 Abs. 1 S. 1 GenTG). Auch der behandelte Patient ist kein GVO (§ 3 Nr. 3 GenTG), weshalb er sich nach seiner Behandlung weder in einer einem geschlossenen System genügenden, gentechnischen Anlage aufhalten muss, noch einer auf ihn als solchen bezogenen Freisetzungsgenehmigung für das Verlassen des Behandlungszimmers bedarf.

[53] *Dubly*, Les médicaments de thérapie génique : étude de la réglementation, des essais cliniques à la mise sur le marché en France, 2017, abrufbar unter https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/ce3fac40-3b1a-4b2d-81d6-543268e55077 (zuletzt geprüft am 07.09.2020), S. 73, 77.

2016 ist auch diese nicht mehr in der arzneimittelrechtlichen Genehmigung klinischer Prüfungen enthalten, sondern muss separat beim Forschungsministerium beantragt werden.[54] Anders als in Deutschland hat die arzneimittelrechtliche Genehmigung in Frankreich also insoweit keine Konzentrationswirkung. Wichtigstes Element des Antrags ist die Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) nach Anhang II und III der Freisetzungsrichtlinie (Art. R533-3 Abs. 1 C. envir.). Das Forschungsministerium bestätigt den Eingang des Antrags (Art. R533-8 UAbs. 1 C. envir.) und prüft diesen auf Vollständigkeit (Art. R533-8 UAbs. 2 C. envir.). Anschließend leitet es ihn an den HCB weiter. Dieser verfasst binnen 60 Tagen eine Stellungnahme zu den Risiken für Umwelt und öffentliche Gesundheit, die von dem Arzneimittel ausgehen (Art. R533-8 UAbs. 3 C. envir.). Das Forschungsministerium entscheidet schließlich im Einvernehmen mit dem Umweltministerium über die Erteilung der Freisetzungsgenehmigung (Art. R533-1 UAbs. 2 C. envir.). Es hat hierzu eine 90-tägige Frist zu wahren, die mit der (vollständigen) Einreichung des Antrags beginnt (Art. R533-11 UAbs. 2 C. envir.).

3. Vereinigtes Königreich

Im Vereinigten Königreich sind klinische Prüfungen in den Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004[55] geregelt. Die Regulierung unterscheidet sich nur geringfügig von der deutschen, ist sie doch zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin unionsrechtlich geprägt[56]. Das Verfahren ist ebenfalls zweigeteilt: Zum einen bedürfen klinische Prüfungen der Genehmigung durch die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), eine Regulierungsbehörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums (§ 12(3)(b)), zum anderen ist die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich (§ 12(3)(a)). Zudem gelten auch im Vereinigten Königreich die Grundsätze der guten klinischen Praxis (GCP) (§ 28(1)).[57]

---

[54] ANSM, Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments – Tome 1, 2018, abrufbar unter https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf (zuletzt geprüft am 06.09.2020), S. 46; vgl. Art. 19 Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (JORF n°0267 du 17 novembre 2016, texte n° 27), abrufbar unter https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033394083/ (zuletzt geprüft am 19.09.2020).

[55] The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, abrufbar unter https://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/pdfs/uksi_20041031_en.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020). – Alle Paragraphenangaben des vorliegenden Kapitels beziehen sich auf diese Verordnung.

[56] Ob und inwieweit das Vereinigte Königreich aus der unionsrechtlichen Harmonisierung nach dem (definitiven) Ende der Übergangsfrist am 31.12.2020 ausscheren wird, ist unklar. Wahrscheinlich werden sich die Grundlagen der Regulierung nicht ändern. Allerdings wird das Vereinigte Königreich wohl versuchen, Möglichkeiten der Flexibilisierung gerade im ATMP-Bereich auszuloten, die unter dem Unionsrecht nicht zulässig wären. Das betrifft etwa die Anwendbarkeit bzw. Anwendung des Gentechnikrechts oder das GMP-Erfordernis. Siehe hierzu die Einschätzung von *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1172 ff.

[57] Diese sind in Anhang 1 der Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 niedergelegt.

Für die Genehmigung durch die MHRA ist ein entsprechender Antrag zu stellen (§ 17(1)). Dieser muss von den in Anhang 3 Teil 2 genannten Unterlagen begleitet werden (§ 17(2)(b)(i)). Hierzu zählen Angaben zu Gegenstand und Zielen der klinischen Prüfungen (Anhang 3 Teil 2 Nr. 9), der Prüfplan (Anhang 3 Teil 2 Nr. 10) und die Ergebnisse pharmazeutischer sowie präklinischer Prüfungen (Anhang 3 Teil 2 Nr. 11(3)).

Die MHRA entscheidet innerhalb von 30 Tagen über den Antrag (§ 19(2)). Hört sie ein Beratungsgremium an, verlängert sich diese Frist auf 90 Tage (§ 19(5), (4), (10)). Ist der Antrag nicht genehmigungsfähig, so teilt sie dem Antragsteller die Gründe für ihre ablehnende Entscheidung mit (§ 19(2)(b)). Dieser kann seinen Antrag innerhalb von 30 Tagen (oder einer von der MHRA bewilligten längeren Frist) entsprechend ändern (§ 19(6)). Über den geänderten Antrag entscheidet die MHRA innerhalb von 90 Tagen oder, wenn ein Beratungsgremium angehört wurde, 180 Tagen vom Eingangsdatum des ursprünglichen Antrags an gerechnet (§ 19(7)).

Auch die zustimmende Bewertung der Ethikkommission ist zu beantragen (§ 14(1)). Dem Antrag sind die in Anhang 3 Teil 1 der Verordnung genannten Unterlagen beizufügen (§ 14(6)(c)). Dazu zählen unter anderem Angaben zu Gegenstand und Zielen der klinischen Prüfungen (Anhang 13 Teil 1 Nr. 1(c)), der Prüfplan (Nr. 3(a)), eine Bewertung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung und deren Abwägung gegen den erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen (Nr. 1(r)) sowie Angaben zur Einwilligung nach Aufklärung (informed consent; Nr. 1(n)). Die Ethikkommission trifft ihre Entscheidung innerhalb von 90 Tagen oder, wenn sie sich entschließt, externen Sachverstand einzuholen, innerhalb von 180 Tagen (§ 15(1), (10)).

Darüber hinaus benötigen die Prüfpräparate eine Herstellungserlaubnis der MHRA (§ 36(1)). Mit dem Antrag sind die in Anhang 6 genannten Unterlagen einzureichen (§ 38(1), (3)). Die MHRA entscheidet binnen 90 Tagen über die Erteilung der Herstellungserlaubnis (§ 39(1)). Inhaltlich ist hierfür die Einhaltung der GMP nach der Richtlinie 2003/94/EG[58] erforderlich (§ 40(1)(a)(ii), § 42(a)).

Im Kontext klinischer Prüfungen, die GVO-Prüfpräparate betreffen, muss schließlich auch das (gegenwärtig noch unionsrechtlich determinierte) Gentechnik-

[58] Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. L 262, 14.10.2003, S. 22).

recht beachtet werden. Aus britischer Sicht kommen hier in der Regel nur die Vorschriften über das geschlossene System (The Genetically Modified Organisms [Contained Use] Regulations 2014)[59] zur Anwendung.[60] Die Regulierungszuständigkeit liegt insoweit bei der Health and Safety Executive (HSE). Entscheidend und genauer kommt es freilich darauf an, ob bzw. inwieweit der gentherapeutisch verwendete GVO nach seiner Anwendung am Patienten bzw. Probanden und dessen Entlassung aus der Klinik in Kontakt mit der Umwelt treten kann. Insoweit geht das Scientific Advisory Committee on Genetic Modification (SACGM) davon aus, dass ein solcher Umweltkontakt z.B. durch „biologisches Containment“[61] ausgeschlossen sein kann. Prinzipiell denkbar ist mithin, dass unter Umständen, wenn z.B. ein solches oder anderes, z.B. physikalisches,[62] Containment nicht gewährleistet werden kann, auch die Vorschriften über die Freisetzung von GVO in die Umwelt (Genetically Modified Organisms [Deliberate Release] Regulations 2002)[63] anzuwenden sind.[64] Zuständige Regulierungsbehörde ist insoweit das Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA).

4. Schweiz

Klinische Prüfungen sind in der Schweiz primär im Heilmittelgesetz (HMG)[65], im Humanforschungsgesetz (HFG)[66] und in der Verordnung über klinische Versuche (KlinV)[67] geregelt. Auf dem Gebiet der Gentherapien findet außerdem das Gentechnikgesetz (GTG)[68] Anwendung. Auf „Klinische Versuche der Gentherapie“[69] und „Klinische Versuche mit gentechnisch veränderten Organismen“[70] finden die für sonstige

[59] UK Statutory Instruments 2014 Nr. 1663.
[60] *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1173 f.
[61] Das z.B. bewirkt, dass sich der GVO in der Umwelt nicht fortpflanzen kann oder außerhalb einer besonderen Umgebung nicht lebensfähig ist.
[62] Etwa mittels okklusiver Bandagen.
[63] UK Statutory Instruments 2002 Nr. 2443. Siehe hierzu die Änderungen durch The Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) (Amendment) (England) Regulations 2019 (UK Statutory Instruments 2019 No. 1252).
[64] Zum Ganzen *SACGM*, The SACGM Compendium of guidance Part 6: Guidance on the use of genetically modified microorganisms in a clinical setting, S. 6 ff.
[65] Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz – HMG) vom 15. Dezember 2000.
[66] Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz – HFG) vom 30. September 2011.
[67] Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche – KlinV) vom 20. September 2013.
[68] Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Gentechnik-Gesetz – GTG) vom 21. März 2003.
[69] Legal definiert als „Versuche, bei denen genetische Information in somatische Zellen eingebracht wird (somatische Gentherapie)“ (Art. 22 Abs. 1 KlinV).
[70] Legal definiert als „Versuche mit Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung vom 10. September 2008 enthalten, insbesondere mit replikationskompetenten Viren“ (Art. 22 Abs. 2 KlinV).

klinische Prüfungen von Arzneimitteln geltenden Vorschriften der KlinV entsprechende Anwendung (Art. 22 Abs. 4 KlinV).

Für die Durchführung klinischer Prüfungen ist eine Bewilligung der zuständigen Ethikkommission erforderlich (Art. 45 Abs. 1 HFG). Dies ist die Ethikkommission des Kantons, in dem die klinische Prüfung stattfindet; bei multizentrischen Prüfungen entscheidet die Ethikkommission am Ort des Projektleiters, die bindende Einschätzungen der anderen beteiligten Ethikkommissionen zu den fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen in deren Gebiet einholt (Art. 47 HFG). Zu beachten ist dabei, dass mehrere Kantone gemeinsame Ethikkommissionen eingerichtet haben, sodass es insgesamt nur sieben Kommissionen gibt.[71]

Die Ethikkommission überprüft die Einhaltung der ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an klinische Prüfungen, welche das Humanforschungsgesetz vorsieht. Hierzu sind ihr die in Anhang 3 Nr. 2 KlinV genannten Unterlagen vorzulegen (Art. 24 Abs. 1 KlinV). Dies sind unter anderem der Prüfplan (Anhang 3 Nr. 2.2 KlinV), Angaben zu Aufklärung und Einwilligung (Anhang 3 Nr. 2.4 KlinV) sowie eine gentechnische Risikobewertung (Anhang 3 Nr. 2.16 i.V.m. Anhang 4 Nr. 4.2 KlinV). Innerhalb von sieben Tagen bestätigt sie den Eingang eines Bewilligungsgesuchs und prüft dieses auf Vollständigkeit (Art. 26 Abs. 1 KlinV). Ihre Entscheidung trifft sie innerhalb von zwei Monaten (Art. 45 Abs. 2 HFG).[72] Auch unabhängig von einem konkreten Antrag beraten die Ethikkommissionen Forscher (insbesondere) zu ethischen Fragen (Art. 51 Abs. 2 HFG).

Daneben ist nach Art. 54 HMG eine Bewilligung durch Swissmedic, das Schweizerische Heilmittelinstitut, erforderlich. Von dieser Pflicht ausgenommen sind lediglich unter bestimmten Voraussetzungen[73] klinische Prüfungen mit bereits in der Schweiz zugelassenen Arzneimitteln (Art. 30 KlinV). Der Antrag muss die in Anhang 4 Nr. 2 und 4 KlinV genannten Unterlagen enthalten (Art. 31 Abs. 1 KlinV). Hierzu zählen der Prüfplan (Anhang 4 Nr. 2.2 KlinV), die Ergebnisse von pharmazeutischen und vorklini-

---

[71] *Schweizer*, Country Report: Switzerland, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Manuskript S. 21.

[72] Vgl. *Marti*, Requirements for Clinical Trials with Gene Therapy and Transplant Products in Switzerland, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 131–145 (132).

[73] Es muss sich um eine klinische Prüfung der Kategorie A i.S.d. Art. 19 Abs. 1 KlinV handeln: Die Anwendung eines in der Schweiz zugelassenen Arzneimittels erfolgt entweder gemäß der Fachinformation oder für eine verwandte Indikation.

schen Prüfungen (Anhang 4 Nr. 2.5 KlinV), ein Nachweis der Einhaltung der GMP (Anhang 4 Nr. 2.6 KlinV)[74] sowie eine gentechnische Risikobewertung (Anhang 4 Nr. 4.2 KlinV). Auch Swissmedic bestätigt innerhalb von sieben Tagen Eingang und Vollständigkeit (Art. 33 Abs. 1 KlinV).

Die Entscheidung trifft das Institut an sich regelmäßig in einer Frist von 30 Tagen, die auf 60 Tage verlängert werden kann (Art. 33 Abs. 2, 3 KlinV). Im Fall klinischer Prüfungen von Gentherapeutika bzw. von Arzneimitteln, die GVO enthalten, verlängert sich die Genehmigungsfrist von vornherein auf 60 Tage (Art. 35 Abs. 5 S. 1 KlinV). Über das reguläre Prüfprogramm hinaus prüft Swissmedic in diesen Fällen, ob Qualität und biologische Sicherheit des Prüfpräparates nicht nur für die Probanden, sondern auch für Mensch und Umwelt gewährleistet sind (Art. 35 Abs. 3 KlinV). Deshalb werden zusätzlich die für die Gentechnikregulierung zuständigen Behörden eingeschaltet (vgl. Art. 35 Abs. 2 KlinV). Dabei handelt es sich um die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), das Bundesamt für Umwelt (BAFU) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG), von deren Zustimmung bzw. Einvernehmen die Genehmigungserteilung durch Swissmedic abhängt (Art. 35 Abs. 4 KlinV).

5. Vereinigte Staaten

Anders als in Europa knüpft die Genehmigung klinischer Prüfungen in den Vereinigten Staaten rechtstechnisch nicht an die Prüfung als solche, d.h. an das Vorhaben, an. Stattdessen erhält das Prüfpräparat für ein konkretes Vorhaben eine Genehmigung als Investigational New Drug (IND),[75] wodurch es vom generellen Verbot des Inverkehrbringens nicht zugelassener Arzneimittel für die klinische Prüfung ausgenommen wird. Aus diesem dogmatischen Ansatz ergeben sich für die Antragsteller jedoch keine praktischen Unterschiede im Vergleich zu Deutschland. Insbesondere prüft die zuständige Food and Drug Administration (FDA) in der Sache (d.h. losgelöst von der rechts-

[74] Der Nachweis der Einhaltung der GMP wird regelmäßig in Form der Herstellungserlaubnis erbracht (Swissmedic [Hrsg.], Anweisung: Clinical Trial Application Dossier, abrufbar unter https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/klv/bw101_10_004e_aaguidelineclinicaltrialapplicationdossier.pdf.download.pdf/bw101_10_004e_aaguidelineclinicaltrialapplicationdossier.pdf [zuletzt geprüft am 02.09.2020], S. 14 ff.). Diese ist nach Art. 5 Abs. 1 HMG jedoch auch erforderlich, wenn sie nicht für die Bewilligung der klinischen Prüfungen vorgelegt werden muss (siehe Kapitel B.III.4.a)).

[75] Anders als im US-amerikanischen Recht, wo die Abkürzung IND für „Investigational New Drug Application“, also den verfahrensrechtlichen Antrag, steht (21 C.F.R. § 312 Subpart B.), wird die Abkürzung IND hier für „Investigational New Drug“ verwendet.

technischen Anknüpfung an das Prüfpräparat), ob die Sicherheit der klinischen Prüfung, also des Vorhabens, für die Probanden angemessen und das Verhältnis von Nutzen und Risiken vertretbar ist.

Für die Bearbeitung von IND-Anträgen ist die FDA zuständig.[76] Diese ist als Regulierungsbehörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums (US Department of Health and Human Services) unter anderem für Lebensmittel, Kosmetika, Nahrungsergänzungsmittel, Human- und Tierarzneimittel sowie Tabakprodukte zuständig.[77] Gentherapeutika werden als „biologic drugs" – oft auch nur kürzer als „biologics" bezeichnet – eingestuft und entsprechend reguliert.[78] Sie fallen in den Aufgabenbereich des Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT), einer Abteilung des Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).[79]

Form und Inhalt von IND-Anträgen sind in 21 C.F.R. § 312.23 festgelegt. Der IND-Antrag umfasst unter anderem das Prüfungsprotokoll (21 C.F.R. § 312.23(a)(6)), die Ergebnisse zur Sicherheit des Arzneimittels aus präklinischen Prüfungen (21 C.F.R. § 312.23(a)(8)) sowie eine Beschreibung von Zusammensetzung, Herstellung und Kontrolle (Chemistry, Manufacturing, and Controls – CMC) des Arzneimittels (21 C.F.R. § 312.23(a)(7)).[80] Die Herstellung wird somit – anders als in Europa, wo eine separate Herstellungserlaubnis benötigt wird – im Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen inzident von der FDA geprüft. Von besonderer Bedeutung ist, dass in klinischen Prüfungen der Phase I die Prüfpräparate in den meisten Fällen nicht dem CGMP[81]-Standard nach 21 C.F.R. §§ 210-211 genügen müssen, sondern lediglich dem Standard des Food, Drug, and Cosmetics Act (FDCA).[82]

---

[76] Zur Zuständigkeit der National Institutes of Health (NIH), wenn es nicht um klinische Prüfungen von INDs, sondern um klinische Versuche am Menschen geht, *Herdegen/Dederer/Girschick*, USA/Erläuterungen, in: Herdegen/Dederer (Hrsg.), Internationales Biotechnologierecht, Stand: Juli 2020, Rn. 257–261.

[77] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky*, United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell Therapies, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 1–29 (2).

[78] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 3; *Sanzo*, Country Report: USA, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Manuskript S. 4.

[79] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 11.

[80] Vgl. FDA, Guidance for Industry: Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (Januar 2020).

[81] Current Good Manufacturing Practice.

[82] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 17; vgl. FDA, Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice for Phase 1 Investigational Drugs (Juli 2008).

Die FDA bestätigt den Eingang von IND-Anträgen.[83] Nach einer dreißigtägigen Prüfungsfrist gilt die IND-Genehmigung als erteilt,[84] wenn nicht die FDA einen „clinical hold“ (21 C.F.R. § 312.42), d.h. eine Einstellungsverfügung, erlässt.[85] Ihre Entscheidung wird dabei von einer Nutzen-Risiko-Abwägung bestimmt. Die Maßstäbe der FDA sind in – nicht rechtsverbindlichen – Richtlinien und Empfehlungen niedergelegt.[86] Grundsätzlich gilt jedoch, dass die Vorgaben von den Eigenschaften des jeweiligen Arzneimittels abhängen. Sie gelten deshalb nicht durchgehend zwingend, sondern erlauben wissenschaftlich begründete Abweichungen im Einzelfall.[87]

Die FDA bietet (potentiellen) Antragstellern zu verschiedenen Zeitpunkten die Möglichkeit eingehender Beratung, unter anderem vor der IND-Antragstellung und nach Abschluss von klinischen Prüfungen der Phase I bzw. Phase II.[88] Insbesondere für „biologics“ besteht das Angebot, sich zu einem noch früheren Zeitpunkt schon wegen der präklinischen Versuche mit dem OTAT eingehend zu beraten, um kostenträchtige und zeitraubende Fehler im Verlauf des Entwicklungsprogramms zu vermeiden (INTERACT[89] Program).[90]

Für Phase-I-Prüfungen von Gentherapeutika sollten wegen des mit ihrer Verabreichung verbundenen Risikos gesunde Probanden grundsätzlich außer Betracht bleiben.[91] Dies hat zur Folge, dass bereits erkrankte Patienten als Probanden heranzuziehen sind. Allerdings ist insoweit wiederum zu beachten, dass die Interpretation jedenfalls bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen oder fortgeschrittener Erkrankung oder bei Patienten ohne sonstige Behandlungsoption erhobener Daten beeinträchtigt sein kann.[92] Außerdem können solche Patienten einer etwaigen Toxizität

---

[83] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 8.
[84] So, nämlich im Sinne einer Genehmigungsfiktion, lässt sich die Regelung insbesondere in 21 C.F.R. § 312.20(b) und § 312.40(b) jedenfalls deuten.
[85] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 9.
[86] Von Bedeutung sind insbesondere FDA, Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products (Januar 2011), FDA, Guidance for Industry: Recommendations for Microbial Vectors used for Gene Therapy (September 2016), FDA, Guidance for Industry: Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up (Januar 2020).
[87] Siehe etwa zu Tierversuchen 21 C.F.R. § 312.23(a)(8): „The kind, duration and scope of animal and other tests required vary with the duration and nature of the proposed clinical investigations.“
[88] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 10; vgl. FDA, Guidance for Industry: Formal Meetings with Sponsors and Applicants (Mai 2009).
[89] Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER Products.
[90] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 17). Siehe zu den Beratungsangeboten der FDA Kapitel E.II.2.
[91] Vgl. FDA, Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products (Juni 2015).
[92] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 18.

des Gentherapeutikums oder Schwierigkeiten seiner Verabreichung weniger Widerstandskraft entgegensetzen als gesunde Probanden.[93]

Klinische Prüfungen mit Kindern kommen nur in Ausnahmefällen in Betracht, wenn für diese ein konkreter und unmittelbarer Nutzen besteht und eine Übertragung der bei Erwachsenen gewonnenen Daten nicht möglich ist. Zu beurteilen, ob dies der Fall ist, obliegt dabei dem zuständigen Institutional Review Board (IRB) (21 C.F.R. § 50.50-53).[94]

Daneben muss grundsätzlich eine langfristige Nachüberwachung der Teilnehmer an klinischen Prüfungen gewährleistet sein, die – in Abhängigkeit vom konkreten Arzneimittel – ein bis fünfzehn Jahre betragen kann.[95]

In den USA gibt es (auf Bundesebene) kein horizontales, d.h. für alle Verwendungen von GVO prinzipiell einheitlich anwendbares Gentechnikrecht. Das schließt aber nicht aus, dass gerade (auch) im Fall von Gentherapien gleichwohl eine Umweltprüfung durchgeführt werden muss. Hintergrund hierfür ist das Nationale Umweltschutzgesetz (National Environmental Policy Act – NEPA) von 1969[96], das alle Bundesbehörden, also auch die FDA, verpflichtet, die Umweltauswirkungen ihrer Maßnahmen abzuschätzen (vgl. 42 U.S.C. § 4332(2) i.V.m. 21 C.F.R. Part 25).[97] Allerdings sind Antragsteller von IND-Anträgen und damit auch von Anträgen auf Genehmigung von Gentherapeutika für Zwecke einer klinischer Prüfung generell nicht verpflichtet, eine Umweltprüfung (Environmental Assessment – EA) vorzulegen. Denn die FDA hat IND-Anträge insgesamt als Kategorie vom EA-Erfordernis ausgenommen (21 C.F.R. § 25.31(e)). Hintergrund hierfür ist die Einschätzung der FDA, dass klinische Prüfungen genau überwacht werden und nur eine begrenzte Personengruppe betreffen.[98] Zumindest theoretisch nicht ausgeschlossen ist freilich, dass die FDA im Fall eines bestimmten Prüfpräparats außergewöhnliche Umstände annimmt und deshalb ausnahmsweise die Vorlage einer EA vom betreffenden Antragsteller verlangt (21 C.F.R. § 25.21).[99]

---

[93] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 19.
[94] Hierzu auch *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 19.
[95] FDA, Guidance for Industry, Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products (Januar 2020).
[96] 42 U.S.C. §§ 4321 ff.
[97] FDA, Guidance for Industry, Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products (März 2015), S. 2.
[98] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 4.
[99] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 4.

Zusätzlich zur Genehmigung durch die FDA bedürfen klinische Prüfungen in den Vereinigten Staaten einer Genehmigung des örtlich zuständigen IRB (21 C.F.R. § 312.23(a)(1)(iv)). IRBs sind in 21 C.F.R. § 56 geregelt. Sie bestehen auf örtlicher Ebene, in der Regel bei den konkreten Forschungseinrichtungen, und müssen bei der FDA registriert werden (21 C.F.R. § 56.106). Seit 2018 ist für multizentrische klinische Prüfungen nur noch ein einziges IRB zuständig, nachdem bis dahin mehrere örtliche IRBs involviert waren, deren Stellungnahmen ebenso uneinheitlich waren wie deren Anforderungen an die Unterlagen für Aufklärung und Einwilligung der Patienten.[100] Die IRBs achten insbesondere auf Fragen, welche die Gewinnung, Aufklärung, Einwilligung und den Schutz der Probanden betreffen. Ferner nehmen sie eine auf die Probanden bezogene Nutzen-Risiko-Abwägung vor. Allgemeine gesellschaftspolitische Risiken, die mit den angestrebten Forschungserkenntnissen verbunden sind, entziehen sich der Bewertung durch die IRBs.[101]

6. Japan

In Japan sind klinische Prüfungen durch den Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act (PMD Act) geregelt. Sie unterliegen der Aufsicht der Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte, einer Behörde im Geschäftsbereich des Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Soziales.[102] Für Gentherapeutika ist die Abteilung für Zell- und Gewebeprodukte zuständig.[103]

Verfahrensvorschriften sowie inhaltliche Maßstäbe sind in den Gesetzen über das Gesundheitswesen und über die ärztliche Berufsausübung festgelegt. Daneben gibt es zahlreiche Richtlinien zu klinischen Studien, die spezifisch für die jeweiligen Medikamente sind. Grundsätzlich gilt der japanische GCP-Standard.[104] Dieser umfasst auch die Bewertung der klinischen Prüfung durch eine lokale Ethikkommission.[105] Die

---

[100] *Alta Charo*, Legal Issues Related to Human Germline Genome Editing in the United States, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 439–455 (453-454).
[101] Zu diesen Aufgaben der IRBs *Alta Charo* (o. Fußn. 100), S. 454.
[102] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato*, Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 147–162 (151).
[103] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 151.
[104] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 153.
[105] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin*, Study on the regulation of advanced therapies in selected jurisdictions, 2016, S. 88.

verwendeten Arzneimittel müssen lediglich der guten Herstellungspraxis für Prüfpräparate genügen, die geringere Anforderungen als die Vorschriften zur guten Herstellungspraxis für Gen-, Zell- und Gewebeprodukte (GCTP) stellt.[106]

Anders als in den übrigen untersuchten Ländern bedürfen klinische Prüfungen in Japan grundsätzlich keiner Genehmigung; es handelt sich um ein reines Notifikationsverfahren. Der Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte müssen die Daten geplanter klinischer Prüfungen vorgelegt werden, darunter das Prüfungsprotokoll, Informationen über die Forscher sowie über Aufklärung und Einwilligung der Prüfungsteilnehmer.[107] 30 Tage nach der Notifikation darf die klinische Prüfung – vorbehaltlich entgegenlautender behördlicher Anordnungen – begonnen werden.

Darüber hinaus wird empfohlen, einen möglichst frühzeitigen Beratungstermin bei der Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte wahrzunehmen. Dieses Angebot ist zwar kostenpflichtig, doch wird die Gebühr unter anderem für Wissenschaftler und kleine Unternehmen erheblich reduziert. In einem solchen Termin werden insbesondere Fragen der Qualität, der nicht-klinischen Sicherheit und des Prüfungsprotokolls erörtert.[108]

7. Republik Korea

In Korea sind klinische Studien zu Gentherapien nur genehmigungsfähig, wenn sie auf die Heilung von AIDS, Tumoren, einer Erbkrankheit oder einer anderen lebensbedrohlichen oder schweren Krankheit gerichtet sind oder wenn keine bzw. keine gleichwertige Therapie existiert (Art. 47 Abs. 1 Bioethikgesetz[109]). Zudem dürfen sie nur in Kliniken durchgeführt werden, die vom Gesundheitsministerium als Regenerative High-Tech-Kliniken zertifiziert wurden, wozu bestimmte Anforderungen an Räumlichkeiten, Geräte und Personal zu erfüllen sind.[110]

Klinische Prüfungen bedürfen einer Genehmigung des Ministeriums für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit. Die wissenschaftliche und ethische Bewertung des

---

[106] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 92.
[107] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 154, dort auch zum Folgenden.
[108] *Okura/Matsuyama*, Country Report: Japan, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Manuskript S. 15 f.
[109] Gesetz über die Bioethik und Biosicherheit (engl. „Bioethics and Safety Act“) vom 29. Januar 2004, das zuletzt am 23. April 2019 geändert wurde. In englischer Sprache ist die Version vom 12. Dezember 2017 abrufbar unter http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=199534&urlMode=engLsInfoR&viewCls=engLsInfoR#0000 (zuletzt geprüft am 02.09.2020).
[110] *Shin*, Country Report: Korea, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Manuskript S. 14; Art. 10 Biopharmazeutikagesetz.

jeweiligen Forschungsplans obliegt dabei der Prüfungskommission für High-Tech-Medikamente, zu welchen Gentherapeutika zählen. Sie entscheidet auch über die Notwendigkeit etwaiger Nachverfolgungsmaßnahmen.[111] Diese Prüfungskommission wurde im Jahr 2019 geschaffen und besteht aus maximal 20 Ärzten, Forschern, Ethikern und Vertretern der Patientenorganisationen, die vom Gesundheitsministerium im Benehmen mit dem Ministerium für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit ernannt werden.[112]

Darüber hinaus soll das Gesundheitsministerium eine Aufsichtsbehörde für High-Tech-Medikamente einrichten, was jedoch noch nicht erfolgt ist.[113]

Von Interesse ist, dass das koreanische Biopharmazeutikagesetz klinische Studien für Gentherapeutika risikobezogen in drei Klassen A, B und C einteilt. Zur Klasse A und B gehören sehr gefährliche bzw. gefährliche klinische Studien, zur Klasse C die sonstigen, also weniger gefährlichen klinischen Studien.[114] Bedeutung hat diese Klassifizierung für die Frage, ob die Klinik für regenerative Medizin, in welcher die klinische Studie durchgeführt werden soll, die hierfür benötigten Zellen selbst herstellen oder gewinnen darf (so im Fall von Klasse-C-Studien) oder ob sie die Zellen von einer besonderen Einrichtung beziehen muss (so im Fall von Klasse-A- bzw. Klasse-B-Studien).[115] Solche besonderen Einrichtungen zur Behandlung von Zellen für regenerative Medizin müssen auf der Grundlage des Biopharmazeutikagesetzes errichtet worden sein.[116]

8. China

Auch in China ist das Verfahren zur Durchführung klinischer Prüfungen zweigeteilt. Es besteht aus einer Notifikation gegenüber der zuständigen Behörde und der Zustimmung einer Ethikkommission. Geregelt ist es vorwiegend im Arzneimittelgesetz und den dazugehörigen Umsetzungsverordnungen.[117]

---

[111] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 15; Art. 12-14 Biopharmazeutikagesetz.
[112] *Gi-taek*, Industry welcomes legislation of advanced regenerative bio act, 2019, abrufbar unter http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7099 (zuletzt geprüft am 23.08.2020).
[113] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 17.
[114] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 15; Art. 2 Nr. 3 Biopharmazeutikagesetz.
[115] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 15; Art. 10 Abs. 3 Biopharmazeutikagesetz.
[116] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 15; Art. 2 Nr. 3 Biopharmazeutikagesetz.
[117] Vgl. *Ngai/Yao*, Clinical Trials Handbook: China, 2019, abrufbar unter https://www.bakermckenzie.com/-/media/files/insight/publications/2019/healthcare/ap/dsc125067_clinical-trials-handbook--china.pdf?la=en (zuletzt geprüft am 24.08.2020), S. 1; eine umfassende Auflistung der anwendbaren Rechtsvorschriften findet sich bei *Wang/Wang/Cai*, An overview of development in gene therapeutics in China. Gene Ther 2020, S. 338–348 (345).

Für die Regulierung klinischer Prüfungen (sowie für die Marktzulassung von Arzneimitteln) ist seit 2018 die (zentrale) chinesische Arzneimittelbehörde, welche der Staatsbehörde für Marktregulierung untersteht, zuständig.[118] Wie in Japan handelt es sich seit 2018 um ein Notifikationsverfahren. Am Anfang steht regelmäßig das Ersuchen um ein Vorgespräch mit der Arzneimittelbehörde, die zur Vorbereitung einen Antragsentwurf erhält. Anschließend kann der Antrag eingereicht werden.[119] Er muss unter anderem den Prüfplan, eine vollständige Risikobewertung sowie Daten aus pharmakologischen und präklinischen Studien enthalten.[120] Die Arzneimittelbehörde bestätigt innerhalb von fünf Tagen Eingang und Vollständigkeit des Antrags. Nach 60 Arbeitstagen kann – vorbehaltlich einer behördlichen Untersagungsverfügung – mit der Durchführung der klinischen Prüfung begonnen werden.[121] Aufgrund zahlreicher Ausnahmen kann sich der Prozess faktisch dennoch über ein bis zwei Jahre erstrecken.[122]

Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission ist ebenfalls zu beantragen. Dabei müssen dieser unter anderem das Prüfungsprotokoll sowie Informationen zu Aufklärung und Einwilligung vorgelegt werden. Die laufende klinische Prüfung wird von der Ethikkommission regelmäßig kontrolliert.[123]

Bei der klinischen Prüfung sind die Vorschriften der guten klinischen Praxis (GCP) einzuhalten.[124] Zudem müssen Prüfpräparate – jedenfalls wenn sie Stammzellen enthalten – der GMP entsprechen.[125] Hierfür ist eine separate Herstellungserlaubnis der Arzneimittelbehörde erforderlich, die – im Vergleich zum europäischen System umgekehrt – erst auf der Grundlage der Genehmigung der klinischen Studie und nur zu diesem Zweck erteilt wird.[126]

---

[118] *Ngai/Yao* (o. Fußn. 117), S. 3.
[119] *Ngai/Yao* (o. Fußn. 117), S. 4.
[120] *Ngai/Yao* (o. Fußn. 117), S. 2.
[121] *Ngai/Yao* (o. Fußn. 117), S. 4.
[122] *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, ClinRegs: China, 2020, abrufbar unter https://clinregs.niaid.nih.gov/country/china (zuletzt geprüft am 24.08.2020).
[123] Vgl. *Ngai/Yao* (o. Fußn. 117), S. 5.
[124] *Jiang*, The Regulation of Genome Editing Technologies and New Methods of Germline Interventions in China, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 83–97 (86 f.); für China ist der GCP-Standard in den Verwaltungsverordnungen über pharmazeutische klinische Prüfungen (2003) normiert (vgl. *Ngai/Yao* [o. Fußn. 117], S. 1).
[125] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 91.
[126] *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (o. Fußn. 122).

III. Marktzulassung von Gentherapeutika

1. Deutschland

Die Marktzulassung von Gentherapeutika ist europaweit harmonisiert.[127] Der europäische Gesetzgeber hat sich dabei für ein zweigeteiltes Modell entschieden, bei dem die Mitgliedstaaten die Arzneimittelherstellung überwachen, die eigentliche, produktbezogene Zulassung des Arzneimittels aber zentral durch die Europäische Kommission erfolgt.[128]

a) Herstellungserlaubnis

Die Herstellung von Gentherapeutika in Deutschland ist nach § 13 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG genehmigungspflichtig (vgl. auch § 13 Abs. 2a S. 1 AMG).[129] Dies gilt ebenso für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.[130] Die Ausnahme für die ärztliche Eigenherstellung findet auf Gentherapeutika keine Anwendung (§ 13 Abs. 2b S. 2 Nr. 1 AMG).

Materiell wichtigste Voraussetzung für die Erteilung der Herstellungsgenehmigung ist die Einhaltung der GMP[131] (§ 3 Abs. 1, 2 AMWHV). Daneben werden Sach-

---

[127] Eine zentrale Rolle spielt die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019 (ABl. L 198 vom 25.7.2019, S. 241) geändert wurde. Diese wird flankiert von der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Unionsverfahren 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), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert wurde, und der 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), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019 (ABl. L 198 vom 25.7.2019, S. 241) geändert wurde, der sog. ATMP-Verordnung.

[128] Die Parallele zum föderalen System der Bundesrepublik auf dem Gebiet der klinischen Prüfungen ist dabei unverkennbar. Dort wird die produktbezogene Zulassung vom PEI als Bundesoberbehörde erteilt, während die Herstellung von Landesbehörden genehmigt und überwacht wird.

[129] Zwar gilt dies nur, wenn die Herstellung gewerbs- oder berufsmäßig erfolgt, doch ist dies fast ausnahmslos der Fall, da Gentherapeutika in der Praxis kaum ohne die erforderliche Absicht der Einnahmeerzielung hergestellt werden (zu den Definitionen vgl. *Kügel*, in: Kügel/Müller/Hofmann [Hrsg.], Arzneimittelgesetz, 2. Aufl., 2016, § 13 Rn. 21).

[130] Dies zeigen § 13 Abs. 1a Nr. 4, Abs. 2 Nr. 1 und 2, Abs. 2a S. 2 Nr. 2 AMG, die als Ausnahmevorschriften die grundsätzliche Anwendbarkeit voraussetzen.

[131] Die GMP wird für die Herstellung von Arzneimitteln in Art. 46 lit. f RL 2001/83/EG angeordnet. Sie wird durch Grundsätze und Leitlinien der Europäischen Kommission festgelegt (Art. 47 RL 2001/83/EG). Auf diese Ermächtigung gestützt, hat die Kommission die Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22) erlassen.

kunde und Zuverlässigkeit des Personals sowie die Eignung der Räumlichkeiten überprüft (§ 14 Abs. 1 AMG). Der Antrag auf Erteilung der Herstellungserlaubnis ist bei den von den Ländern bestimmten Behörden[132] zu stellen (§ 13 Abs. 4 S. 1 AMG), die innerhalb von drei Monaten über den Antrag entscheiden müssen (§ 17 Abs. 1 AMG). Diese Entscheidung wird im Benehmen[133] mit dem PEI getroffen (§ 13 Abs. 4 S. 2 i.V.m. § 77 Abs. 2 AMG).

b) Produktzulassung

(1) Regelverfahren

Grundsätzlich werden Arzneimittel in der Europäischen Union von den Mitgliedstaaten zugelassen (Art. 6 Abs. 1 UAbs. 1 RL 2001/83/EG; dezentrales Verfahren). Dabei kann die Zulassung zunächst in einem Mitgliedstaat beantragt und von jenem (nur für sein Staatsgebiet) erteilt werden (vgl. Art. 28 Abs. 2 S. 1 RL 2001/83/EG; 1. Variante). Der Inhaber der Zulassung kann jene anschließend in von ihm ausgewählten, weiteren Mitgliedstaaten anerkennen lassen (vgl. Art. 28 Abs. 2 RL 2001/83/EG; 2. Variante). Der Antragsteller kann aber auch sogleich die Zulassung in mehreren, von ihm ausgewählten Mitgliedstaaten beantragen, wobei sich der Antragsteller einen der Mitgliedstaaten als den federführenden „Referenzmitgliedstaat“ aussucht (Art. 28 Abs. 1 und 3 RL 2001/83/EG; 3. Variante).

Hiervon abweichend dürfen Gentherapeutika nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von der Europäischen Kommission erhalten haben (Art. 6 Abs. 1 UAbs. 1 RL 2001/83/EG, Art. 3 Abs. 1 i.V.m. Anhang I Nr. 1a VO [EG] Nr. 726/2004; zentralisiertes Verfahren). Die Zulassung ist bei der EMA zu beantragen (Art. 4 Abs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). Dabei sind umfangreiche Unterlagen vorzulegen, die in Art. 8 Abs. 3, Art. 10, 10a, 10b, 11, Anhang I RL 2001/83/EG aufgelistet sind (Art. 6 Abs. 1 S. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). Hierzu zählen unter anderem die Ergebnisse von pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen

---

[132] In Bayern sind dies beispielsweise die Regierung von Oberbayern für die drei südlichen Bezirke und die Regierung von Oberfranken für die vier nördlichen Bezirke (§ 2 Abs. 1 ZustVAMÜB – Arzneimittelüberwachungszuständigkeitsverordnung vom 8. September 2013 [GVBl. S. 586, BayRS 2121-2-1-1-G], die zuletzt durch § 17b Abs. 3 der Verordnung vom 1. August 2017 [GVBl. S. 402] geändert worden ist); in Baden-Württemberg ist das Regierungspräsidium Tübingen zuständig (§ 1 Abs. 2 Nr. 1 lit. a Pharm/MPZustV – Verordnung des Sozialministeriums, des Wirtschaftsministeriums und des Ministeriums für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz über Zuständigkeiten nach dem Arzneimittelgesetz, dem Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens, dem Transfusionsgesetz, dem Medizinproduktegesetz, dem Gesetz über das Apothekenwesen und dem Betäubungsmittelgesetz).

[133] Also nicht im (weitergehenden) „Einvernehmen“ mit dem PEI, d.h. die Erteilung der Herstellungserlaubnis ist nicht von einer konstitutiven Zustimmung des PEI abhängig. Siehe auch oben in Fn. 40.

Prüfungen (Art. 8 Abs. 3 lit. i RL 2001/83/EG), die Herstellungserlaubnis (Art. 8 Abs. 3 lit. k RL 2001/83/EG) und eine Bewertung der möglichen Umweltrisiken (Art. 8 Abs. 3 lit. ca RL 2001/83/EG). Zusätzlich ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) nach Anhang II, III und IV der Freisetzungsrichtlinie durchzuführen und, soweit erforderlich, eine Kopie der Freisetzungsgenehmigung gemäß der Freisetzungsrichtlinie beizufügen (Art. 6 Abs. 2 lit. a-c VO [EG] Nr. 726/2004), weil und soweit das Gentherapeutikum GVO enthält oder aus solchen besteht.[134]

Innerhalb von 210 Tagen erarbeitet der bei der EMA angesiedelte Ausschuss für neuartige Therapien (CAT)[135] einen Entwurf des Gutachtens, welches die Entscheidung über den Zulassungsantrag vorbereitet (Art. 23 lit. a VO [EG] Nr. 1394/2007). Das Gutachten als solches wird vom gleichfalls zur EMA gehörenden Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)[136] erstattet (Art. 5 Abs. 2 S. 1, Art. 6 Abs. 3 UAbs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). Die Frist wird unterbrochen, wenn der CHMP den Antragsteller auffordert, die vorgelegten Unterlagen zu vervollständigen (Art. 7 lit. c VO [EG] Nr. 726/2004).

Ist das Gutachten ablehnend, so wird der Antragsteller informiert und kann binnen 15 Tagen um Überprüfung des Gutachtens bitten. Dieses Ersuchen muss der Antragsteller binnen 60 Tagen nach Erhalt des Gutachtens begründen (Art. 9 Abs. 2 UAbs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). In diesem Fall wird das Gutachten innerhalb von 60 Tagen überprüft (Art. 9 Abs. 2 UAbs. 2 VO [EG] Nr. 726/2004).

Innerhalb von 15 Tagen nach seiner endgültigen Verabschiedung wird das Gutachten von der EMA an die Europäische Kommission gesandt (Art. 9 Abs. 3 VO [EG] Nr. 726/2004). Diese erarbeitet binnen 15 Tagen einen Entwurf ihrer Entscheidung (Art. 10 Abs. 1 UAbs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004), der auch vom Gutachten der EMA abweichen kann (Art. 10 Abs. 1 UAbs. 4 VO [EG] Nr. 726/2004). Erheben die Mitgliedstaaten keine Einwände, so trifft die Europäische Kommission ihre Entscheidung innerhalb weiterer 15 Tage (Art. 10 Abs. 2, Art. 87 Abs. 3 VO [EG] Nr. 726/2004 i.V.m. Art. 5 Abs. 2, Art. 13 Abs. 1 lit. b VO [EU] Nr. 182/2011[137]). Die Mitgliedstaaten werden

---

[134] Das Erfordernis, die Kopie der ggf. erforderlichen Freisetzungsgenehmigung vorzulegen, gilt aufgrund einer bemerkenswerten, befristeten Ausnahme im Kontext der COVID-19-Pandemie nicht für Humanarzneimittel unter Einschluss von Gentherapeutika, die GVO sind, solche enthalten oder daraus bestehen (Art. 2 Abs. 3 Verordnung [EU] 2020/1043).

[135] Committee for Advanced Therapies.

[136] Committee for Medicinal Products for Human Use.

[137] Verordnung (EU) Nr. 182/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Februar 2011 zur Festlegung der allgemeinen Regeln und Grundsätze, nach denen die Mitgliedstaaten die Wahrnehmung der Durchführungsbefugnisse durch die Kommission kontrollieren (ABl. L 55 vom 28.2.2011, S. 13).

dabei im Wege des sog. „Komitologieverfahrens“ über den bei der Europäischen Kommission bestehenden Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel in die Entscheidung einbezogen (vgl. Art. 10 Abs. 2, Art. 87 Abs. 1 und 3 VO [EG] Nr. 726/2004 i.V.m. Art. 5, 10, 11 und 13 Abs. 1 lit. b und e VO [EU] Nr. 182/2011). Jener setzt sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammen.[138] Lehnt der Ständige Ausschuss den Kommissionsentwurf dagegen ab, hängt der Ausgang des Zulassungsverfahrens vom weiteren Verhalten des Ständigen Ausschusses und ggf. des Berufungsausschusses[139] ab (vgl. im Einzelnen Art. 5 Abs. 3 und Art. 6 VO [EU] Nr. 182/2011).

Inhaltlicher Maßstab für die Entscheidung über die Zulassung ist der Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Gentherapeutikums (Art. 1 Abs. 1 UAbs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). Durch nicht rechtsverbindliche Leitlinien der EMA wird dieser näher ausgestaltet.[140] Besondere Bedeutung hat die Leitlinie zu Qualität, nicht klinischen und klinischen Aspekten bei Gentherapeutika.[141]

Erteilt die Europäische Kommission die Zulassung, so gilt diese zunächst befristet auf fünf Jahre (Art. 14 Abs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). Anschließend kann sie auf der Basis einer Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Art. 14 Abs. 2 VO [EG] Nr. 726/2004) – regelmäßig ohne zeitliche Begrenzung – verlängert werden (Art. 14 Abs. 3 VO [EG] Nr. 726/2004).

(2) Besondere Verfahren und Programme

Neben dem Regelverfahren bestehen verschiedene besondere Zulassungsverfahren und -programme. So kann für Arzneimittel, welche für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse sind, ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (accelerated assessment) beantragt werden (Art. 14 Abs. 9 UAbs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004). In diesem Fall verkürzt

---

[138] Vgl. Art 5 Abs. 1 der Geschäftsordnung des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel, abrufbar unter https://ec.europa.eu/transparency/regcomitology/OpenSaveDoc.cfm?dc_id=11509&doc_type=application/pdf&com_code=C02500 (zuletzt geprüft am 09.09.2020).

[139] Der im Vergleich zu den von den Mitgliedstaaten in den Ständigen Ausschuss entsandten Vertretern aus mitgliedstaatlichen Vertretern höheren Rangs besteht. Vgl. https://ec.europa.eu/transparency/regcomitology/index.cfm?do=implementing.home&CLX=de#5 (zuletzt geprüft am 02.09.2020).

[140] Eine umfassende Liste der für ATMPs relevanten Leitlinien stellt die EMA auf ihrer Internetseite bereit: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products bzw. speziell für Gentherapeutika https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-gene-therapy (zuletzt geprüft am 19.08.2020).

[141] EMA, Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, 22. März 2018 (EMA/CAT/80183/2014), abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf (zuletzt geprüft am 19.08.2020).

sich die für die EMA geltende Bewertungsfrist von 210 Tagen auf 150 Tage (Art. 14 Abs. 9 UAbs. 2 VO [EG] Nr. 726/2004).

Gleichfalls einer Verfahrensbeschleunigung dient die Möglichkeit eines „rolling review“. Hierunter versteht man eine fortlaufende Bewertung aller für die Zulassung eines Arzneimittels relevanten Daten zum jeweiligen Zeitpunkt ihres Bekanntwerdens, d.h. noch vor der formalen Einreichung des vollständigen Antrags auf Zulassung.[142] In der Europäischen Union ist dieses Verfahren nicht kodifiziert, sondern wird von der EMA *ad hoc* in Situationen eines öffentlichen Gesundheitsnotstands, namentlich während einer Pandemie, angewandt.[143] Üblicherweise – in Abhängigkeit vom jeweiligen Umfang – werden die einzelnen Datensätze binnen zweier Wochen bewertet.[144] Wenn der CHMP zu der Auffassung gelangt, dass die Datengrundlage für einen Zulassungsantrag ausreicht, hat der Arzneimittelentwickler diesen zu stellen.[145]

Nach Art. 14-a VO (EG) Nr. 726/2004 besteht ferner die Möglichkeit einer bedingten Zulassung eines Arzneimittels auf unvollständiger Datengrundlage. Das Arzneimittel muss der Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten dienen, für die kein gleichwertiges Medikament in der Europäischen Union zugelassen ist (Art. 14-a Abs. 1 S. 1, Abs. 2 VO [EG] Nr. 726/2004). Voraussetzung für die bedingte Zulassung ist, dass der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des betreffenden Arzneimittels das Risiko des Verzichts auf eine vollständige Datengrundlage überwiegt (Art. 14-a Abs. 1 S. 1, Abs. 3 VO [EG] Nr. 726/2004). Außer in (nicht näher definierten) Krisensituationen sind zumindest vollständige pharmazeutische und präklinische Daten erforderlich (e contrario Art. 14-a Abs. 1 S. 2 VO [EG] Nr. 726/2004). Die bedingte Zulassung ist

---

[142] *EMA*, EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf (zuletzt geprüft am 10.09.2020), S. 3.

[143] *EMA* (o. Fußn. 142), S. 3. – Das „rolling review“-Verfahren kam unter anderem während der Influenza-Pandemie 2009 sowie der Ebola-Epidemie 2014 zum Einsatz (*EMA*, EMA ready to start assessment of Ebola vaccines and treatments as soon as data are made available, 2014, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-ready-start-assessment-ebola-vaccines-treatments-soon-data-are-made-available_en.pdf [zuletzt geprüft am 10.09.2020], S. 2). Der am 3. Juli 2020 erteilten bedingten Zulassung für das Medikament Veklury (remdesivir) zur Behandlung von COVID-19 (*EMA*, Veklury [*remdesivir*], 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/veklury-epar-medicine-overview_en.pdf [zuletzt geprüft am 10.09.2020], S. 2) ist ebenfalls ein „rolling review“-Verfahren vorausgegangen (*EMA*, EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19, 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19_en.pdf [zuletzt geprüft am 10.09.2020], S. 1).

[144] *EMA* (o. Fußn. 142), S. 4.

[145] *EMA* (o. Fußn. 142), S. 4.

ein Jahr gültig. Anschließend kann sie verlängert werden (Art. 14-a Abs. 7 VO [EG] Nr. 726/2004). Der Antragsteller muss sich um die Gewinnung vollständiger (klinischer) Daten bemühen (Art. 14-a Abs. 5 VO [EG] Nr. 726/2004). Gelingt ihm das, kann er eine Regelzulassung beantragen (Art. 14-a Abs. 8 VO [EG] Nr. 726/2004).

Daneben hat die EMA (gestützt auf Art. 57 Abs. 1 UAbs. 2 lit. n VO [EG] Nr. 726/2004) mit dem PRIME[146]-Programm[147] ein Beratungsangebot geschaffen, das Arzneimitteln offen steht, die einen großen therapeutischen Fortschritt gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen erwarten lassen oder der Behandlung von Patienten dienen, die aktuell keine Behandlungsoptionen haben.[148] Im PRIME-Programm wird der Berichterstatter im CHMP frühzeitig bestimmt. Neben der Organisation einer Auftaktsitzung leistet dieser während des gesamten Entwicklungsprozesses des Arzneimittels wissenschaftliche Beratung und bestätigt gegebenenfalls das Vorliegen der Voraussetzungen für eine Entscheidung im beschleunigten Verfahren („accelerated assessment“) nach Art. 14 Abs. 9 VO (EG) Nr. 726/2004.[149]

2. Frankreich

Frankreich ist Teil der Europäischen Union. Somit gelten auch für Frankreich die Vorschriften über die produktbezogene Zulassung im zentralisierten Verfahren durch die Europäische Kommission.[150]

Einrichtungen, in welchen Gentherapeutika hergestellt werden, benötigen eine Betriebserlaubnis (autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique). Diese richtet sich allgemein nach Art. L5124-3 CSP. Für Gentherapeutika kann auch eine Erlaubnis nach Art. L4211-9-1 CSP beantragt werden. Für beide Verfahren ist die ANSM zuständig, die innerhalb von 90 Tagen über den Antrag zu entscheiden hat (Art. R5124-9 UAbs. 1 CSP bzw. Art. R4211-36 CSP). In beiden Fällen ist die Einhaltung der GMP erforderlich (Art. L5121-5 UAbs. 1 CSP bzw. Art. R4211-37 UAbs. 2 Nr. 2°).

---

[146] Priority Medicines.
[147] Das als im Prinzip mit den „Breakthrough Therapy Designation“- und „Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation“-Programmen der US-amerikanischen FDA (dazu unten B.III.5.b) vergleichbar angesehen wird (etwa von *Ginty* [o. Fußn. 32], S. 1176).
[148] EMA, Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (EMA/191104/2015), 7. Mai 2018, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020), S. 4.
[149] Vgl. EMA (o. Fußn. 148), S. 6–8.
[150] Siehe Kapitel B.III.1.b)(1).

3. Vereinigtes Königreich

Innerhalb der Europäischen Union werden Gentherapeutika zentral durch die Europäische Kommission zugelassen.[151] Das zentrale EU-Zulassungsverfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004 gilt infolge des sog. „Brexits“ formal nur noch bis zum Auslaufen der Übergangsperiode am 31.12.2020.

Die Herstellung von Gentherapeutika im Vereinigten Königreich ist genehmigungspflichtig (§ 17(1)(a) Human Medicines Regulations 2012[152]). Hierzu muss ein entsprechender Antrag gestellt werden, welcher die in Anhang 3 genannten Unterlagen enthält (§ 21(1)). Über diesen entscheidet die MHRA innerhalb von 90 Tagen (§ 23(2)). Materiell ist vor allem die Einhaltung der GMP nach der Richtlinie 2003/94/EG erforderlich (§ 37(2)).

4. Schweiz

Für die Marktzulassung hat die Schweiz wie die Europäische Union ein zweigliedriges Verfahren gewählt, bei der zur produktbezogenen Zulassung eine separate Herstellungserlaubnis hinzutritt.

a) Herstellungserlaubnis

Die Herstellung von Arzneimitteln bedarf nach Art. 5 Abs. 1 HMG einer Bewilligung (Erlaubnis) durch Swissmedic. Wichtigste inhaltliche Anforderung ist die Einhaltung der GMP (Art. 7 Abs. 1 HMG). Diese ist in Anhang I und II AMBV[153] näher definiert (Art. 4 Abs. 2 AMBV). Daneben werden Sachkunde und Zuverlässigkeit des Personals sowie Eignung der Räumlichkeiten überprüft (Art. 6 HMG, Art. 3, 6 AMBV).

b) Produktzulassung

(1) Regelverfahren

Für das Inverkehrbringen eines Gentherapeutikums ist eine Zulassung durch Swissmedic erforderlich (Art. 9 HMG). Das Verfahren ist in der Arzneimittelverordnung[154] geregelt. Es beginnt mit der Einreichung des Antrags. Dieser muss von den in Art. 11 und 14a HMG genannten Unterlagen begleitet werden (Art. 3 VAM). Dazu zählen unter

---

[151] Siehe Kapitel B.III.1.b)(1).
[152] The Human Medicines Regulations 2012, abrufbar unter https://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/contents (zuletzt geprüft am 24.08.2020). – Alle Paragraphenangaben des vorliegenden Kapitels beziehen sich auf diese Verordnung.
[153] Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung – AMBV) vom 14. November 2018.
[154] Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung – VAM) vom 21. September 2018.

anderem die Ergebnisse pharmakologischer, präklinischer und klinischer Prüfungen (Art. 11 Abs. 2 lit. a Nr. 2 HMG) und eine Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) nach Anhang II, III und IV der EU-Freisetzungsrichtlinie (Art. 6 Abs. 1 VAM i.V.m. Art. 28 Abs. 2 lit. a, d FrSV[155]). Zudem muss der Antragsteller über eine Herstellungserlaubnis verfügen (Art. 10 Abs. 1 lit. b HMG).

Inhaltlicher Maßstab ist die Konformität des Arzneimittels mit Heilmittelgesetz und Freisetzungsverordnung (Art. 9 Abs. 1 VAM). Konkret sind Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen (Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG). Diese Anforderungen sind in der Arzneimittel-Zulassungsverordnung[156] konkretisiert.

Die Bearbeitungsfristen orientieren sich an denen der Zulassung durch die Europäische Kommission im zentralisierten Verfahren.[157] Zunächst prüft Swissmedic binnen 30 Tagen, ob die Unterlagen vollständig sind, und setzt dem Antragsteller hierzu gegebenenfalls eine Nachfrist von 60 Tagen (vgl. Art. 3 Abs. 4 VAM).[158] Die inhaltliche Beurteilung geschieht in einer Frist von 210 Tagen. Diese Frist ruht, wenn Swissmedic dem Antragsteller Fragen stellt oder ihn auffordert, binnen 90 Tagen zusätzliche Unterlagen nachzureichen (vgl. Art. 8 Abs. 2 VAM). Kommt Swissmedic bei der Bewertung des Antrags nicht zu einem ausschließlich positiven Ergebnis, erlässt sie einen Vorbescheid (vgl. Art. 8 Abs. 1 VAM), zu dem der Antragsteller in einer Frist von 60 Tagen Stellung beziehen kann. Die Antwort überprüft Swissmedic binnen 90 Tagen. Somit kann das Zulassungsverfahren insgesamt bis zu 540 Tage in Anspruch nehmen.

Erteilt Swissmedic die Zulassung, so ist diese zunächst für fünf Jahre gültig (Art. 16 Abs. 2 HMG). Wenn die Zulassungsvoraussetzungen weiterhin vorliegen, kann diese erneuert werden (Art. 16b Abs. 1 HMG). In diesem Fall gilt sie regelmäßig unbefristet (Art. 16b Abs. 2 HMG).

(2) Besondere Verfahren und Programme

Ähnlich wie die EU sieht auch die Schweiz besondere Zulassungsverfahren und -programme vor. So kann ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für Arzneimittel beantragt werden, welche der Prävention oder Therapie von schweren, zur Invalidität

---

[155] Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung – FrSV) vom 10. September 2008.
[156] Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung – AMZV) vom 9. November 2001.
[157] *Schweizer* (o. Fußn. 71), S. 30.
[158] Swissmedic: Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche HMV4, 2019, abrufbar unter https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/zulassung/zl_hmv_iv/zl000_00_014d_wlfristenzulassungsgesuche.pdf.download.pdf/zl000_00_014d_wlfristenzulassungsgesuch.pdf (zuletzt geprüft am 21.09.2020), S. 10 – dort auch zu den weiteren Fristenangaben.

führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten dienen, für die keine gleichwertige Behandlung verfügbar ist, und welche einen hohen therapeutischen Nutzen erwarten lassen (Art. 7 VAM). In diesem Fall verkürzt sich die Frist für die formale Prüfung des Antrags auf 5 Tage. Die inhaltliche Beurteilung geschieht binnen 115 Tagen. Die Stellungnahme zum Vorbescheid kann 20 Tage in Anspruch nehmen.[159] Insgesamt verkürzt sich der Zeitraum, der Swissmedic im Zulassungsverfahren zur Verfügung steht, somit von 330 Tagen um über die Hälfte auf 140 Tage. Die Fristen, die dem Antragsteller zur Vervollständigung seines Antrags, zur Nachreichung von Unterlagen und zur Stellungnahme zum Vorbescheid gesetzt werden, verkürzen sich hingegen nicht.[160]

Ferner besteht auch in der Schweiz nach Art. 9a HMG die Möglichkeit einer bedingten Zulassung eines Arzneimittels auf unvollständiger Datengrundlage. Wie bei der bedingten Zulassung nach Art. 14-a VO (EG) Nr. 726/2004 in der Europäischen Union muss das Arzneimittel der Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten dienen (Art. 18 lit. a VAZV[161]), für die in der Schweiz kein gleichwertiges Medikament verfügbar ist (Art. 18 lit. b VAZV). Voraussetzung ist, dass von der Anwendung ein großer therapeutischer Nutzen zu erwarten ist (Art. 18 lit. c VAZV) und ein Abwarten der Gewinnung einer vollständigen Datengrundlage für die ordentliche Zulassung irreversible Schäden oder schwere Leiden der Patienten zur Folge hätte (Art. 18 lit. e VAZV). Für die bedingte Zulassung muss ein Antrag bei Swissmedic gestellt werden (Art. 9a Abs. 1 HMG), dem unter anderem die Ergebnisse pharmazeutischer und präklinischer Prüfungen (Art. 19 Abs. 1 lit. b VAZV) sowie bereits durchgeführter klinischer Prüfungen (Art. 19 Abs. 1 lit. c VAZV) beizufügen sind. Swissmedic wendet bei der Bearbeitung eines solchen Antrags die Fristen des beschleunigten Zulassungsverfahrens an.[162] Die bedingte Zulassung ist für maximal zwei Jahre gültig (Art. 21 Abs. 1 VAZV). Während dieser Zeit muss sich der Antragsteller um die Gewinnung einer vollständigen Datengrundlage bemühen (Art. 21 Abs. 1 VAZV). Gelingt ihm das, so kann er eine Regelzulassung beantragen (Art. 21a Abs. 2 VAZV).

---

[159] Swissmedic (o. Fußn. 158), S. 10.
[160] Swissmedic (o. Fußn. 158), S. 10.
[161] Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) vom 22. Juni 2006.
[162] Swissmedic (o. Fußn. 158). S. 10.

5. Vereinigte Staaten

a) Regelverfahren

Grundsätzlich benötigen Arzneimittel eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die New Drug Approval (21 C.F.R. § 355(a)). Ausgenommen sind sog. „biological products“ bzw. „biologics“ (21 C.F.R. § 310.4(a)), für die es freilich auch ein Zulassungsverfahren, aber eben ein spezifisches gibt. Hierfür muss bei der FDA ein entsprechender Antrag – bezeichnet als „biologics license application“ (BLA) – gestellt werden (42 U.S.C. § 262). Beide Verfahren weisen jedoch zahlreiche Ähnlichkeiten auf.[163] Darüber hinaus gelten subsidiär die allgemeinen arzneimittelrechtlichen Vorschriften auch für biological products (42 U.S.C. § 262(j)).

Gentherapeutika werden von der FDA als biological products eingestuft und entsprechend reguliert. Unter „biologics” versteht man „a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings“ (42 U.S.C. § 262(i)). Somit ist für ihr Inverkehrbringen eine „biologics license“ erforderlich.

Dies wäre lediglich dann nicht der Fall, wenn es sich bei Gentherapeutika um „human cells, tissues, or cellular or tissue-based products“ (HCT/Ps)[164] handelte, auf die ausschließlich § 361 Public Health Service Act (PHS Act) Anwendung findet (21 C.F.R. § 1271.10(a)). Um sich als HCT/Ps zu qualifizieren, dürfen die Zellen oder Gewebe unter anderem nur geringfügig verändert worden sein (21 C.F.R. § 1271.10(a)(1)), d.h. die relevanten biologischen Eigenschaften der Zellen dürfen nicht verändert worden sein (21 C.F.R. § 1271.3(f)(2)). Daran fehlt es regelmäßig bei zellbasierten Gentherapeutika. Denn das Ziel der Genomeditierung von Zellen, die im Rahmen einer somatischen Ex-vivo-Gentherapie (re-)implantiert oder sonst verabreicht werden sollen, besteht gerade darin, eine spezifische Änderung ihrer biologischen Eigenschaften herbeizuführen, auf welcher die therapeutische Wirkung beruht. Somit verbleibt es für Gentherapeutika bei der Anwendung der Vorschriften zur biologics license application.

---

[163] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 9.
[164] Zur Definition vgl. 21 C.F.R. § 1271.3(d).

Inhaltlich nimmt die FDA eine Bewertung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels auf der Basis der Ergebnisse pharmazeutischer, vorklinischer und klinischer Prüfungen vor.[165] Die konkreten Anforderungen können jedoch nicht standardisiert werden, sondern ergeben sich aus den Eigenschaften des jeweiligen Gentherapeutikums.[166]

Außerdem gilt auch für BLA-Anträge im Ausgangspunkt, dass der Antragsteller eine Umweltprüfung (EA) vorlegen muss. Als Kategorie vom EA-Erfordernis ausgenommen sind nur solche Gentherapeutika, welche Substanzen enthalten, die natürlicherweise in der Umwelt vorkommen („occur naturally in the environment"; 21 C.F.R. § 25.31(c)). Das gilt nach Auffassung der FDA bei den meisten Gentherapeutika gerade nicht, weil und soweit sie funktionale, für ein Protein codierende Sequenzen einer fremden Art enthalten.[167] Anders verhält es sich aber bei zellbasierten Gentherapien am Menschen, bei welchen gentechnisch veränderte menschliche Zellen verwendet werden, weil jene in der Umwelt nicht lebensfähig sind und zu natürlicherweise vorkommenden Substanzen abgebaut werden.[168] Aus demselben Grund bedarf die BLA keiner vorherigen EA, wenn die gentherapeutische Substanz aufgrund eines entsprechenden Herstellungsschritts abgetötet oder inaktiviert worden ist.[169] Im Kontext der Genomeditierung besonders wichtig sein dürfte eine weitere Ausnahme vom EA-Erfordernis, welche dann greift, wenn sich die verwendeten Substanzen nur durch abschwächende Punktmutationen oder Deletionen vom entsprechenden Wildtyp unterscheiden. Denn solche Mutationen können sich eben auch von Natur aus bei jeder Reproduktion bzw. Fortpflanzung ereignen.[170]

b) Besondere Verfahren und Programme

Von besonderer Bedeutung für die Marktzulassung von Gentherapeutika in den Vereinigten Staaten sind fünf Programme, mit welchen die FDA die Entwicklung innovativer Arzneimittel fördert.[171] Diese sind eng miteinander verwandt, und zwar sowohl im

---

[165] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 9.
[166] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 11.
[167] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 5.
[168] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 7.
[169] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 7.
[170] FDA, Guidance for Industry (o. Fußn. 97), S. 6 f.
[171] Vgl. *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 23; vgl. hierzu FDA, Guidance for Industry: Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics (Mai 2014) und FDA, Guidance for Industry, Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (Februar 2019).

Hinblick auf die Voraussetzungen als auch auf die Folgen. Sie ermöglichen Zulassungen auf der Grundlage begrenzter bzw. alternativer sog. Endpunkte[172] oder von weniger Daten.[173] Gleichsam kompensiert werden die insofern abgesenkten Zulassungsstandards durch gründliche Kontrolle und Unterstützung der FDA.[174] Die Spezialprogramme kommen gerade bei Gentherapeutika zum Tragen. Denn jene Arzneimittel dienen jedenfalls gegenwärtig in der Regel der Behandlung schwerer, oft unheilbarer und zugleich seltener genetischer Erkrankungen.[175] Insbesondere das „Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation"-Programm ist spezifisch auf die Ex-vivo-Gentherapie zugeschnitten. Allerdings hat die FDA auch schon Arzneimitteln den unter den Spezialprogrammen gewährten Sonderstatus wieder entzogen, wenn sich im weiteren Verlauf der Produktentwicklung herausstellte, dass das Arzneimittel die Voraussetzungen des betreffenden Programms nicht mehr erfüllte.[176]

Das „Fast Track Designation"-Programm (21 U.S.C. § 356(b)) kann gewählt werden, wenn das Arzneimittel der Behandlung einer schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankung[177] dient oder sich auf einen bislang nicht gedeckten Bedarf richtet und ein durch nichtklinische, klinische oder andere Daten nachgewiesenes Potential hat, einen ungedeckten medizinischen Bedarf zu erfüllen (21 U.S.C. § 356(b)(1)). Es eröffnet die Möglichkeit zahlreicher Beratungsgespräche mit den zuständigen Mitarbeitern der FDA sowie eines „rolling review", d.h. einer laufenden Bewertung sukzessive eingehender Daten vor formaler, vollständiger Antragstellung.[178]

Das „Breakthrough Therapy Designation"-Programm (21 U.S.C. § 356(a)) ist für Arzneimittel offen, welche der Behandlung einer schweren oder lebensbedrohlichen Krankheit dienen und bei denen vorläufige klinische Daten vorliegen, die darauf hindeuten, dass das Arzneimittel gegenüber bestehenden Therapien eine wesentliche Verbesserung an mindestens einem klinisch bedeutsamen Endpunkt darstellen kann (21 U.S.C. § 356(a)(1)). Im Zentrum des Programms steht eine intensive Beratung durch die FDA, um die Produktentwicklung zu beschleunigen (21 U.S.C.

---

[172] „Endpunkt" einer klinischen Prüfung ist der durch bestimmte Kriterien bestimmte Prüfungsmaßstab, mit welchem der therapeutische Erfolg gemessen wird (siehe *Boston Consulting Group/vfa bio*, Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2020, 2020, S. 48). Im Fall der gentherapeutischen Behandlung einer bestimmten Netzhauterkrankung wurde z.B. „die Veränderung der Sehkraft nach zwei Jahren anhand der Zahl an Buchstaben" als Endpunkt bestimmt (a.a.O., S. 42).
[173] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 22.
[174] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 22.
[175] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 22.
[176] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 24, vgl. 21 U.S.C. § 356(c)(3).
[177] Vgl. die Definition in 21 C.F.R. § 312.300(b).
[178] FDA, Guidance for Industry, Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (Februar 2019), S. 4.

§ 356(a)(3)(B)). Hierzu kann die FDA Vorschläge zu alternativen Prüfungen unterbreiten (vgl. 21 U.S.C. § 356(a)(3)(B)(ii)). Darüber hinaus stehen auch Arzneimitteln im „Breakthrough Therapy Designation"-Programm alle Vorzüge des „Fast Track Designation"-Programms, insbesondere das „rolling review"-Verfahren, offen.[179]

Das „Accelerated Approval"-Programm (21 U.S.C. § 356(c)) setzt voraus, dass das Arzneimittel der Behandlung einer schweren oder lebensbedrohlichen Krankheit dient oder sich auf einen bislang nicht gedeckten medizinischen Bedarf richtet, gegenüber bestehenden Therapien eine wesentliche Verbesserung darstellt und sein Nutzen an einem einigermaßen vorhersagbaren intermediären Endpunkt oder Surrogatendpunkt[180] gezeigt werden kann (21 U.S.C. § 356(c)(1)(A), (B)). Bei der Bewertung einer BLA werden die Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zwar nicht gesenkt, doch wird der Nachweis ihrer Einhaltung durch Verwendung von Surrogatendpunkten und von intermediären Endpunkten erleichtert. Im Gegenzug müssen jedoch nach dem Inverkehrbringen weitere klinische Prüfungen zur Bestätigung der antizipierten Effekte durchgeführt werden (21 U.S.C. § 356(c)(2)(A)).

Das „Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation"-Programm (21 U.S.C. § 356(g)) wurde 2016 durch § 3033 des 21st Century Cures Act eingeführt.[181] Es setzt ein Arzneimittel voraus, welches die Definition der „regenerative medicine therapy"[182] erfüllt (21 U.S.C. § 356(g)(2)(A)), der Behandlung einer schweren Erkrankung dient (21 U.S.C. § 356(g)(2)(B)) und nachgewiesenes Potential hat, einen ungedeckten medizinischen Bedarf zu erfüllen (21 U.S.C. § 356(g)(2)(C)). Dieses spezielle Programm bietet alle Vorzüge des „Breakthrough Therapy Designation"-Programms (21 U.S.C. § 356(g)(5)) und des „Fast Track Designation"-Programms.[183] Ebenso ist eine Zulassung im „Accelerated Approval"-Programm (21 U.S.C. § 356(g)(5), (6)(B)) möglich.

Im „Priority Review Designation"-Programm verkürzt sich die Frist, innerhalb derer die FDA über den BLA entscheidet, von zehn auf sechs Monate.[184] Es steht Arzneimitteln offen, welche der Behandlung einer schweren Krankheit dienen und im

---

[179] FDA (o. Fußn. 178), S. 5.
[180] Gemeint sind damit Marker, anhand derer sich ein klinischer Nutzen zwar nicht direkt ablesen, aber immerhin, jedenfalls mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, vorhersagen lässt. Vgl. etwa 21 U.S.C. § 357(e)(9).
[181] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 10.
[182] Die Definition (vgl. 21 U.S.C. § 356(g)(8)) umfasst Zell- und Gewebeprodukte und damit auch solche der somatischen Ex-vivo-Gentherapie.
[183] FDA (o. Fußn. 178), S. 6.
[184] FDA (o. Fußn. 178), S. 9.

Fall ihrer Zulassung eine erhebliche Verbesserung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Behandlung bieten.[185] Die „Priority Review Designation“ kommt für Gentherapeutika in Betracht, welche in das „Fast Track Designation“-, „Breakthrough Therapy Designation“- oder „Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation“-Programm aufgenommen worden sind.[186]

6. Japan

Die japanische Regulierung beruht (wie die der EU, der Schweiz und des Vereinigten Königreichs) auf zwei Präventivkontrollen: einer Herstellungserlaubnis und einer Produktzulassung.

a) Herstellungserlaubnis

Zum einen ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich, welche die Einhaltung der Vorschriften zur guten Herstellungspraxis für Gen-, Zell- und Gewebeprodukte (GCTP) bestätigt. Hierzu führt die Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte alle zwei Jahre Inspektionen der Produktionsstätten durch.[187]

b) Produktzulassung

(1) Regelverfahren

Die Marktzulassung muss bei der Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte beantragt werden. Diese bewertet das Arzneimittel im Hinblick auf seine Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit.[188]

(2) Besondere Verfahren und Programme

Für Zell- und Gentherapeutika – die als regenerative Arzneimittel bezeichnet werden – existiert die Möglichkeit einer bedingten Zulassung bereits nach klinischen Prüfungen der Phase II (Art. 23-26 PMD Act). Diese ergeht bedingt und befristet; als Datengrundlage können auch Surrogatendpunkte herangezogen werden.[189] Typische Bedingungen, unter welchen die Zulassung erteilt wird, sind beispielsweise eine Beschränkung der Anwendung des Gen- oder Zelltherapeutikums auf Ärzte mit ent-

---

[185] FDA (o. Fußn. 178), S. 9.
[186] FDA (o. Fußn. 178), S. 9.
[187] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 92.
[188] *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 14.
[189] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 88; vgl. *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 13.

sprechender Spezialisierung und die Erhebung umfangreicher Nachverfolgungsdaten.[190] Regelmäßig ist die Zulassung auf sieben Jahre befristet. Nach diesem Zeitraum muss eine ordentliche Zulassung auf vollständiger Datengrundlage (inklusive klinischer Prüfungen der Phase III) beantragt werden.[191]

7. Republik Korea

a) Herstellungserlaubnis

Mit dem am 28. August 2020 in Kraft getretenen Biopharmazeutikagesetz[192] folgt Korea – wie die EU, die Schweiz und das Vereinigte Königreich sowie Japan – einem zweigliedrigen Regulierungsmodell, bei dem sowohl eine Marktzulassung als auch eine separate Herstellungserlaubnis erforderlich sind. Beide Genehmigungen werden allerdings von derselben, zentralen Behörde, dem Ministerium für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit, ausgestellt.

b) Produktzulassung

(1) Regelverfahren

Der produktbezogene Marktzulassungsantrag muss von Unterlagen begleitet werden, welche die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels belegen.[193]

(2) Besondere Verfahren und Programme

Auf Antrag kann das Ministerium für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit für bestimmte Arzneimittel ein beschleunigtes Zulassungsverfahren festsetzen. Voraussetzung ist, dass es sich um ein High-Tech-Medikament handelt, welches der Heilung

[190] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 89.
[191] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 89.
[192] Gesetz über die Sicherheit und Förderung neuartiger regenerativer Medizin und neuartiger Biopharmazeutika vom 27. August 2019. Derzeit ist noch keine englische Übersetzung dieses Gesetzes verfügbar.
[193] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 17; Art. 23 Abs. 2 Biopharmazeutikagesetzes.

einer lebensbedrohlichen oder schweren Krankheit, für die keine alternativen Therapeutika existieren, der Heilung einer seltenen Krankheit[194] oder der Heilung einer Infektionskrankheit[195] dient. In diesem Fall verkürzt sich die Prüfungsfrist auf 60 Tage.[196]

Darüber hinaus hat das Biopharmazeutikagesetz für diese Gruppen von High-Tech-Medikamenten die Möglichkeit geschaffen, eine bedingte Zulassung auf der Basis klinischer Daten der Phase II zu erlangen. Im Zeitraum, für den die bedingte Zulassung befristet ist, sind Daten der Phase III zu erheben, auf deren Grundlage das Arzneimittel endgültig zugelassen werden kann.[197]

Außerdem besteht – ähnlich wie in der Europäischen Union und den Vereinigten Staaten – die Möglichkeit, bereits während der Durchführung klinischer Prüfungen fortlaufend einzelne Datenbestände vorab, bevor ein formaler, vollständiger Zulassungsantrag gestellt wird, zur Bewertung vorzulegen (rolling review).[198]

8. China

Eine systematische Regulierung der humanen Gentechnik existiert in China nicht.[199] Es finden die allgemeinen Vorschriften Anwendung. Dies sind insbesondere das 2019 revidierte Arzneimittelgesetz und die 2020 überarbeitete Zulassungsverordnung.[200]

a) Herstellungserlaubnis

Wie in der Europäischen Union, aber auch in der Schweiz und im Vereinigten Königreich sowie in Japan und Korea, ist die Regulierung zweigliedrig: Neben der Marktzulassung ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich, die von den Arzneimittelbehörden

---

[194] Vgl. das Gesetz zur Behandlung seltener Krankheiten (engl. Rare Disease Management Act) vom 29. Dezember 2015, das zuletzt am 30. April 2019 geändert wurde. In englischer Sprache ist die Version vom 29. Dezember 2015 abrufbar unter http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=178255&urlMode=engLsInfoR&viewCls=engLsInfoR#0000.

[195] Vgl. das Gesetz zur Kontrolle und Prävention von Infektionskrankheiten (engl. Infectious Disease Control and Prevention Act) vom 28. Februar 1957, das zuletzt am 31. Dezember 2018 geändert wurde. In englischer Sprache ist die Version vom 2. Dezember 2016 abrufbar unter http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=188080&urlMode=engLsInfoR&viewCls=engLsInfoR#0000.

[196] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 18; Art. 36 Biopharmazeutikagesetz.

[197] Vgl. *Kim*, South Korea to fast track new drug approval, clinical stem cell therapy research, 2019, abrufbar unter https://www.bioworld.com/articles/345540-south-korea-to-fast-track-new-drug-approval-clinical-stem-cell-therapy-research (zuletzt geprüft am 23.08.2020).

[198] Vgl. *Moon-hee*, National Assembly Set to Pass Bill on Advanced Biopharmaceuticals, 2019, abrufbar unter http://www.businesskorea.co.kr/news/articleView.html?idxno=30583 (zuletzt geprüft am 23.08.2020).

[199] *Wang/Wang/Cai* (o. Fußn. 117), S. 345.

[200] *Covington & Burling LLP*, China Promulgates Revised Drug Registration Regulation, 2020, abrufbar unter https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2020/04/china-promulgates-revised-drug-registration-regulation.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020), S. 1.

der Provinzen ausgestellt wird. Diese wird nicht einrichtungsbezogen, sondern personenbezogen ausgestellt.[201] Mit der Herstellungserlaubnis wird die Einhaltung der Vorschriften über die GMP bestätigt.[202]

b) Produktzulassung

(1) Regelverfahren

Die Marktzulassung selbst ist seit dem Jahr 2019 ähnlich wie in den anderen untersuchten Ländern ausgestaltet.[203] Sie wird von der (zentralen) Arzneimittelbehörde erteilt, wenn das Arzneimittel den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit genügt.

(2) Besondere Verfahren und Programme

Für die Marktzulassung sind insbesondere drei Programme von Bedeutung.

Im „Breakthrough"-Programm besteht Zugang zu umfangreicher und detaillierter Beratung durch die Produktentwicklungsabteilung der Arzneimittelbehörde. Voraussetzung ist, dass es sich um ein Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung einer lebensbedrohlichen oder schweren Erkrankung handelt, für das es keine gleichwertige therapeutische Alternative gibt.[204]

Ferner existiert die Möglichkeit einer bedingten Zulassung. In Betracht kommt diese für Arzneimittel zur Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten, wenn es keine gleichwertige therapeutische Alternative gibt, für Arzneimittel, welche für die öffentliche Gesundheit dringend benötigt werden, und für Impfstoffe, die mit Blick auf einen öffentlichen Gesundheitsnotstand dringend benötigt werden. In den ersten beiden Fällen müssen klinische Daten der ersten beiden Phasen Wirksamkeit und potentiellen klinischen Nutzen (vorläufig) belegen, in letzterem Fall wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen. Die Arzneimittelbehörde entscheidet über die Dauer der Befristung (nach deren Ablauf eine reguläre Zulassung auf vollständiger Datengrundlage zu beantragen ist) und über mit der Zulassung verbundene Bedingungen.[205]

---

[201] *Covington & Burling LLP* (o. Fußn. 200), S. 1.
[202] *Covington & Burling LLP*, China Adopts Revised Drug Administration Law, 2019, abrufbar unter https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2019/09/china-adopts-revised-drug-administration-law.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020), S. 3.
[203] Vgl. *Shin*, China's MAH System and Bringing New Drugs to Market, 2019, abrufbar unter https://pharmaboardroom.com/articles/chinas-mah-system-and-bringing-new-drugs-to-market/ (zuletzt geprüft am 24.08.2020).
[204] Vgl. *Covington & Burling LLP* (o. Fußn. 200), S. 4.
[205] Vgl. *Covington & Burling LLP* (o. Fußn. 200), S. 4.

Ein beschleunigtes Zulassungsverfahren kommt für Arzneimittel in Betracht, bei welchen Lieferengpässe bestehen, für neue Arzneimittel zur Prävention und Behandlung schwerer Infektionskrankheiten oder seltener Krankheiten, für pädiatrische Arzneimittel und für dringend benötigte neue Impfstoffe. Bei Arzneimitteln des „Breakthrough"-Programms und solchen, die eine bedingte Zulassung erhalten haben, wird es standardmäßig angewandt.[206]

IV. Therapeutische Verwendung von Gentherapeutika ohne Marktzulassung

1. Deutschland

Da die Marktzulassung von Gentherapeutika europaweit harmonisiert ist, sind auch Ausnahmen hierzu bereits im europäischen Recht angelegt. Dies sind die Krankenhausausnahme (hospital exemption – Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG), die Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (special needs exemption – Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG) und die Ausnahme für Härtefälle (compassionate use – Art. 83 Abs. 1 VO [EG] Nr. 2004/726). Hiervon zu unterscheiden ist die ärztliche Eigenherstellung von Gentherapeutika, bei welcher der behandelnde Arzt sämtliche Arbeitsschritte selbst vollzieht: Diese ist vom Unionsrecht nicht erfasst und kann daher von den Mitgliedstaaten frei geregelt werden.

In allen Fällen geht es darum, dass Arzneimittel, insbesondere auch Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) und damit Gentherapeutika, an ganz bestimmte, individuelle Patienten (so im Fall der hospital exemption und der special needs exemption) oder bestimmte, begrenzte Patientengruppen (so im Fall von compassionate use) abgegeben werden (können) sollen, ohne dass das Regelverfahren oder ein besonderes Verfahren oder Programm der produktbezogenen, allgemeinen Marktzulassung zuvor durchlaufen worden sein muss.

a) Krankenhausausnahme (hospital exemption)

Die Krankenhausausnahme ist in Deutschland in § 4b AMG geregelt. Sie gilt ausschließlich für ATMPs, d.h. unter anderem für Gentherapeutika (§ 4 Abs. 9 AMG), sofern sie drei Voraussetzungen erfüllen: Erstens müssen sie als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben (§ 4b Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG),

[206] Vgl. *Covington & Burling LLP* (o. Fußn. 200), S. 4 f.

zweitens nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt (§ 4b Abs. 1 S. 1 Nr. 2 AMG) und drittens in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden (§ 4b Abs. 1 S. 1 Nr. 3 AMG). Sowohl Herstellung als auch Anwendung müssen in Deutschland erfolgen (§ 4b Abs. 1 S. 1 AMG).

Ein nach der deutschen Regelungssystematik wesentliches Kriterium ist hierbei die nicht routinemäßige Herstellung. Denn diesen Begriff, welcher dem Unionsrecht entstammt, interpretiert der deutsche Gesetzgeber in § 4b Abs. 2 AMG mit Hilfe zweier Regelbeispiele. Erkennbar hat er sich dabei von der Annahme leiten lassen, dass die Krankenhausausnahme die Verwendung von Arzneimitteln erlauben soll, die aufgrund fehlender Datengrundlage (noch) keine Marktzulassung erhalten können. Die fehlende Datengrundlage kann dabei entweder vorübergehender Natur sein (§ 4b Abs. 2 Nr. 2 AMG), wenn es sich um Neuentwicklungen handelt, oder dauerhafter Natur (§ 4b Abs. 2 Nr. 1 AMG), wenn aufgrund des geringen Umfangs der Herstellung und Anwendung auch in Zukunft die Erhebung ausreichender klinischer Daten für die Zulassung nicht zu erwarten ist.

Gentherapeutika, welche unter die Krankenhausausnahme fallen, bedürfen der Genehmigung des PEI (§ 4b Abs. 3 S. 1, § 77 Abs. 2 AMG). Der Antrag muss von den Angaben und Unterlagen, die in § 21a Abs. 2 S. 1 AMG und § 4b Abs. 3 S. 3 AMG aufgezählt sind, begleitet werden. Diese umfassen unter anderem die Ergebnisse von pharmazeutischen (§ 21a Abs. 2 S. 1 Nr. 8 AMG) und vorklinischen (§ 21a Abs. 2 S. 1 Nr. 9 AMG) Versuchen und eine Nutzen-Risiko-Bewertung (§ 21a Abs. 2 S. 1 Nr. 11 AMG). Zusätzlich ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung (UVP) nach Anhang II, III und IV der Freisetzungsrichtlinie durchzuführen (§ 4b Abs. 3 S. 3 Nr. 5 AMG). Auch eine Herstellungserlaubnis[207] ist erforderlich (§ 4b Abs. 3 S. 4 i.V.m. § 22 Abs. 4 AMG).

Das PEI trifft seine Entscheidung innerhalb einer Frist von fünf Monaten (§ 4b Abs. 3 S. 2, § 21a Abs. 4 AMG). Diese ergeht im Benehmen mit dem BVL, weil und soweit das Gentherapeutikum ein GVO ist, einen solchen enthält oder daraus besteht (§ 4b Abs. 4 S. 1 AMG). Die Genehmigung des PEI bildet dann zugleich eine Inverkehrbringensgenehmigung nach Gentechnikrecht (§ 4b Abs. 4 S. 2 AMG). Wichtigster inhaltlicher Maßstab dabei ist eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (§ 4b Abs. 3 S. 2, § 21a Abs. 6 Nr. 3 AMG).

[207] Siehe Kapitel B.III.1.a).

b) Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (special needs exemption)

Die Richtlinie 2001/83/EG räumt den Mitgliedstaaten das Recht ein, in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den europarechtlichen Regelungen auszunehmen. Die betreffende Öffnungsklausel erfasst somit auch Ausnahmen von der allgemeinen Marktzulassungspflicht.

Voraussetzung ist, dass die betreffenden Arzneimittel „auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und […] nach den Angaben eines zugelassenen Angehörigen der Gesundheitsberufe hergestellt werden und zur Verabreichung an einen bestimmten Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind“ (Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG).

Deutschland hat jedoch keine Ausnahmevorschriften erlassen, die sich auf die special needs exemption stützen und auf ATMPs anwendbar sind, und damit – anders als andere EU-Mitgliedstaaten – von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch gemacht.[208]

c) Ausnahme für Härtefälle (compassionate use)

Während die Krankenhausausnahme und die special needs exemption Alternativen zur regulären Marktzulassung darstellen, kommt ein compassionate use ausschließlich in Frage, wenn die Zulassung eines Arzneimittels angestrebt wird. Zu den Voraussetzungen verweist § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG auf Art. 83 VO (EG) Nr. 726/2004. Danach können Arzneimittel während des Zulassungsverfahrens oder während klinischer Prüfungen (d.h. bis zu deren Abschluss) einer Gruppe von Patienten aus humanitären Gründen, allerdings nur „kostenlos“,[209] zur Verfügung gestellt werden, „die an einer zu

---

[208] Prinzipiell ist auch an die Ausnahme vom Erfordernis einer regulären Marktzulassung gemäß Art. 5 Abs. 2 RL 2001/83/EG zu denken. Danach „[können] [d]ie Mitgliedstaaten … als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von krankheitserregenden Substanzen, Toxinen, Chemikalien oder einer Kernstrahlung, durch die Schaden hervorgerufen werden könnte, vorübergehend das Inverkehrbringen eines nicht genehmigten Arzneimittels gestatten“. So verweist der Unionsgesetzgeber im Kontext der COVID-19-Pandemie auch auf diese Vorschrift im Zusammenhang mit Arzneimitteln zu Behandlung oder Verhütung von COVID-19, die GVO sind, solche enthalten oder daraus bestehen. Offenbar wird das SARS-CoV-2 als „krankheitserregende Substanz“ aufgefasst. Jedenfalls sollen für Zwecke dieser Ausnahme (Art. 5 Abs. 2 RL 2001/83/EG) ebenso wie für Zwecke der Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG) und die „compassionate use“-Ausnahme (Art. 83 Abs. 1 VO [EG] Nr. 726/2004) die gentechnikrechtlichen Vorschriften über Anzeige-, Anmelde oder Genehmigungspflichten bzw. über das Erfordernis einer UVP, sei es nach der Freisetzungsrichtlinie (RL 2001/18/EG), sei es nach der Systemrichtlinie (2009/41/EG), vorübergehend nicht gelten (Erwägungsgrund 22, Art. 3 Abs. 1 VO [EU] 2020/1043). Der deutsche Gesetzgeber hat Art. 5 Abs. 2 RL 2001/83/EG nur in Gestalt einer Verordnungsermächtigung umgesetzt (§ 79 Abs. 1 AMG), von welcher das Bundesgesundheitsministerium bislang offenbar nur sehr selten Gebrauch gemacht hat (siehe *Nickel*, in: Kügel/Müller/Hofmann [o. Fußn. 129], § 79 Rn. 6).

[209] Das zwingende Erfordernis der explizit „kostenlosen“ Abgabe hat anscheinend weniger mit dem humanitären Hintergrund der Härtefallausnahme („compassionate use“) als vielmehr damit zu tun, dass

einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können“ (§ 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG).

Das Verfahren hat das Bundesministerium für Gesundheit in einer Rechtsverordnung, der AMHV,[210] näher ausgestaltet. Ein geplantes Härtefallprogramm ist dem PEI anzuzeigen (§ 3 Abs. 1 S. 1 AMHV). Eine Auflistung der erforderlichen Unterlagen findet sich in § 3 Abs. 2 AMHV. Unter anderem müssen regelmäßig die Ergebnisse bereits durchgeführter klinischer Prüfungen vorgelegt werden (§ 3 Abs. 2 Nr. 10 lit. c AMHV). Daneben muss eine Umweltverträglichkeitsprüfung durchgeführt worden sein (§ 3 Abs. 2 Nr. 11 AMHV).[211] Auch eine Herstellungserlaubnis ist erforderlich[212], wenngleich ihr Vorhandensein nur indirekt überprüft wird (§ 3 Abs. 2 Nr. 7 AMHV). Sobald das PEI Eingang und Vollständigkeit der Anzeige bestätigt hat, darf das Härtefallprogramm beginnen, sofern das PEI nicht widersprochen hat (§ 4 Abs. 2 AMHV). Die Bestätigung soll das PEI innerhalb einer angemessenen Frist, regelmäßig binnen sechs Wochen, erteilen (§ 4 Abs. 4 AMHV). Widersprechen kann es nur, wenn die Voraussetzungen für einen compassionate use nicht vorliegen oder wenn es Anhaltspunkte gibt, dass die gemachten Angaben unrichtig sind oder dass keine sichere Anwendung des Arzneimittels gewährleistet ist (vgl. § 4 Abs. 3 AMHV).

d) Ärztliche Eigenherstellung

Neben den oben beschriebenen Ausnahmen von der allgemeinen Zulassungspflicht für Gentherapeutika besteht in Deutschland grundsätzlich auch die Möglichkeit der ärztlichen Eigenherstellung von Arzneimitteln.[213] Vom europäischen Recht ist diese nicht erfasst. Dessen Anwendungsbereich setzt voraus, dass Arzneimittel in den Mitgliedstaaten in Verkehr gebracht werden sollen (Art. 2 Abs. 1 RL 2001/83/EG). Hierunter versteht man – in Anlehnung an § 4 Abs. 17 AMG – die Abgabe des Arzneimittels

---

damit der Anreiz genommen werden soll, über jene Ausnahme die Regel der Marktzulassungspflicht zu umgehen (siehe BT-Drs. 16/12256, S. 47).

[210] Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV) vom 14. Juli 2010 (BGBl. I S. 935).

[211] Dieses Erfordernis gilt momentan einstweilen nicht für Arzneimittel zur Behandlung oder Verhütung von COVID-19, die GVO sind, solche enthalten oder daraus bestehen (Art. 3 Abs. 1 lit. c VO [EU] 2020/1043).

[212] Siehe Kapitel B.III.1.a).

[213] Vgl. *Faltus*, Recht der Genomeditierung in Pfanzenzucht und Humanmedizin – Regulierung der grünen und roten Genomeditierung nach dem Mutagenese-Urteil des EuGH und den ersten vermeintlichen Keimbahneingriffen, in: Faltus (Hrsg.), Ethik, Recht und Kommunikation des Genome Editings, 2019, S. 54–77 (69 f.).

sowie bestimmte Vorbereitungshandlungen hierzu.[214] Die Abgabe wiederum bezeichnet „die körperliche Übergabe an einen anderen durch den Inhaber der Verfügungsgewalt in einer Weise, dass der Empfänger tatsächlich in die Lage versetzt wird, sich des Arzneimittels zu bemächtigen und mit ihm nach seinem Belieben umzugehen, insbesondere es zu konsumieren oder weiterzugeben.“[215] Bei einer bloßen Anwendung ist dies nicht der Fall.[216] Werden Arzneimittel also unmittelbar von dem Arzt hergestellt, der sie anwendet und dabei zu keinem Zeitpunkt die Verfügungsgewalt über sie einer anderen Person überträgt, dann bedarf der Arzt keiner produktbezogenen Zulassung oder Genehmigung.[217] Ungeachtet dessen muss er aber Inhaber einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 S. 1 AMG sein.[218]

Allerdings besteht seit 2019 eine verschärfte Pharmakovigilanzregulierung für weder zulassungs- noch genehmigungspflichtige ATMPs. Zum einen gilt eine Dokumentationspflicht, sobald und soweit der Verdacht auf Nebenwirkungen der verab-

---

[214] Diese Auslegung wird durch eine vergleichende Betrachtung der Definitionen des Inverkehrbringens in anderen europäischen Rechtsakten gestützt: „[Der Ausdruck] ‚Inverkehrbringen‘ [bezeichnet] das Bereithalten von Lebensmitteln oder Futtermitteln für Verkaufszwecke einschließlich des Anbietens zum Verkauf oder jeder anderen Form der Weitergabe, gleichgültig, ob unentgeltlich oder nicht, sowie den Verkauf, den Vertrieb oder andere Formen der Weitergabe selbst“ (Art. 3 Nr. 8 Verordnung [EG] Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit [ABl. L 031 vom 1.2.2002, S. 1]); fast wortgleich Art. 2 Nr. 14 Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel (ABl. L 268, 18.10.2003, S. 1). „[Der Ausdruck] ‚Inverkehrbringen‘ [bezeichnet] das Bereithalten zum Zwecke des Verkaufs innerhalb der Gemeinschaft, einschließlich des Anbietens zum Verkauf oder jeder anderen Form der Weitergabe, unabhängig davon, ob entgeltlich oder unentgeltlich, sowie Verkauf, Vertrieb oder andere Formen der Weitergabe selbst, jedoch nicht die Rückgabe an den früheren Verkäufer. Die Überführung in den freien Verkehr des Gebiets der Gemeinschaft ist ein Inverkehrbringen im Sinne dieser Verordnung“ (Art. 3 Nr. 9 Verordnung [EG] Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates [ABl. L 309 vom 24.11.2009, S. 1]. Vgl. auch § 3 Nr. 12 Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission (ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 1).

[215] BGH, Urt. v. 18.09.2013 – 2 StR 535/12, Rn. 14 = NJW 2014, 326. Ähnlich BVerwG, Urt. v. 02.12.1993 – 3 C 4291 = BeckRS 1993, 30427384 = BVerwGE 94, 341.

[216] Vgl. *Pfohl*, in: Erbs/Kohlhaas/Häberle/Ambs (Hrsg.), Strafrechtliche Nebengesetze, Stand: Juli 2020, § 4 AMG, Rn. 32-33; *Rehmann*, Arzneimittelgesetz, 5. Aufl., 2020, § 4 Rn. 19; *Bock*, Der Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien auf unionaler und nationaler Ebene, 2012, S. 105; *Pabel*, Sind Verkehrsverbote nach dem Arzneimittelgesetz auch Anwendungsverbote für den behandelnden Arzt? NJW 1989, S. 759 f. (760).

[217] Vgl. *Faltus* (o. Fußn. 213), S. 69.

[218] Vgl. *Faltus* (o. Fußn. 213), S. 69.

reichten ATMPs besteht, und eine Anzeigepflicht, sofern es sich dabei um schwerwiegende Nebenwirkungen handelt (§ 63j Abs. 1 S. 1 AMG). Ein solcher schwerwiegender Verdachtsfall ist dabei der nach Landesrecht zuständigen Behörde anzuzeigen, welche die Anzeige an das PEI weiterzuleiten hat (§ 63j Abs. 1 S. 1, Abs. 3 AMG). Zum anderen muss die personalisierte Anwendung nicht zulassungs- und genehmigungspflichtiger ATMPs dem PEI (nur) angezeigt werden (§ 67 Abs. 9 S. 1 AMG), d.h. eine Vorabprüfung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des individuell zubereiteten und verabreichten Präparats findet nicht statt.[219] Nicht ausgeschlossen ist allerdings, dass der Arzt im Einzelfall einer gentechnikrechtlichen Freisetzungsgenehmigung des BVL bedarf (vgl. § 14 Abs. 1 S. 1 Nr. 1, § 31 S. 2 GenTG)[220] und die Herstellung des Präparats als gentechnische Arbeit in einer angezeigten, angemeldeten oder genehmigten gentechnischen Anlage erfolgen muss (§ 3 Nr. 2 lit. a, § 8 Abs. 1 und 2 GenTG).

2. Frankreich

Für Frankreich eröffnet das Recht der Europäischen Union dieselben Ausnahmemöglichkeiten wie für Deutschland. Frankreich hat von diesen aber zum Teil abweichenden Gebrauch gemacht.

a) Krankenhausausnahme (hospital exemption)

Die Krankenhausausnahme hat in Frankreich im Ausgangspunkt denselben Anwendungsbereich wie in Deutschland.[221] Dieser ist in Art. L5121-1 Nr. 17° CSP definiert. Die erfassten Arzneimittel werden als médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PPs) bezeichnet.

Dabei interpretiert Frankreich den Begriff der nicht routinemäßigen Herstellung allerdings enger als der deutsche Gesetzgeber: Eine solche liegt nach französischem Verständnis bereits dann nicht mehr vor, wenn das Medikament zwei oder mehr Personen zur selben Zeit zur Verfügung gestellt wird.[222]

Gentherapeutika, welche der Krankenhausausnahme unterfallen, können von der ANSM genehmigt werden (Art. L5121-1 Nr. 17° CSP). Der Antrag ist zusammen

---

[219] Siehe BT-Drs. 19/8753, S. 2, 31, 33, 48, 50.
[220] *Dederer/Herdegen* (o. Fußn. 10), Rn. 87.
[221] Siehe Kapitel B.IV.1.a).
[222] *Mahalatchimy*, Country Report: France, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Mansukript S. 13.

mit den in Art. R5121-210 Abs. 1 CSP genannten Unterlagen einzureichen. Dazu zählen unter anderem die Ergebnisse pharmazeutischer (Art. R5121-210 Abs. 1 Nr. 5° CSP) und präklinischer Studien (Art. R5121-210 Abs. 1 Nr. 6° CSP). Zusätzlich ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich.[223] Die Behörde holt eine Stellungnahme des HCB ein (Art. R5121-212 UAbs. 3 CSP, Art. R533-29 UAbs. 4, 5 C. envir.). Sie entscheidet im Einvernehmen mit dem Umweltministerium (Art. R5121-212 UAbs. 3 CSP) innerhalb von 120 Tagen (Art. R5121-212 UAbs. 1 CSP). Aus dieser Regelungskonstruktion ist zu entnehmen, dass anders als bei der Genehmigung klinischer Prüfungen die gentechnikrechtliche Freisetzungsgenehmigung in diesem Fall also auch in Frankreich von der arzneimittelrechtlichen Genehmigung umfasst ist.

b) Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (special needs exemption)

Darüber hinaus können Gentherapeutika in Frankreich unter den Voraussetzungen des Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG[224] auch ohne Marktzulassung oder Genehmigung als MTI-PP eingesetzt werden (Art. L5121-12 Abs. 1 Nr. 2° CSP). Hierfür ist eine Erlaubnis der ANSM nötig (Art. L5121-12 Abs. 2 CSP). Diese wird als autorisation temporaire d'utilisation nominative bezeichnet. Der Antrag muss eine Begründung des Vorliegens eines besonderen, individuellen Bedarfsfalls (Art. R5121-69 Abs. 1 UAbs. 2 Nr. 4° CSP) sowie sämtliche verfügbaren Informationen zu dem Arzneimittel, für das die Genehmigung beantragt wird, enthalten (Art. R5121-69 Abs. 1 UAbs. 2 Nr. 7° CSP). Die Zulassung gilt nur für einen namentlich bestimmten, individuellen Patienten (Art. L5121-12 Abs. 1 Nr. 2° S. 1 CSP).

Werden klinische Prüfungen in Frankreich durchgeführt, so ist die Ausnahme für besondere Bedarfsfälle jedoch gegenüber der Ausnahme für Härtefälle (compassionate use) subsidiär (Art. L5121-12 Abs. 3 Nr. A.3°, B.3° CSP).

c) Ausnahme für Härtefälle (compassionate use)

Auch die Ausnahme für Härtefälle, die in Art. 83 Abs. 1 VO (EG) Nr. 726/2004 vorgesehen ist, hat Frankreich umgesetzt. Demnach können Gentherapeutika von der ANSM für einen compassionate use im Rahmen einer autorisation temporaire d'utilisation de cohorte genehmigt werden (Art. L5121-12 Abs. 1 Nr. 1°, Abs. 2 CSP). Der Antrag muss eine Begründung des Vorliegens eines Härtefalls (Art. R5121-68 Abs. 1 UAbs. 2 Nr. 3 CSP) sowie sämtliche verfügbaren Informationen zu dem Arzneimittel,

[223] Siehe Kapitel B.III.2.
[224] Siehe Kapitel B.IV.1.b).

für das die Genehmigung beantragt wird, enthalten (Art. R5121-68 Abs. 1 UAbs. 2 Nr. 7° CSP). Die Zulassung bezieht sich nicht auf einzelne, namentlich bestimmte Patienten, sondern auf eine abgrenzbare, zahlenmäßig in etwa bestimmbare Patientengruppe, auf welche das Arzneimittel während der compassionate use-Zulassung angewandt werden kann (vgl. Art. R5121-68 Abs. 1 UAbs. 2 Nr. 4° CSP).

3. Vereinigtes Königreich

Ebenso kann das Vereinigte Königreich, weil und soweit das Unionsrecht dort bis 31.12.2020 gilt, dieselben Ausnahmen von der allgemeinen Zulassungspflicht nutzen wie das deutsche Recht.[225] Auch das Vereinigte Königreich hat diese jedoch teilweise anders ausgestaltet als Deutschland.

a) Krankenhausausnahme (hospital exemption)

Die Krankenhausausnahme[226] ist im Vereinigten Königreich nicht als nationale produktbezogene Genehmigung neben einer Herstellungserlaubnis, sondern als spezielle Herstellungserlaubnis (nur) für ATMPs, welche nach § 171 Human Medicines Regulations 2012 von der Zulassungspflicht ausgenommen sind, konzipiert. Diese richtet sich grundsätzlich nach den Vorschriften der Human Medicines Regulations 2012 (vgl. deren § 17(1)(a)). Zusätzlich gelten jedoch die Vorschriften in Anhang 1 und 2 der Medicines for Human Use (Advanced Therapy Medicinal Products and Miscellaneous Amendments) Regulations 2010[227].

b) Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (special needs exemption)

Die Ausnahme für besondere Bedarfsfälle ist in § 167 Human Medicines Regulations 2012 geregelt. Diese Ausnahme kann auch bei ATMPs zur Anwendung kommen.[228] Wie im Fall der Krankenhausausnahme hat das Vereinigte Königreich für sein „Spe-

---

[225] Siehe Kapitel B.IV.1.
[226] Zum Anwendungsbereich siehe Kapitel B.IV.1.a).
[227] The Medicines for Human Use (Advanced Therapy Medicinal Products and Miscellaneous Amendments) Regulations 2010, abrufbar unter https://www.legislation.gov.uk/uksi/2010/1882/pdfs/uksi_20101882_en.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020.
[228] Guidance on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme, S. 3 (abrufbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/397738/Guidance_on_the_UK_s_arrangements_under_the_hospital_exemption_scheme.pdf, zuletzt geprüft am 23.10.2020).

cials“-System keine nationale produktbezogene Genehmigung neben einer Herstellungserlaubnis eingeführt, sondern lediglich einige spezielle Vorschriften zur Interpretation der GMP im Kontext der special needs exemption erlassen.[229]

Die Ausnahme von der Zulassungspflicht für besondere Bedarfsfälle setzt voraus, dass ein Arzneimittel auf eine Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert wird, nach den Angaben eines Angehörigen der Gesundheitsberufe hergestellt wird und zur Verabreichung an einen bestimmten Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt ist (Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG, vgl. § 167(1) Human Medicines Regulations 2012).

Der Unterschied zwischen der Krankenhausausnahme und der Ausnahme für besondere Bedarfsfälle ist nicht ganz einfach, da beide Ausnahmen von einem nicht für den Markt regulär zugelassenen Produkt ausgehen. Die Krankenhausausnahme gilt spezifisch nur für ATMPs, die im Vereinigten Königreich sowohl hergestellt als auch angewandt sowie von einem Arzt in einem Krankenhaus verabreicht werden müssen. Ferner muss das ATMP auf eine individuelle Verschreibung hin maßgeschneidert sein und die Zubereitung darf nicht routinemäßig erfolgen. Unter das „Specials“-System können dagegen auch aus dem Ausland importierte ATMPs fallen, die nicht nur von Ärzten verschrieben und die außerdem auch außerhalb von Krankenhäusern verabreicht werden können. Ferner muss ein besonderer Bedarf in dem Sinne bestehen, dass ein pharmazeutisch gleichwertiges und verfügbares, zugelassenes ATMP nicht verfügbar ist.[230]

c) Ausnahme für Härtefälle (compassionate use)

Im „early access to medicines scheme“ (EAMS) – der Umsetzung der Ausnahme für Härtefälle (compassionate use) nach Art. 83 Abs. 1 VO (EG) Nr. 726/2004 im Vereinigten Königreich[231] – durchläuft ein Arzneimittel einen zweistufigen Bewertungsprozess, der aus der „promising innovative medicine designation“ (PIM designation) und einer wissenschaftlichen Beurteilung der MHRA besteht.[232]

---

[229] MHRA, Guidance for Specials manufacturers (January 2015), abrufbar unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/400232/Guidance_for__specials__manufacturers.pdf (zuletzt geprüft am 25.08.2020).

[230] Zu dieser Differenzierung Guidance (o. Fußn. 228), S. 3.

[231] Zwar bezeichnet die MHRA das EAMS nicht als Umsetzung der Vorschriften zum compassionate use, doch kann dies gleichwohl aus den zu erfüllenden Voraussetzungen und den daran geknüpften Folgen geschlossen werden.

[232] MHRA, Guidance: Apply for the early access to medicines scheme (EAMS), 2020, abrufbar unter https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams (zuletzt geprüft am 06.09.2020).

Die PIM designation kann ein Arzneimittel erhalten, welches der Behandlung, Diagnose oder Prävention einer lebensbedrohlichen oder zu einer schweren Behinderung führenden Krankheit dient, wenn keine gleichwertige Behandlungsalternative verfügbar ist, das Arzneimittel einen großen therapeutischen Nutzen verspricht und die Vorzüge des Arzneimittels dessen potentielle Risiken aufwiegen.[233] Sie muss bei der MHRA beantragt werden und wird nach einem wissenschaftlichen Gespräch mit dem Antragsteller, das regelmäßig innerhalb von vier Wochen nach Einreichung des Antrags stattfindet, erteilt.[234]

In einem zweiten Schritt, der frühestens nach Abschluss klinischer Prüfungen der Phase II begonnen werden kann und ebenfalls ein wissenschaftliches Beratungsgespräch beinhaltet, beurteilt die MHRA die Nutzen-Risiko-Bilanz zum Zeitpunkt des Antrags.[235] Hierzu müssen unter anderem die Ergebnisse pharmazeutischer, präklinischer und bisher durchgeführter klinischer Prüfungen vorgelegt werden.[236] Eine positive Beurteilung ist für ein Jahr gültig und erlaubt die Abgabe des Arzneimittels auch außerhalb klinischer Prüfungen.[237]

4. Schweiz

Art. 9b Abs. 1 HMG eröffnet die Möglichkeit, Arzneimittel, die Gegenstand klinischer Prüfungen sind, auch für Patienten zu verwenden, die nicht an den entsprechenden klinischen Prüfungen teilnehmen (vgl. Art. 52 Abs. 1 lit. c AMBV). Diese Ausnahme ist eng mit der EU-rechtlichen Ausnahme für Härtefälle (compassionate use) verwandt. Voraussetzung ist, dass ein großer therapeutischer Nutzen zu erwarten ist (Art. 52 Abs. 1 lit. d AMBV) und kein gleichwertiges Arzneimittel verfügbar ist (Art. 52 Abs. 1 lit. e AMBV). Grundsätzlich muss das Arzneimittel gemäß dem Protokoll für die klinische Prüfung angewandt werden (Art. 52 Abs. 2 S. 1 AMBV).

Für einen solchen Einsatz von Arzneimitteln an Patienten, die nicht an klinischen Prüfungen teilnehmen, muss eine Bewilligung (Genehmigung) bei Swissmedic

---

[233] MHRA, Promising Innovative Medicine (PIM) Designation – Step I of Early Access to Medicines Scheme (EAMS), 2014, abrufbar unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375327/PIM_designation_guidance.pdf (zuletzt geprüft am 06.09.2020), S. 2.
[234] MHRA (o. Fußn. 233), S. 3.
[235] MHRA, Guidance for Applicants for the Early Access to Medicines Scheme (EAMS) – Step II, 2014, abrufbar unter https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375408/guidance_on_applying_for_a_scientific_opinion__including_the_pre-submission_meeting.pdf (zuletzt geprüft am 06.09.2020), S. 1.
[236] MHRA (o. Fußn. 235), S. 4.
[237] MHRA (o. Fußn. 235), S. 6.

beantragt werden (Art. 53 Abs. 1 AMBV). Zu den Unterlagen, die mit dem Antrag vorgelegt werden müssen, gehören eine Nutzen-Risiko-Bewertung (Anh. 6 Nr. 2 AMBV) sowie eine Stellungnahme der für die klinische Prüfung zuständigen Ethikkommission (Anh. 6 Nr. 8, Art. 52 Abs. 1 lit. i AMBV).

5. Vereinigte Staaten

Ähnlich z.B. der französischen Ausnahme für besondere Bedarfsfälle (special needs exemption) und Härtefälle (compassionate use) existiert in den Vereinigten Staaten der sog. expanded access use (21 C.F.R. § 312.300-320).[238] Unterschieden werden die Behandlung eines individuellen Patienten (21 C.F.R. § 312.310), die Behandlung kleinerer Patientengruppen (21 C.F.R. § 312.315) und die Behandlung großer Patientengruppen (21 C.F.R. § 312.320).

Ein expanded access use kommt in Betracht, wenn die Patienten an einer schweren oder lebensbedrohlichen Krankheit leiden, zu deren Behandlung keine vergleichbare Behandlung zur Verfügung steht (21 C.F.R. § 312.305(a)(1)). Der potentielle Nutzen muss die Eingehung der zu erwartenden Risiken rechtfertigen, insbesondere dürfen diese nicht unverhältnismäßig im Verhältnis zur Krankheit sein (21 C.F.R. § 312.305(a)(2)). Darüber hinaus darf durch den expanded access use keine klinische Prüfung beeinträchtigt werden (21 C.F.R. § 312.305(a)(3)).

Der expanded access use muss bei der FDA beantragt werden. Dabei ist insbesondere zu begründen, warum der expanded access use gegenüber anderen möglichen Behandlungen vorzugswürdig ist (21 C.F.R. § 312.305(b)(2)(ii)). Daneben sind unter anderem Ergebnisse präklinischer Prüfungen zur Sicherheit des Arzneimittels (21 C.F.R. § 312.305(b)(2)(vii)) sowie Informationen zur Herstellung des Arzneimittels (CMC) vorzulegen (21 C.F.R. § 312.305(b)(2)(vi)). Rechtstechnisch handelt es sich um eine Genehmigung als IND, die in dieser Konstellation jedoch nicht die Durchführung einer klinischen Prüfung erlaubt, sondern auf den beantragten expanded access use beschränkt ist (21 C.F.R. § 312.305(b)(1)). Auch der IND-Antrag für einen expanded access use gilt nach dreißigtägiger Prüfungsfrist als genehmigt (21 C.F.R. § 312.305(d)(1)).

Ein expanded access use zur Behandlung großer Patientengruppen kommt – wie die europäische Ausnahme für Härtefälle (compassionate use) – nur während des

[238] Vgl. hierzu FDA, Guidance for Industry: Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use – Questions and Answers (Juni 2016).

Zulassungsverfahrens oder während klinischer Studien in Betracht (21 C.F.R. § 312.320(a)(1)).

6. Japan

In Japan eröffnet der Act on the Safety of Regenerative Medicine (RM Act) grundsätzlich die Möglichkeit, in individuellen Heilversuchen nicht zugelassene Gentherapeutika außerhalb von klinischen Prüfungen einzusetzen, d.h. wenn dies nicht der wissenschaftlichen Datenerhebung für die Beantragung einer Marktzulassung dient. Dabei kann die Herstellung des Arzneimittels auch in einem vom Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales zertifizierten Unternehmen erfolgen, was eine Maßnahme zur Förderung der Kooperation zwischen Wissenschaft und pharmazeutischer Industrie darstellt.[239] Die Herstellung des Arzneimittels muss stets im Einklang mit den japanischen Vorschriften zur GCTP stehen.[240]

Die Verwendung von nicht zugelassenen Gentherapeutika außerhalb von klinischen Prüfungen wird als advanced medical care bezeichnet.[241] Häufig steht sie im Kontext akademischer Forschung, weshalb auch von clinical research – in Abgrenzung zu clinical trials – gesprochen wird.[242] Dabei muss zwischen somatischer Ex-vivo-Gentherapie und somatischer In-vivo-Gentherapie unterschieden werden.

Der RM Act unterteilt regenerative Arzneimittel in drei Gefahrenklassen. Die Ex-vivo-Gentherapie ist der höchsten Klasse (I – hohes Risiko) zugeordnet.[243] Ist ein Heilversuch geplant, so muss der Anwendungsplan einer – mit den europäischen Ethikkommissionen oder den US-amerikanischen IRBs vergleichbaren – vom Gesundheitsministerium zertifizierten Kommission für regenerative Medizin vorgelegt werden, die ihn beurteilt.[244] Anschließend muss eine Genehmigung des Gesundheitsministeriums beantragt werden. Dieses hat innerhalb von 90 Tagen zu entscheiden. Dabei hört es den (nationalen) Gesundheitswissenschaftsrat – ein unabhängiges Beratungsgremium, das mit medizinischen Wissenschaftlern besetzt und organisatorisch dem Gesundheitsministerium angegliedert ist – an.

Über die Verwendung nicht zugelassener regenerativer Arzneimittel außerhalb von klinischen Prüfungen ist dem Gesundheitsministerium jährlich Bericht zu erstatten.

---

[239] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 156.
[240] *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 14.
[241] *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 21.
[242] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 77.
[243] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 155.
[244] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 86.

Dieses veröffentlicht auf dieser Grundlage einen Gesamtbericht zum Stand der regenerativen Medizin.[245]

Die In-vivo-Gentherapie unterfällt hingegen nicht dem RM Act. Das Verfahren ist dennoch sehr ähnlich: Auch hier muss – allerdings in diesem Fall nach Konsultation einer (lokalen) Ethikkommission – eine Genehmigung des Gesundheitsministeriums beantragt werden, das wiederum den (nationalen) Gesundheitswissenschaftsrat anhört.[246]

7. Republik Korea

In Südkorea war die therapeutische Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln bislang[247] lediglich in zwei Situationen erlaubt: Einerseits konnten Arzneimittel, die bereits Gegenstand klinischer Prüfungen sind, mit einer entsprechenden Genehmigung des Ministeriums für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit und einer Ethikkommission auch Patienten verabreicht werden, die nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen können, wenn erste Anzeichen für ihre Wirksamkeit bei der Behandlung einer schweren Erkrankung vorliegen.[248] Andererseits bestand die Möglichkeit, nicht zugelassene Arzneimittel zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Erkrankungen zu verwenden, für die keine alternative Therapie existiert, sofern ein Aufschub der Behandlung deren Erfolg unmöglich machen würde. Auch in diesem Fall war eine Genehmigung des Ministeriums für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit erforderlich; dieses musste über auftretende Nebenwirkungen, die Wirksamkeit des Arzneimittels und eventuelle Langzeitfolgen informiert werden.[249]

8. China

Seit 2016 ist die klinische Anwendung nicht zugelassener Gentherapeutika durch die Staatliche Kommission für Gesundheitswesen und Familienplanung untersagt.[250]

---

[245] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 156.
[246] *Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato* (o. Fußn. 102), S. 155.
[247] Nicht aufgeklärt werden konnte die Rechtslage, wie sie nach dem neuen, 2020 in Kraft getretenen Biopharmazeutikagesetz von 2019 gilt.
[248] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 112.
[249] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 113.
[250] *Wang/Wang/Cai* (o. Fußn. 117), S. 345.

C. Regulierung der Keimbahntherapie

I. Embryonenforschung

1. Deutschland

In Deutschland ist die Forschung an Embryonen ausnahmslos verboten (§ 2 ESchG[251]). Embryo im Sinne des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) ist dabei insbesondere „die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an“ (§ 8 Abs. 1 Halbs. 1 ESchG).

Die Forschung an ESZ ist im Stammzellgesetz (StZG)[252] geregelt. Sie ist nur zu „hochrangigen Forschungszielen“ im Bereich der Grundlagenforschung oder der humanmedizinischen Forschung (§ 5 Nr. 1 StZG) zulässig, die im Tiermodell vorgeklärt worden sind (§ 5 Nr. 2 lit. a StZG) und sich nicht anders erreichen lassen (§ 5 Nr. 2 lit. b StZG). Da die Gewinnung von ESZ in Deutschland verboten ist (vgl. § 2 Abs. 1 ESchG), müssen diese aus dem Ausland importiert werden. Dies ist nur zulässig, wenn die ESZ aus vor dem 1. Mai 2007 etablierten Stammzelllinien stammen (§ 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. a StZG), aus überzähligen, ursprünglich für die künstliche Befruchtung erzeugten Embryonen gewonnen wurden (§ 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b StZG) und die Überlassung der Embryonen ohne Entgelt erfolgte (§ 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. c StZG).

Für die Einfuhr und Verwendung von ESZ ist eine Genehmigung des Robert Koch-Instituts (RKI) erforderlich (§ 6 Abs. 1, § 7 Abs. 1 S. 1 StZG, § 1 Abs. 1 ZESV[253]). Dieses holt eine Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission für Stammzellenforschung (ZES) ein (§ 6 Abs. 3 S. 2 StZG). Anschließend hat es binnen zweier Monate zu entscheiden (§ 6 Abs. 5 S. 1 StZG). An die Stellungnahme der ZES ist das RKI nicht gebunden, muss diese jedoch berücksichtigen und eine eventuelle Abweichung gesondert begründen (§ 6 Abs. 5 S. 2, 3 StZG). Dieses Begründungserfordernis kann freilich praktisch eine *De-facto*-Bindung an die Stellungnahme bewirken.[254]

---

[251] Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2746), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. November 2011 (BGBl. I S. 2228) geändert worden ist.

[252] Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277), das zuletzt durch Artikel 50 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) geändert worden ist.

[253] Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663), die zuletzt durch Artikel 51 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) geändert worden ist.

[254] *Dederer*, Stammzellgesetz, 2012 (beck-online), § 6 Rn. 13.

2. Frankreich

Die Forschung an Embryonen und ESZ ist in Frankreich in Art. L2151-5 CSP geregelt. Zulässig ist sowohl Grundlagenforschung als auch angewandte Forschung an Embryonen oder ESZ nur, wenn sie wissenschaftlich erforderlich ist, einem medizinischen Ziel dient, das Forschungsergebnis nicht auf anderem Weg erreicht werden kann und die ethischen Grundsätze eingehalten werden (Art. L2151-5 Abs. 1 CSP). Darüber hinaus muss es sich um überzählige Embryonen, die für eine künstliche Befruchtung erzeugt wurden, oder um aus solchen gewonnene Stammzellen handeln (Art. L2151-5 Abs. 2 CSP). Die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken ist untersagt (Art. L2151-2 UAbs. 1 CSP). Forschungsprojekte bedürfen einer Genehmigung des Protokolls durch die Agence de la biomédicine, einer Behörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums (Art. L2151-5 Abs. 1 S. 1, Abs. 3 CSP).

3. Vereinigtes Königreich

Im Vereinigten Königreich sind Embryonenforschung und Keimbahninterventionen im Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (HFE Act)[255] geregelt. Sowohl die Forschung an Embryonen als auch die Stammzellforschung sind grundsätzlich zulässig, müssen aber durch die Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), eine Behörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums, genehmigt werden (§ 11(1)(c) i.V.m. Anh. 2 § 3(1)(b) HFE Act). Voraussetzung ist, dass das Forschungsvorhaben einen legitimen Zweck verfolgt. Hierzu zählen unter anderem die Erforschung von schweren Krankheiten und Entwicklung von Therapien für derartige Leiden (Anh. 2 § 3A(2)(a), (b) HFE Act), die Erforschung anderer angeborener Krankheiten (Anh. 2 § 3A(2)(c) HFE Act) und die Verbesserung der Behandlung von Unfruchtbarkeit (Anh. 2 § 3A(2)(d) HFE Act). Die verwendeten Embryonen können im Vereinigten Königreich auch speziell zu Forschungszwecken erzeugt werden (§ 11(1)(c) i.V.m. Anh. 2 § 3(1)(a) HFE Act). Sie dürfen allerdings nicht länger als 14 Tage kultiviert werden (§ 3(3)(a), (4) HFE Act).

[255] The Human Fertilisation and Embryology Act 1990, abrufbar unter: https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1990/37/data.pdf (zuletzt geprüft am 17.08.2020).

4. Schweiz

Die Forschung an ESZ ist in der Schweiz im Stammzellenforschungsgesetz (StFG)[256] geregelt. Eine Verwendung von Embryonen in der Forschung, die über die Gewinnung ESZ hinausgeht, ist verboten (Art. 3 Abs. 2 lit. a StFG). Darüber hinaus dürfen die Stammzellen nur aus überzähligen Embryonen, die für die künstliche Befruchtung erzeugt wurden, gewonnen werden (vgl. Art. 1 Abs. 1 StFG). Insbesondere die Erzeugung eines Embryos zu Forschungszwecken ist verboten (Art. 3 Abs. 1 lit. a StFG).

Zu beachten ist darüber hinaus, dass sich das verfassungsrechtlich verankerte, strafbewehrte Verbot der Keimbahntherapie[257] auch auf die Forschung an jeglichen Zellen bezieht, welche der Keimbahn zugerechnet werden (Art. 35 Abs. 1 FMedG[258]).[259] Somit können Techniken der Genomeditierung in der Schweiz weder an Embryonen noch an ESZ erforscht werden.[260]

5. Vereinigte Staaten

Den rechtlichen Rahmen der Embryonenforschung in den USA bilden Bundes- und gliedstaatliche Gesetze einerseits sowie Förderrichtlinien des Bundes und der Gliedstaaten andererseits.[261] Aus der US-amerikanischen Verfassung lassen sich dagegen keine Beschränkungen der Embryonenforschung ableiten: „the word ‚person', as used in the Fourteenth Amendment, does not include the unborn"[262]. Einige (wenige) Gliedstaaten haben Gesetze erlassen, welche die Embryonenforschung beschränken oder verbieten. In den übrigen Gliedstaaten sind lediglich Förderbestimmungen einzuhalten. Gefördert wird Embryonenforschung derzeit durch einzelne Bundesstaaten (z.B. Kalifornien), Wirtschaftsunternehmen und private Organisationen.[263]

Von besonderer Bedeutung auf Bundesebene ist das sog. „Dickey-Wicker Amendment" aus dem Jahr 1990, eine Übergangsbestimmung im Gesetz über den Haushalt des Gesundheitsministeriums, welche den Einsatz von Bundesmitteln für

---

[256] Bundesgesetz über die Forschung an embryonalen Stammzellen (Stammzellenforschungsgesetz – StFG) vom 19. Dezember 2003.
[257] Siehe Kapitel C.II.4.
[258] Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizingesetz – FMedG) vom 18. Dezember 1998.
[259] Vgl. auch *Sprecher*, Der Keimbahneingriff im schweizerischen Recht, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 273–361 (286 f.).
[260] In diesem Sinne auch *Schweizer* (o. Fußn. 71), S. 43, 49.
[261] *Alta Charo* (o. Fußn. 100), S. 442.
[262] United States Supreme Court, Urt. v. 22.1.1973 – 410 U.S. 113, *Roe v Wade*, Abschnitt IX A.
[263] *Alta Charo* (o. Fußn. 100), S. 445.

Embryonen erzeugende, schädigende oder verbrauchende Forschung untersagt. Fördermittel des Bundes dürfen daher auch nicht für die Gewinnung neuer embryonaler Stammzelllinien verwendet werden (wohl aber für die Forschung an bzw. mit ESZ, die mit privaten oder gliedstaatlichen Mitteln erzeugt wurden).[264]

Das „Dickey-Wicker Amendment“ hat insbesondere Bedeutung für die Forschungsförderung durch die National Institutes of Health (NIH), einer dem US-amerikanischen Gesundheitsministerium nachgeordneten Behörde. Dabei wird die Forschung an Gameten und die Embryonenforschung von den Richtlinien über die Forschung mit rekombinanten oder synthetischen Nukleinsäuremolekülen (Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules) erfasst, die von den NIH bereits 1976 erlassen wurden[265] und seither regelmäßig fortgeschrieben werden (zuletzt 2019).[266] Zwingend vorgeschrieben sind diese (Förder-)Richtlinien für unmittelbar von den NIH geförderte Forschungsprojekte sowie für Projekte von NIH-geförderten Institutionen. Sie werden jedoch auch darüber hinaus, z.B. im Kontext privatfinanzierter Forschung, freiwillig befolgt.[267] Ein Kernelement der Richtlinien ist die Begutachtung von Forschungsprojekten durch eine unabhängige, an der betreffenden (Forschungs-)Einrichtung einzurichtende Kommission für biologische Sicherheit (Institutional Biosafety Committee), deren Sitzungsprotokolle veröffentlicht werden.[268]

6. Japan

Die ethischen Leitlinien für medizinische und gesundheitliche Forschung am Menschen, welche das Bildungs- und das Gesundheitsministerium 2014 verabschiedet haben, erlauben lediglich die Forschung an überzähligen Embryonen, die für die künstliche Befruchtung erzeugt wurden, und an deren Stammzellen.[269] Diese muss nach den ethischen Leitlinien für die Forschung an Therapien der assistierten Reproduktion einschließlich der Herstellung von Befruchtungsembryonen, welche das Bildungs- und

[264] *Sanzo* (o. Fußn. 78), S. 2.
[265] Fed.Reg. Bd. 41 (1976), S. 27911 ff.
[266] Fed.Reg. Bd. 84 (2019), S. 17858 ff.
[267] *Dederer*, Gentechnikrecht im Wettbewerb der Systeme, 1998, S. 182, m.w.N.
[268] *Alta Charo* (o. Fußn. 100), S. 443.
[269] *Ishii*, The Regulation of Human Germline Genome Modification in Japan, in: Boggio/Romano/Almqvist (Hrsg.), Human germline genome modification and the right to science, 2020, S. 441–468 (452).

das Gesundheitsministerium bereits 2010 erlassen haben, zudem von außerordentlicher Bedeutung für die Wissenschaft sein.[270] Obgleich alle diese Leitlinien rechtlich nicht verbindlich sind, so werden sie doch von japanischen Wissenschaftlern eingehalten, auch wegen der Veröffentlichung von Verstößen gegen diese Vorschriften.[271]

7. Republik Korea

Die Forschung an Embryonen und ESZ ist in Südkorea im dritten Abschnitt des Bioethikgesetzes geregelt. Sie ist nur an überzähligen Embryonen, die für die künstliche Befruchtung erzeugt wurden, und an deren ESZ zulässig (Art. 29 Abs. 1 Bioethikgesetz), wenn sie der Forschung zur Behandlung von Unfruchtbarkeit (Art. 29 Abs. 1 Nr. 1 Bioethikgesetz) oder der Erforschung bestimmter seltener oder derzeit unheilbarer Krankheiten (Art. 29 Abs. 1 Nr. 1 Bioethikgesetz i.V.m. Art. 12 des Umsetzungsdekrets zum Bioethikgesetz[272]) dienen.[273] Entsprechende Forschungsprojekte bedürfen der Genehmigung des Gesundheitsministeriums (Art. 30 Abs. 1 Bioethikgesetz). Mit dem Antrag muss die Bewertung der zuständigen Ethikkommission vorgelegt werden (Art. 30 Abs. 2 Bioethikgesetz).

8. China

Die Embryonenforschung ist in China äußerst liberal geregelt. Grundsätzlich ist die Forschung an Gameten, Zygoten und Embryonen erlaubt.[274] Ihre Spende und Verwendung in der Forschung werden von Ethikkommissionen überwacht.[275] Der Handel mit Gameten, Zygoten, Embryonen sowie ESZ ist jedoch ebenso untersagt wie die Erzeugung von Embryonen zu kommerziellen Zwecken.[276]

---

[270] *Yonemura/Takayama/Tatsui*, Report on the Regulation of Genome Editing in Japan, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 157–173 (165).
[271] *Yonemura/Takayama/Tatsui* (o. Fußn. 270), S. 165.
[272] Dekret des Präsidenten Nr. 28211.
[273] Vgl. *Kim*, Legal Regulation of Gene Technology in Korea, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 413–428 (422).
[274] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89.
[275] Verordnung über Techniken der assistierten Reproduktion, Drittes Dokument *„Ethische Leitprinzipien für Techniken der assistierten Reproduktion sowie Samenbanken“*, Teil I, Art. 7, zit. nach *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89. – Die englische Übersetzung ist mittlerweile nicht mehr online verfügbar.
[276] Verordnung über Techniken der assistierten Reproduktion, Drittes Dokument *„Ethische Leitprinzipien für Techniken der assistierten Reproduktion sowie Samenbanken“*, Teil I, Art. 6, zit. nach *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89.

2003 haben das Wissenschafts- und das Gesundheitsministerium die Ethikrichtlinie für die Forschung mit humanen ESZ[277] erlassen.[278] Sie erlaubt die Forschung mit humanen ESZ, sofern diese aus überzähligen Embryonen, welche für die In-vitro-Fertilisation erzeugt wurden, aus abgetriebenen Embryonen oder aus im Wege des somatischen Zellkerntransfers oder durch Parthenogenese erzeugten Embryonen gewonnen werden (Art. 5 der Ethikrichtlinie). Darüber hinaus ist die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken jedoch verboten (Art. 5 der Ethikrichtlinie). Dies gilt insbesondere für die Erzeugung aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSZ) oder artifiziellen Gameten.[279] Embryonen, die für die Forschung verwendet werden, dürfen nicht länger als 14 Tage ab Beginn der embryonalen Entwicklung *in vitro* kultiviert werden (Art. 6 der Ethikrichtlinie). Zudem ist es verboten, solche Embryonen auf einen Menschen zu übertragen (Art. 6 der Ethikrichtlinie). Da es jedoch weder eine Registrierungs- oder Genehmigungspflicht noch eine andere Form administrativer Aufsicht gibt, ist die Einhaltung der Ethikrichtlinie nicht gewährleistet.[280]

II. Keimbahntherapie

1. Deutschland

Seit dem Inkrafttreten des Embryonenschutzgesetzes am 1. Januar 1991 (§ 13 ESchG) ist es in Deutschland verboten, „die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich [zu] veränder[n]“ (§ 5 Abs. 1 ESchG). Unter Keimbahnzellen sind „alle Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung“ (§ 8 Abs. 3 ESchG) zu verstehen. Zu den Keimbahnzellen gehören danach auch die Keimzellen (Ei- und Samenzellen). Ferner ist es verboten, „eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung [zu] verwende[n]“ (§ 5 Abs. 2 ESchG). Im Zusammenspiel ergibt sich aus diesen Vorschriften ein absolutes Verbot der Keimbahntherapie, das auch hinsichtlich

[277] In chinesischer Sprache abrufbar unter http://www.cncbd.org.cn/News/Detail/3376 (zuletzt geprüft am 24.08.2020).
[278] *Jiang*, Regulating Human Embryonic Stem Cell in China, 2016, S. 25.
[279] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 90.
[280] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 90 f.

des Versuchs (§ 5 Abs. 3 ESchG) strafbewehrt ist: Zuwiderhandlungen können mit bis zu fünf Jahren Freiheitsstrafe geahndet werden.[281]

Die Forschung an Keim- und Keimbahnzellen *in vitro* ist hingegen erlaubt, sofern die Keimzellen nicht zur Befruchtung verwendet werden (§ 5 Abs. 4 Nr. 1 ESchG) bzw. die Keimbahnzellen nicht auf einen Embryo, Foetus oder Menschen (rück-)übertragen werden oder aus ihnen Keimzellen entstehen (§ 5 Abs. 4 Nr. 2 ESchG).

Der Gesetzgeber hat das ausnahmslose Verbot der therapeutischen Veränderung von Keim- und Keimbahnzellen 1989 damit begründet, dass darauf gerichtete Verfahren die vorherige Forschung am Menschen erforderten. Bereits derartige Versuche seien jedoch wegen der damit verbundenen Gesundheitsrisiken – nach dem damaligen Erkenntnisstand – ethisch nicht vertretbar. Die Frage, ob therapeutische Keimbahneingriffe unabhängig von diesen Erwägungen überhaupt verantwortet werden könnten, ließ die Gesetzesbegründung explizit offen, verwies jedoch auf die Gefahr eines Missbrauchs zu Zwecken der Menschenzüchtung.[282] Daher wird sich die Frage nach der Existenz kategorialer Argumente, die *a priori* gegen die Zulässigkeit der Keimbahntherapie als solcher sprechen, erneut stellen, sollte diese in Zukunft mit hinreichender Sicherheit durchführbar sein.[283]

Gegenwärtig wird diskutiert, inwieweit auch humane artifizielle Gameten, die aus iPSZ gewonnen wurden, vom Embryonenschutzgesetz erfasst sind. Eine Keimbahntherapie kann gerade auch mittels genetischer Veränderung solcher künstlicher menschlicher Keimzellen vorgenommen werden. Bei dieser Vorgehensweise lässt sich die Sicherheit der Keimbahntherapie deshalb besonders gut gewährleisten, weil die genetische Veränderung, z.B. mittels Genomeditierung, an den iPSZ und damit *in vitro* vorgenommen wird. Denn dies erlaubt die Analyse, ob und inwieweit die beabsichtigte genetische Veränderung gelungen ist.[284] Hinsichtlich humaner artifizieller Gameten besteht weitestgehend Einigkeit, dass diese jedenfalls vom Begriff der Keimbahnzelle

---

[281] Der Versuch kann milder bestraft werden (§ 23 Abs. 2 StGB).
[282] BT-Drucks. 11/5460, S. 11.
[283] *Deuring/Taupitz*, Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn – Deutschland, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 99–124 (102).
[284] Siehe *Cantz*, Introduction to Genome Editing in Induced Pluripotent Stem Cells, Gametes, and Embryos, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung), noch unveröffentlichtes Manuskript S. 4, 6.

(§ 5 Abs. 1 ESchG) nicht erfasst werden.[285] Ob dies auch für den Begriff der Keimzelle (§ 5 Abs. 2 ESchG) gilt, ist hingegen umstritten.[286]

2. Frankreich

Seit im Jahr 1994 das erste Bioethikgesetz verabschiedet wurde, ist die Keimbahntherapie in Frankreich verboten: „Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine. […], aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne." (Art. 16-4 *Code Civil*). Interessant ist die explizite Verknüpfung mit der Integrität der menschlichen Spezies, wenngleich unklar ist, ob dieser zugleich Verfassungsrang zukommt.[287]

3. Vereinigtes Königreich

Im Vereinigten Königreich dürfen nur „erlaubte" Embryonen oder Keimzellen auf eine Frau übertragen werden (§ 3(2) HFE Act). „Erlaubte" Keimzellen sind dabei nur solche, die aus den Ovarien oder Testes stammen und deren nukleare oder mitochondriale DNA nicht verändert wurde (§ 3ZA(2), (3) HFE Act). Ein „erlaubter" Embryo muss durch Befruchtung einer „erlaubten" Eizelle durch ein „erlaubtes" Spermium entstanden sein. Weder darf nukleare oder mitochondriale DNA verändert worden sein, noch darf ihm eine fremde Zelle hinzugefügt worden sein (§ 3ZE(4) HFE Act). Somit ist die Keimbahntherapie im Vereinigten Königreich grundsätzlich verboten.

Allerdings eröffnet § 3ZE(5) HFE Act die Möglichkeit, durch Rechtsverordnung weitere Eizellen und Embryonen als „erlaubt" zu definieren, wenn sie ein Verfahren durchlaufen haben, welches der Weitergabe einer schweren mitochondrialen Erkrankung vorbeugen soll. Von dieser Ermächtigung machen die Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015[288] Gebrauch. Ihnen zufolge gilt eine Eizelle auch dann als „erlaubt", wenn ein Zellkerntransfer durchgeführt wurde (§ 3(a), § 4). Voraussetzung ist, dass bei der Frau, aus deren Eizelle der Zellkern trans-

---

[285] *Deuring/Taupitz* (o. Fußn. 283), S. 103 (mit weiteren Nachweisen); *Faltus*, Stammzellenreprogrammierung, 2016, S. 462; *Enghofer*, Humane artifizielle Gameten, 2018, S. 292.

[286] Für die Anwendung des Begriffs der Keimzelle auf aus iPSZ gewonnene humane artifizielle Gameten: *Deuring/Taupitz* (o. Fußn. 283), S. 106; *Enghofer* (o. Fußn. 285), S. 299; anders *Faltus* (o. Fußn. 285), S. 461 f.

[287] Vgl. *Rial-Sebbag*, Human Germ-Line Interventions: The French Legal Framework, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 125–139 (126 f.).

[288] The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015, abrufbar unter https://www.legislation.gov.uk/uksi/2015/572/made/data.pdf (zuletzt geprüft am 27.08.2020). – Alle nachfolgenden Paragraphenangaben dieses Abschnitts beziehen sich auf diese Verordnung.

feriert wurde, das Risiko besteht, dass jede ihrer Eizellen genetisch bedingte mitochondriale Anomalien aufweist, die ein hohes Risiko für eine schwere mitochondriale Erkrankung mit sich bringen (§ 5). Ebenso gilt unter denselben Voraussetzungen (§ 8) ein Embryo als „erlaubt", an dem ein Vorkerntransfer durchgeführt wurde (§ 6(a), § 7). Stets ist eine Genehmigung der Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), einer Behörde im Geschäftsbereich des Gesundheitsministeriums, erforderlich.[289]

Die Qualifizierung dieser „Mitochondrienspende" als Keimbahntherapie erscheint zunächst nicht ganz unzweifelhaft. Denn weder wurde der transferierte Zellkern der „abgebenden" (mitochondrial „kranken") Eizelle der Mutter, noch wurden die Mitochondrien der „aufnehmenden", zuvor entkernten (mitochondrial „gesunden") Eizelle einer dritten Frau genetisch verändert.[290] Allerdings kann insofern doch von einer Keimbahntherapie gesprochen werden, als die Keimbahn der Mutter in Gestalt ausgetauschten mitochondrialen genetischen Materials als genetisch verändert aufgefasst werden kann.

4. Schweiz

Das schweizerische Verbot der Keimbahntherapie ist seit 1996[291] in Art. 119 Abs. 2 lit. a der Bundesverfassung[292] verankert. Dieser statuiert: „Alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen sind unzulässig." Einfachgesetzlich ist es in Art. 35 Abs. 1 und 2 FMedG umgesetzt, der zugleich für den Fall einer Zuwiderhandlung eine Strafandrohung von bis zu drei Jahren Freiheitsstrafe enthält.

5. Vereinigte Staaten

Auf Bundesebene existiert in den Vereinigten Staaten kein direktes Verbot der Keimbahntherapie.[293] Daher finden die allgemeinen arzneimittelrechtlichen Vorschriften auch auf die Keimbahntherapie Anwendung. Somit fällt die Keimbahntherapie in den

---

[289] *Grunert*, The Legal Framework Concerning Gene-Editing Techniques in the UK: Problems and Solutions, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 457–482 (462 f.).

[290] Genauer zu den Verfahren der „Mitochondrienspende" ausführlich *Lehmann*, Die Mitochondrienersatztherapie, 2020, S. 48-62; knapper *Maurer*, Drei-Eltern-Kinder, 2020, S. 52-55.

[291] Vgl. *Schweizer* (o. Fußn. 71).

[292] Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999.

[293] *Macintosh*, The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United States, in: Boggio/Romano/Almqvist (Hrsg.), Human germline genome modification and the right to science, 2020, S. 103–128 (109). – In einigen Bundesstaaten existiert ein solches Verbot allerdings schon, vgl. Kapitel C.I.5 zur Embryonenforschung.

Zuständigkeitsbereich der FDA, welche darauf den regulatorischen Rahmen für Zell- und Gewebetransplantationen (biological products) anzuwenden hat.[294] Das bedeutet, dass grundsätzlich eine Marktzulassung (biologics license) beantragt werden muss, die (unter anderem) auf der Grundlage von Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, die im Rahmen klinischer Prüfungen erhoben wurden, gewährt wird.[295] Klinische Prüfungen wiederum dürfen nur mit einer IND-Genehmigung der FDA durchgeführt werden.[296] Auch für eine Anwendung in Spezialbedarfs- bzw. Härtefällen (expanded access use) ist eine entsprechende IND-Genehmigung erforderlich.[297]

An diese regulatorischen Gegebenheiten knüpft der US-amerikanische Gesetzgeber an. Als Reaktion auf die jüngeren Entwicklungen in anderen Ländern hat der Kongress seit 2015 stets einen Passus[298] in die jährlichen Bundeshaushaltsgesetze aufgenommen, welcher der FDA die Verwendung von Haushaltsmitteln für die Bearbeitung von IND-Anträgen untersagt, die auf die Durchführung einer Keimbahntherapie gerichtet sind.[299] Somit darf die FDA weder klinische Prüfungen noch eine Anwendung in Spezialbedarfs- bzw. Härtefällen (expanded access use) genehmigen.[300] Dies führt dazu, dass die Datengrundlage für eine biologics license nicht in Form von klinischen Prüfungen erhoben werden kann, weshalb erfolgreiche BLAs unmöglich sind. Die Folge dieser nach kontinentaleuropäischem Verständnis eher ungewöhnlichen Regelungstechnik ist – *de facto* – ein vollständiges Moratorium für die Keimbahntherapie in den Vereinigten Staaten.[301]

6. Japan

In den Leitlinien für klinische Forschung an Gentherapien, welche das Gesundheitsministerium 2015 verabschiedet hat, ist ein Verbot klinischer Studien, die eine Keimbahntherapie zum Gegenstand haben, normiert.[302] Ein Verbot individueller Heilversuche

---

[294] *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*, Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance, 2017, S. 35.
[295] Siehe Kapitel B.III.5.
[296] Siehe Kapitel B.II.5.
[297] Siehe Kapitel B.IV.5.
[298] „Sec. 749. None of the funds made available by this Act may be used to notify a sponsor or otherwise acknowledge receipt of a submission for an exemption for investigational use of a drug or biological product under section 505(i) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(i)) or section 351(a)(3) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a)(3)) in research in which a human embryo is intentionally created or modified to include a heritable genetic modification. Any such submission shall be deemed to have not been received by the Secretary, and the exemption may not go into effect."
[299] *Alta Charo* (o. Fußn. 100), S. 455.
[300] Auch die NIH würden Anträge zur Keimbahntherapie nicht bearbeiten. Siehe *Herdegen/Dederer/Girschick* (o. Fußn. 76), Rn. 257.
[301] *Macintosh* (o. Fußn. 293), S. 111.
[302] *Ishii* (o. Fußn. 269), S. 457.

hingegen existiert in Japan nicht, so dass diese zumindest theoretisch rechtlich möglich wären.[303]

Zwar hat das technische Komitee, welches das japanische Gesundheitsministerium zu Fragen der Arzneimittelregulierung berät, ein generelles Verbot der Implantation genetisch modifizierter befruchteter Eizellen vorgeschlagen, doch wurde ein solches bis *dato* nicht erlassen.[304] Auch die Japan Society of Human Genomics, die Japan Society for Reproductive Medicine, die Japan Society of Gene and Cell Therapy und die Japan Society of Obstetrics and Gynecology haben sich 2016 in einer gemeinsamen Empfehlung dieser Forderung angeschlossen.[305] Im April 2019 hat die japanische Regierung nun einen „Plan hinsichtlich eines Gesetzes zur klinischen Anwendung der Genomeditierung“ vorgelegt, das auch ein entsprechendes Verbot enthalten könnte.[306]

7. Republik Korea

In der Republik Korea ist die Keimbahntherapie durch Art. 47 Abs. 3 des Bioethikgesetzes verboten. Verstöße gegen dieses Verbot können mit bis zu zwei Jahren Freiheitsstrafe geahndet werden (Art. 67 Abs. 1 Nr. 5 Bioethikgesetz). Ähnlich wie in Deutschland liegt dieser gesetzgeberischen Entscheidung zu Grunde, dass die Risiken der Keimbahntherapie derzeit nicht genau bestimmt werden können.[307]

8. China

Die verfassungsrechtliche Zulässigkeit von Keimbahneingriffen ist noch ungeklärt. Unabhängig von Fragen der verfassungsrechtlichen (Un-)Zulässigkeit war der Eingriff in die menschliche Keimbahn jedenfalls bereits vor der von *He Jiankui* im Jahr 2018 vorgenommenen Keimbahneditierung an weiblichen Zwillingen auf einfachrechtlicher Ebene verboten. Die Verordnung über Techniken der assistierten Reproduktion, die 2001 von der Staatlichen Kommission für Gesundheitswesen und Familienplanung erlassen und zwei Jahre darauf nochmals verschärft worden war, verbot (und verbietet weiterhin) gentechnische Eingriffe in menschliche Gameten, Zygoten und Embryonen,

[303] *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 45.
[304] *Okura/Matsuyama* (o. Fußn. 108), S. 45.
[305] *Yonemura/Takayama/Tatsui* (o. Fußn. 270), S. 168.
[306] *Deuring*, Keimbahninterventionen im Bereich der Forschung in vitro sowie mit Ausblick auf geborene Menschen, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 485–535 (520).
[307] *Shin* (o. Fußn. 110), S. 20.

die zur Fortpflanzung verwendet werden.[308] Außerdem sind Ooplasma-Transplantation (Mytochondrien-Transfer) und Zellkern-Transplantation (Zellkerntransfer) zu Fortpflanzungszwecken verboten.[309] Somit besteht jedenfalls seit dem Jahr 2001 „a complete ban for reproductive uses of heritable forms of genome editing in humans“[310]. Für Verstöße gegen dieses Verbot besteht jedoch keine strafrechtliche Haftung, sondern lediglich unter Umständen eine bußgeldrechtliche Verantwortlichkeit.[311]

[308] Verordnung über Techniken der assistierten Reproduktion, Erstes Dokument *„Technische Normen zu Techniken der assistierten Reproduktion“*, Teil III, zit. nach *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89. – Die englische Übersetzung ist mittlerweile nicht mehr online verfügbar.
[309] Verordnung über Techniken der assistierten Reproduktion, Erstes Dokument *„Technische Normen zu Techniken der assistierten Reproduktion“*, Teil III, zit. nach *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89.
[310] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 89.
[311] *Jiang* (o. Fußn. 124), S. 97.

D. Regulierungstendenzen

Regulierungstendenzen auf dem Gebiet der somatischen Gentherapie ergeben sich letztlich aus rechtlichen Entwicklungen, welche das gesamte Feld der regenerativen Medizin und damit den Bereich der zell- und gewebebasierten Therapien betreffen. Hintergrund hierfür ist (auch) die rasante Entwicklung der Stammzelltechnologie, insbesondere mit Blick auf die klinische Anwendung von auf iPSZ beruhenden, also iPSZ-basierten Zelltherapeutika. Zu den zell- und gewebebasierten Therapien gehören letztlich auch die somatischen Gentherapien jedenfalls insoweit, als es sich um Ex-vivo-Therapieansätze handelt. Jene lassen sich mit iPSZ-basierten Zelltherapien kombinieren, indem somatische Zellen zu iPSZ reprogrammiert, jene genomeditiert und anschließend in die zu transplantierenden, injizierenden oder sonst zu verabreichenden (Vorläufer-)Zellen redifferenziert werden.

Generell zeichnen sich danach (auch) im Bereich der somatischen Gentherapie zwei gegenläufige Regulierungstendenzen ab, nämlich Tendenzen zur Deregulierung und zur strikteren Regulierung.

1. Deregulierung

Auf der einen Seite stehen Ansätze der Deregulierung.[312] Sie bezwecken auf wirtschafts- und gesundheitspolitischem Gebiet eine Förderung von Forschung und Innovation (auch) im Bereich der Anwendung der Gentechnologie am Menschen. Auf individueller Ebene sollen sie die Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel insbesondere bei der Behandlung schwerer, bislang vielfach unheilbarer, genetisch bedingter Krankheiten sicherstellen. Beispiele für deregulatorische Ansätze sind die verschiedenen Spielarten bedingter Zulassungen in China, Japan, Korea und den USA, aber auch in Europa, die auf einstweilen unvollständiger Datengrundlage erteilt werden.

Von den medizinischen Fachgesellschaften EASAC (European Academies Science Advisory Council) und FEAM (Federation of the European Academies of Medicine) wird diese Entwicklung allerdings äußerst kritisch gesehen. In ihrem aktuellen gemeinsamen Bericht zur regenerativen Medizin warnen sie vor einer Absenkung regulatorischer Standards für die regenerative Medizin, zu welcher auch die somatische Gentherapie zu rechnen ist.[313] Zwar gebe es hohe Erwartungen an das Potential (unter

[312] Tendenziell kritisch zu einem „Deregulierungswettlauf“ im Beriech der Regulierung von Stammzelltherapien Editorial (o.N.), A stem-cell race that no one wins, Nature Bd. 573 (2019), S. 463; *Cyranoski*, Stem cells 2 go, Nature Bd. 573 (2019), S. 482–485.
[313] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 4.

anderem) von Gentherapien, doch ließen sich diese bisher in der klinischen Praxis noch nicht erfüllen.[314] Medikamentenhersteller und -anwender machten sich regulatorische Unterschiede zwischen den Staaten zu Nutze.[315] Angesichts dieser Wettbewerbssituation drohe eine internationale Deregulierungswelle: Staaten senkten regulatorische Standards ab, um ihre Wettbewerbsfähigkeit zu erhalten. Dabei würden sie den Auswirkungen auf die Sicherheit der Patienten und auf die Finanzierung ihrer Gesundheitssysteme nicht in ausreichendem Maße Rechnung tragen. Gleichzeitig werde das Vertrauen der Öffentlichkeit in die wissenschaftliche Forschung gefährdet.[316]

Vor diesem Hintergrund fordern die Experten der europäischen Wissenschaftsakademien und deren medizinischer Sektionen, die EU müsse die bestehenden Standards bei der Regulierung (auch) der somatischen Gentherapie aufrechterhalten.[317] Regulatorische Verfahren müssten transparent und evidenzbasiert ausgestaltet sein.[318] Die Regulierungsbehörden sollten mit den Arzneimittelherstellern in einen wissenschaftlichen Dialog treten.[319] Die Krankenhausausnahme dürfe nicht dazu dienen, das Erfordernis replizierbarer klinischer Prüfungen zu umgehen.[320] Deren nationale Umsetzung sollte weitergehend harmonisiert werden.[321] Die Anwendung weiterer Ausnahmevorschriften, namentlich der special needs exemption aus Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG, wird gleichfalls kritisch gesehen.[322]

Gleichfalls der Deregulierung dienen Ansätze, Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren zu beschleunigen, wie sie beispielsweise in China mit der Reform des Arzneimittelgesetzes (2018) oder in Korea mit dem Biopharmazeutikagesetz (2020) implementiert wurden, aber auch in Europa sowie in Japan und den USA bestehen. Auch solche Ansätze bezwecken, die Translation der Grundlagenforschung in die angewandte Forschung und die klinische Anwendung sowie gegebenenfalls in marktfähige Produkte zu beflügeln.

2. Striktere Regulierung

Auf der anderen Seite stehen Ansätze, welche die Regulierung im Interesse der Patientensicherheit verschärfen. Dabei handelt es sich mitunter um politische Reaktionen

[314] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 5.
[315] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 13.
[316] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 13.
[317] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 1.
[318] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 5.
[319] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 11.
[320] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 9.
[321] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 10, 20.
[322] Vgl. *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 9.

auf öffentliche Gesundheitsskandale, beispielsweise in Japan (2013)[323] und China (2016)[324].

In dieselbe Richtung geht der am 15. August 2020 in Kraft getretene § 63j AMG, der Meldepflichten (nur) für schwerwiegende Nebenwirkungen beim Einsatz von Gentherapeutika aus ärztlicher Eigenherstellung, die keiner vorherigen produktbezogenen Genehmigungspflicht unterliegen, vorsieht. Für solche Arzneimittel wurde außerdem eine Anzeigepflicht beim PEI eingeführt (§ 67 Abs. 9 AMG). Hier zeigt sich, dass gerade auf dem Gebiet der regenerativen Medizin auch Regulierungslücken zu schließen sein können. Denn die auf diesem innovativen Gebiet eingesetzten Zell-, Gen- und Gewebetherapeutika sind einerseits hinsichtlich der Beurteilung ihrer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit hochkomplex, dürften sich aber andererseits in sehr naher Zukunft mit Hilfe spezieller, weitgehend automatisierter Reprogrammierungs-, Differenzierungs-, Genmodifikations- und Hochdurchsatzanalysegeräte in praktisch jeder Arztpraxis produzieren und applizieren lassen.[325]

3. Transparenz

Zuletzt sei die neue, bereits in Kraft getretene, aber noch nicht anwendbare VO (EU) Nr. 536/2014[326] der Europäischen Union über klinische Prüfungen erwähnt. Diese vereinheitlicht das Verfahren zur wissenschaftlichen und ethischen Bewertung klinischer Prüfungen in der Europäischen Union noch weiter, als das zum bisherigen Zeitpunkt schon der Fall ist.[327] Das wird insbesondere auch die GCP- und GMP-Standards betreffen (Art. 47 UAbs. 2, Art. 63 Abs. 1 VO [EU] Nr. 536/2014). Die Vollzugszuständigkeit für die Genehmigung und Überwachung klinischer Prüfungen verbleibt aber bei den Mitgliedstaaten. Dabei soll die Kommunikation zwischen den Antragstellern, den Ethikkommissionen und den beteiligten Behörden weitestgehend digitalisiert ablaufen (Art. 80 ff. VO [EU] Nr. 536/2014). Hierzu dient ein Informationssystem für Klinische Prüfungen (Clinical Trials Information System – CTIS), das von der EMA verwaltet werden wird und dessen wesentliche Bestandteile ein zentrales EU-Portal und eine

---

[323] *Konomi/Tobita/Kimura/Sato*, New Japanes Initiatives on Stem Cell Therapies, Cell Stem Cell 2015, S. 350–352 (350).
[324] *Wang/Wang/Cai* (o. Fußn. 117), S. 345.
[325] Vgl. *Faltus/Marquas/Schulz*, Zur Frage der rechtlichen Klassifikation eigenhergestellter zellbasierter Therapeutika in Point-of-Care-Konstellationen, MedR 2017, S. 533–538 (534, 537).
[326] Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1).
[327] Zusammenfassend etwa https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en (zuletzt geprüft am 02.09.2020).

Datenbank sein werden. Damit wird einem wesentlichen Anliegen der Neuregulierung klinischer Prüfungen Rechnung getragen, nämlich der Transparenz, und zwar nicht nur gegenüber der Fachöffentlichkeit, sondern auch gegenüber der allgemeinen Öffentlichkeit.[328] Zugleich soll die Durchführung multinationaler klinischer Prüfungen in mehreren EU-Mitgliedstaaten vereinfacht werden.[329] Mit der (von der – informationstechnisch offenbar schwierigen – Einrichtung des CTIS abhängigen) Anwendbarkeit der Verordnung ist wohl erst für Ende des Jahres 2021 zu rechnen.[330]

[328] Im Überblick hierzu https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en (zuletzt geprüft am 02.09.2020); https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation (zuletzt geprüft am 02.09.2020).
[329] https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en (zuletzt geprüft am 02.09.2020).
[330] Näher dazu https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation (zuletzt geprüft am 02.09.2020).

E. Auswirkungen des regulatorischen Rahmens auf Forschung und Innovation

Die vorliegende Studie unternimmt nachfolgend den Versuch zu analysieren, wie der deutsche und europäische Rechtsrahmens für die somatische Gentherapie und die Keimbahntherapie von Normadressaten in Deutschland wahrgenommen wird. Ergänzend werden die Perspektiven der deutschen und der US-amerikanischen Regulierungsbehörden, PEI und FDA, auf das von ihnen jeweils angewandte Regelwerk und die von ihnen mitgestaltete Regulierung einander gegenübergestellt. Statistisch repräsentativ erhobene Daten existieren zu diesen Fragestellungen nicht und lassen sich angesichts der kleinen Zahl an einschlägig tätigen Wissenschaftlern in Grundlagen-, präklinischer und klinischer sowie angewandter Forschung und an Behördenmitarbeitern mit der einschlägigen Regulierungsexpertise auch nicht sozialwissenschaftlich-empirisch *lege artis* erheben. Daher wurden qualitative Experteninterviews mit Forscherinnen und Forschern aus der medizinischen Wissenschaft und der pharmazeutischen Industrie in Deutschland sowie mit einem Mitarbeiter des PEI als der für Deutschland zuständigen Regulierungsbehörden und zwei Mitarbeitern der FDA als der für die USA zuständigen Regulierungsbehörde geführt.[331] Insgesamt ergaben diese Experteninterviews an vielen Stellen ein einheitliches, an einigen Stelle aber auch ein heterogenes Bild.

[331] Im Einzelnen wurden folgende Personen (hier in alphabetischer Reihenfolge wiedergegeben) interviewt:
Dr. Manuela Braun (Bayer AG);
Dr. Gabriele Bräunlich (Bayer AG);
Dr. Wilson Bryan (FDA);
Prof. Dr. Frank Buchholz (Technische Universität Dresden);
Prof. Dr. Hildegard Büning (Medizinische Hochschule Hannover);
Prof. Dr. Toni Cathomen (Universität Freiburg);
Dr. André Cohnen (Bayer AG);
Prof. Dr. Selim Corbacioglu (Universität Regensburg);
Prof. Dr. Boris Fehse (Universität Hamburg);
Prof. Dr. Ulrike Köhl (Universität Leipzig);
Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Universität Hamburg);
Dr. Raj K. Puri (FDA);
Dr. Tatiana Anna Reimer (Bayer AG);
PD Dr. Matthias Renner (PEI);
Dr. Lars Roese (Bayer AG);
Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger (Medizinische Hochschule Hannover);
Prof. Dr. Barbara Wilhelm (Universität Tübingen).

I. Einschätzungen aus Wissenschaft und Industrie

1. Kommunikation mit Behörden und Kommissionen

Eine zentrale Rolle für die Regulierung von Gentherapeutika spielt das PEI als zuständige Bundesoberbehörde. Dieses genießt in Kreisen der Interviewten höchstes Ansehen. Den Behördenmitarbeitern wird durchgehend sehr hohe, wissenschaftliche Fachkompetenz bescheinigt. Darüber hinaus wird als Vorteil angesehen, dass die Mitarbeiter meist selbst in der Forschung aktiv waren, also keine nur medizinisch oder naturwissenschaftlich ausgebildeten Regulierer seien, sondern die medizinisch-naturwissenschaftliche Forschung aus langjähriger eigener Anschauung kennen würden. Dieser Befund wird gerade auch im Ländervergleich hervorgehoben, wonach in den Regulierungsbehörden einiger anderer Staaten der EU keine in dieser Weise ausgewiesenen Wissenschaftler mit der Regulierung betraut seien. Weitergehend wird dem PEI eine führende Rolle unter den nationalen Zulassungsbehörden innerhalb der EU insofern zugesprochen, als dessen Auffassungen in ganz Europa respektiert würden, ihm also offenbar eine hohe Autorität zuerkannt werde; so werde auch der Vorsitz im CAT von einem Vertreter des PEI wahrgenommen.

Allgemein wird die Kommunikation und Zusammenarbeit mit dem PEI, jedenfalls auf dem hier interessierenden Gebiet der somatischen Gentherapie, als sehr konstruktiv wahrgenommen. Sowohl die formelle und informelle Kommunikation vor und im Verlauf von Verwaltungsverfahren als auch der wissenschaftliche Austausch auf Fachtagungen und im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie e.V. bzw. der European Society of Gene & Cell Therapy werden überaus positiv bewertet. Hierfür spielt offenbar auch die Kontinuität der behördlichen Ansprechpartner im PEI eine bedeutende Rolle. Besonders die Möglichkeit eines Vorgesprächs im Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen von Gentherapeutika wird als sehr gewinnbringend wahrgenommen. Die Rückmeldungen des PEI – sowohl im Rahmen von Vorgesprächen als auch bei der Bearbeitung von Anträgen – seien insofern stets weiterführend und hilfreich. Es werde im PEI sehr genau, gründlich und strukturiert gearbeitet.

Ein durchaus wesentlicher, mehrfach geäußerter Kritikpunkt ist die Dauer, bis Termine zustande kommen oder über die Genehmigung klinischer Prüfungen entschieden wird. Das wird darauf zurückgeführt, dass am PEI nicht ausreichend Personal beschäftigt werde. Auch wenn diese Beobachtung nicht von allen Interviewten in gleichem Maße geteilt wird, so wird jedenfalls einhellig eine personelle Aufstockung

für nötig erachtet, um mit der bereits beginnenden, höchst dynamischen Entwicklung im Bereich gentherapeutischer Studien Schritt halten zu können. Zum Teil wird auch die Höhe der Gebühren für das Beratungsgespräch beim PEI kritisiert, die jedenfalls für Forschungseinrichtungen hoch seien.

Neben dem PEI sind zahlreiche Landesbehörden in verschiedenen Bereichen involviert: bei der Regulierung gentechnischer Anlagen und Arbeiten, bei der Genehmigung von Tierversuchen und bei der arzneimittelrechtlichen Herstellungserlaubnis. Die Kommunikation mit den mit gentechnischen Anlagen und Arbeiten befassten Behörden wird teilweise explizit positiv geschildert.

Anderes gilt für die Behörden, welche das Tierschutzgesetz vollziehen. Diese werden deutlich ambivalenter wahrgenommen. Zum Teil wird deren Verhalten als unkooperativ empfunden; zwar werden einerseits auch Verbesserungen, andererseits aber eben auch Verschlechterungen der Kommunikation konstatiert. Dies wird zum Teil auch darauf zurückgeführt, dass die Tierschutzbehörden – anders als das PEI – nicht mit Wissenschaftlern besetzt seien. Ebenso variiere die Geschwindigkeit, mit der Anträge bearbeitet werden. Kann die Bearbeitung anscheinend äußerst schnell, binnen Tagen, von statten gehen, so gehen andere Erfahrungen dahin, dass das behördliche Verhalten als Verschleppung wahrgenommen wird. Weitergehend besteht vereinzelt der Eindruck, dass Tierversuche infolge des bürokratisch-administrativen Aufwands praktisch unmöglich gemacht würden, was definitiv einen Standortnachteil für Deutschland darstelle.

Zur Kommunikation mit den Behörden, welche die Herstellungserlaubnis erteilen, wurden prinzipiell keine negativen Erfahrungen berichtet. Jedoch werden die Mitarbeiter bisweilen als nicht hinreichend kompetent wahrgenommen. Das wird zum einen darauf zurückgeführt, dass jene nie selbst in der Forschung aktiv waren. Zum anderen verhindere die breite Zuständigkeit jener Behörden die notwendige Spezialisierung. Die fehlende oder begrenzte eigene Kompetenz werde jedoch zumindest zum Teil dadurch kompensiert, dass die Entscheidung über die Erteilung der Herstellungserlaubnis im Benehmen mit dem PEI ergehe.

Die Tierversuchskommissionen sowie die Ethikkommissionen für die Beurteilung klinischer Prüfungen werden jedenfalls überwiegend als kooperativ und konstruktiv beschrieben. Teilweise wird explizit erwähnt, dass die Rückmeldungen zu einer Verbesserung des Studiendesigns auch in wissenschaftlicher Hinsicht geführt hätten. Wesentlicher Kritikpunkt ist allerdings mitunter die Arbeitsgeschwindigkeit, wobei diese

unter den Kommissionen offenbar erheblich variiert, weshalb nicht an jedem Standort Anlass für Beschwerden besteht.

2. Inhaltliche Anforderungen

Die inhaltlichen Anforderungen an gentechnische Anlagen und Arbeiten führen zu einem nicht unerheblichen Aufwand, werden jedoch meist, gerade in der Sicherheitsstufe 1, als (noch) vertretbar empfunden, aber keineswegs durchgehend. So wird, jedenfalls bei Arbeiten in der Sicherheitsstufe 2, der Papieraufwand angesichts der in Jahrzehnten gesammelten Erfahrungen als unangemessen hoch eingeschätzt. Unabhängig von der Sicherheitseinstufung wurde angesichts der Möglichkeiten der Digitalisierung in Frage gestellt, warum die Dokumentation weiterhin ausgedruckt und handschriftlich abgezeichnet werden muss. Vereinzelt besteht ferner der Eindruck, dass der Gesetzesvollzug in jüngerer Zeit eher wieder verschärft wurde.

Auch die materiellen Anforderungen an Tierversuche werden der Sache nach, für sich genommen, überwiegend als gerechtfertigt betrachtet. Die tierschutzrechtliche Regulierung beeinflusse aber in jedem Fall die zeitliche Planung. Ferner wird mehrfach auch konstatiert, dass in den letzten Jahren eine Verschärfung der Regulierung, vornehmlich in Gestalt des Gesetzesvollzugs, stattgefunden habe. Diese betreffe sowohl die inhaltlichen Maßstäbe als auch die formalen Anforderungen an Anträge und Dokumentationen. Letztere kosteten unnötige Zeit, was sich durch Vereinfachung und Digitalisierung vermeiden ließe, ohne die inhaltlichen Standards anzutasten. Außerdem führe die striktere Regulierung zu erhöhtem Personalaufwand mit allen daran anknüpfenden Folgen. Darüber hinaus lassen sich zumindest drei konkrete Kritikpunkte an der behördlichen Umsetzung tierschutzrechtlicher Vorschriften benennen. Erstens seien – bedingt durch den Föderalismus und die daraus resultierende Zuständigkeit von Landesbehörden – die zu erfüllenden Anforderungen bundesweit uneinheitlich. Zweitens würden an die Haltung und Behandlung von Versuchstieren deutlich strengere Maßstäbe angelegt als z.B. an die landwirtschaftliche Nutztierhaltung, was einen Wertungswiderspruch innerhalb des ethisch motivierten Tierschutzes darstelle. Drittens seien die Behörden teilweise nur schwer von der Notwendigkeit erneuter Versuche zur („bloßen“) Verifikation bereits erzielter Ergebnisse zu überzeugen, obwohl die wissenschaftliche Notwendigkeit solcher Versuche im TierSchG explizit anerkannt sei. Insofern bleibe oft nur die Möglichkeit einer variierten Versuchsanordnung, mit welcher frühere Ergebnisse validiert und zugleich neue Erkenntnisse generiert werden könnten.

Auch im Bereich klinischer Studien wird bisweilen auf normative Widersprüche hingewiesen. So müssten beispielsweise für die Genehmigung klinischer Prüfungen in Deutschland in bestimmten Konstellationen präklinische Prüfungen mit Produkten durchgeführt werden, die jedoch in Deutschland aus offenbar medizinethischen Gründen nicht zu Forschungszwecken gewonnen werden dürften. Daher müssten solche Produkte aus dem Ausland importiert werden, was hohe Kosten verursacht.

Allgemein seien die Auflagen des PEI (im internationalen Vergleich mit Zulassungsbehörden anderer Staaten wie z.B. denjenigen Frankreichs oder des Vereinigten Königreichs) für klinische Prüfungen der Phase I/II höher als erwartet. Eine nachteilige Rolle im Wettbewerb mit anderen Ländern spielt nach Einschätzung mehrerer Interviewter insbesondere die Tatsache, dass in Deutschland Gentherapeutika, die in klinischen Prüfungen Verwendung finden, bereits von Anfang an, also auch schon in den Phasen I/II und nicht erst in Phase III, uneingeschränkt dem GMP-Standard entsprechen müssten. Hier sei die Umsetzung der europäischen Vorschriften in Deutschland strenger als in anderen Mitgliedsstaaten der EU (beispielsweise im Vereinigten Königreich oder in den Niederlanden), auch die Schweiz und die Vereinigten Staaten stellten geringere Anforderungen. Dies resultiere in höheren Kosten und einem erhöhten Produktionsaufwand, der teilweise eine zeitliche Verzögerung von über einem Jahr zur Folge haben könne; mithin entstehe ein Wettbewerbsnachteil für die deutsche Forschung. Allerdings wird auch angemerkt, dass es hier wohl primär um die Verschiebung einer regulatorischen Hürde gehe. Liege diese in Deutschland bereits am Beginn klinischer Prüfungen, so sei sie in den Vereinigten Staaten zum Übergang in die Phase III hin verschoben. Ferner bestehe mittlerweile auch in anderen Ländern die Tendenz, die Hürden für den Beginn von klinischen Studien zu erhöhen (beispielsweise in den Niederlanden oder der Schweiz). In Erwägung gezogen werden könne gleichwohl eine flexiblere, stärker risikobezogene Ausgestaltung der Anforderungen an Gentherapeutika, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.

Als vorteilhaft hervorgehoben wird, dass in Deutschland das gentechnikrechtliche und das arzneimittelrechtliche Genehmigungsverfahren gemeinsam und parallel vom PEI betrieben würden. Durch diesen Gleichlauf sei (auch im internationalen Vergleich etwa mit den Niederlanden) ein erheblicher Zeitgewinn zu verzeichnen. Dieser Vorteil für den Standort Deutschland scheint sich aber wieder erheblich zu relativieren, sobald multizentrische Studien in mehreren EU-Mitgliedstaaten durchgeführt werden müssen, weil dann die komplexere oder fehlende Verzahnung von Gentechnik- und

Arzneimittelrecht in den betreffenden Mitgliedstaaten letzten Endes doch nachteilig auf den Zeitplan durchschlage.

Vielfach sei die Regulierung in den USA vorteilhafter. So könne dort z.B. tatsächlich 30 Tage nach einem IND-Antrag mit der klinischen Prüfung begonnen werden, in Deutschland frühestens nach 90 Tagen. Außerdem sehe die FDA für das Monitoring eine kürzere Nachbeobachtungszeit vor als die EMA. Darüber hinaus gebe es Unterschiede bei der Kontrolle einer etwaigen Ausscheidung eines gentherapeutisch eingesetzten Virus. Während diesbezüglich in den USA ein „home sampling“ möglich sei, werde dies jedenfalls in Deutschland als (gentechnikrechtlich) nicht erlaubt angesehen. Bemerkenswert ist auch, dass die präklinische Hürde in den USA niedriger sei als in der EU. So seien die von Antragstellern in den USA vorgelegten präklinischen Prüfprogramme bisweilen „recht schlank“, insbesondere könne in den präklinischen Prüfungen mit neuen, noch nicht validierten Methoden gearbeitet werden. Regulierungsunterschiede soll es ferner bei Änderungen der Prüfungsanordnung, z.B. zwischen Phase I/II und Phase III, mit Blick auf die daran anknüpfende Frage geben, ob die klinische Prüfung deshalb einer neuen Genehmigung bedarf.

3. Föderale Strukturen

Dass die Herstellungserlaubnis, durch die unter anderem die Konformität von Arzneimitteln mit dem GMP-Standard bescheinigt wird, nicht vom PEI selbst, sondern nur im Benehmen mit diesem durch eine Landesbehörde erteilt wird, wird teilweise als zusätzliche Belastung gesehen. Tatsächlich muss ein Forscher mit mehreren Behörden (nämlich mit dem PEI des Bundes sowie mit den unter Umständen verschiedenen gentechnikrechtlich, tierschutzrechtlich und arzneimittelrechtlich zuständigen Behörden des betreffenden Landes) in Kontakt treten. Selbst innerhalb eines Bundeslandes könne z.B. die gentechnikrechtliche Regulierung durch die Behörden unterschiedlich ausfallen.

Generell, d.h. auch jenseits von mit den bundesstaatlichen Strukturen zusammenhängenden Problemen der Regulierung, wird vereinzelt konstatiert, dass die Regulierung immer komplexer geworden und offenbar auch für die hausinternen Juristen immer schwerer zu durchschauen sei; dieser Umstand wie auch die föderalen Strukturen Deutschlands, aber auch der EU, gerieten auf dem Gebiet der Gentherapie zu einem Wettbewerbsnachteil Deutschlands und Europas. Gerade bei europäischen multizentrischen Studien mache sich der Unionsföderalismus nachteilig bemerkbar, weil die Regulierungszuständigkeit bei den Mitgliedstaaten liege und deshalb mehrere

nationale Genehmigungen bei mehreren nationalen Behörden eingeholt werden müssten.

Bei multizentrischen klinischen Prüfungen innerhalb Deutschlands wird auf das Problem hingewiesen, dass beim Abschluss der Verträge mit den beteiligten, von den Ländern getragenen Einrichtungen Verzögerungen von zwei bis drei Jahren entstünden, da die Verträge nicht bundesweit vereinheitlicht seien, sondern von jedem Land nach eigenem Muster verhandelt würden. Dies sei zwar dem Föderalismus geschuldet, stelle aber einen in der Sache unnötigen Wettbewerbsnachteil im internationalen Vergleich dar und müsse darum dringend behoben werden.

4. Keimbahntherapie und Embryonenforschung

Was die Keimbahntherapie und eine damit verbundene Notwendigkeit der Liberalisierung der Embryonenforschung anbelangt, sind die Interviewten, sofern sie sich dazu überhaupt äußerten, geteilter Meinung. Es wird in diesem Zusammenhang auch auf die Möglichkeit einer somatischen Gentherapie *in utero* als ethisch unproblematische Alternative zur Keimbahntherapie verwiesen.

Ebenso wenig herrscht Einigkeit darüber, ob ein Bedürfnis nach einer Liberalisierung der Forschung an ESZ besteht: Einerseits seien iPSZ den ESZ in der gentherapeutischen Forschung insofern überlegen, als sie direkt vom Patienten abgeleitet werden könnten. Andererseits verblieben Anwendungsfelder, in denen ESZ derzeit nicht ersetzt werden könnten. Hier seien die regulatorischen Hürden für die Forschung so hoch, dass Wissenschaftler schlussendlich von entsprechenden Experimenten absähen, was im internationalen Wettbewerb einen erheblichen Nachteil darstelle.

5. Finanzierung

Als gravierendstes Problem identifizieren die Forscherinnen und Forscher das Fehlen eines staatlichen Programms zur Förderung von Innovationen in der Gentherapie, dessen Förderung sich über klinische Prüfungen der Phase IIa hinaus erstreckt. Zwar stelle das BMBF Gelder bereit, verlange aber, dass eine wirtschaftliche Perspektive aufgezeigt werden könne. Das sei wiederum im Fall des Einsatzes von CRISPR/Cas wegen des Patentschutzes auf die betreffenden Verfahren der Genomeditierung nicht möglich.

Eine zusammenhängende Strategie, wie sie beispielsweise das Programm *Catapult* im Vereinigten Königreich darstelle, existiere in Deutschland nicht. Zusammen mit einem Mangel an sonstigem, staatlichem oder privatem Risikokapital, fehlenden

Start-ups und Problemen in der Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen erschwere dies die Translation von Forschungsergebnissen in ganz erheblichem Maße. Für Universitätskliniken bestehe daher oft nur die Möglichkeit von Phase I-Studien. Undurchsichtig und zu langwierig sei darüber hinaus das Verfahren zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen im Gemeinsamen Bundesausschuss.

6. Kompetenzzentrum

Zur Förderung von Innovationen auf dem Gebiet der Gentherapie würden die meisten Interviewten ein Zentrum zur Vernetzung der Akteure aus der Forschung befürworten. Es besteht jedoch, insbesondere im Hinblick auf die Durchführung von Forschungsprojekten, kein Konsens darüber, ob ein solches Zentrum eher zentral oder dezentral organisiert sein sollte. Ferner bestehen Zweifel, ob dieser Idee nicht die Verschiedenheit der Anwendungsfelder der Gentherapie entgegensteht und sie darum allenfalls für bestimmte Cluster realisiert werden könnte. Eine zentrale, vor allem technische Infrastruktur im Sinne einer Zurverfügungstellung von „core facilities“ (z.B. im Hinblick auf die Herstellung von Vektoren, die Nachbeobachtung, die Schulung z.B. von Klinikmitarbeitern, auch hinsichtlich Regulierungsfragen, verschiedene Dienstleistungen wie Transport und Lagerung, die Hilfestellung bei autologen Behandlungsmodellen) wird aber für den Bereich der Translation als sehr sinnvoll eingeschätzt, zumal ein dergestalt aufgestelltes Zentrum ein entscheidender Impulsgeber für die somatische Gentherapie in Deutschland sein könne. Von einem solchen Zentrum könnten ferner Ausgründungen von Unternehmen ausgehen. Dadurch könnten wiederum Netzwerkeffekte entstehen, wie sie aus den USA (mit exemplarischem Verweis auf Harvard) bekannt seien.

7. Stakeholderforum

Darüber hinaus erscheint den meisten Interviewten die Einrichtung eines Forums, in dem der Diskurs der betroffenen Stakeholder (wie z.B. Forscher, Industrie, Regulierer, Kliniken, Ärzte, Krankenkassen, Patienten) geführt wird und deren Interessen artikuliert werden können, nicht nur sinnvoll, sondern zum Teil ausdrücklich „extrem wichtig“. So könnten auch Initiativen gebündelt werden. Dieses Forum könne sich z.B. mit der Frage befassen, wie der Übergang von der Behandlung seltener Krankheiten, worauf bisherige Gentherapieansätze gerichtet seien, zu Therapien für breitere Bevölkerungskreise betreffende Erkrankungen gestaltet werden sollte. Der bereits existierende Pharmadialog der Bundesregierung sei jedenfalls nicht hinreichend für die komplexen

wissenschaftlichen, rechtlich-ethischen, technischen und finanziellen Fragen der somatischen Gentherapie spezialisiert.

II. Einschätzungen der Regulierungsbehörden

1. Paul-Ehrlich-Institut

Das PEI hat sehr gute Erfahrungen mit Orientierungs- und Beratungsgesprächen gemacht, welche das Innovationsbüro des Instituts im Vorfeld klinischer Prüfungen mit Forschern und Entwicklern an Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen sowie mit pharmazeutischen Unternehmen organisiert. Hier können ein regulatorisches Verständnis aufgebaut und die konkreten regulatorischen Anforderungen, welche das PEI stellt, in einem offenen Gespräch eingehend und fachkundig diskutiert werden. Wenn die in solchen Gesprächen gegebenen Hinweise und Anregungen aufgenommen werden, wissen die Antragsteller, welche Fragen sie bei ihrem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung besonders bedenken müssen, und werden später von dessen wissenschaftlich-regulatorischer Bewertung nicht überrascht. An sich kann kein Bereich ausgemacht werden, in dem es Antragstellern besonders schwer fällt, die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen. Die Vorgaben zur Präklinik lassen sich aufgrund der Heterogenität der Arzneimittel freilich weniger standardisieren, weshalb es sinnvoll ist, hierzu die Beratungsmöglichkeiten des PEI wahrzunehmen.

Das PEI hält die Einhaltung der GMP für die Herstellung der Prüfpräparate in allen Phasen klinischer Prüfungen für erforderlich, um damit auch eine Voraussetzung für die Erteilung der benötigten Herstellungserlaubnis zu schaffen, die von der zuständigen Landesbehörde erteilt wird. GMP würde primär bedeuten, dass es Möglichkeiten der Überwachung gebe und die Validität und Nachvollziehbarkeit der Daten gesichert werde. Die konkrete Umsetzung der GMP sei flexibel und könne dem Entwicklungsstand der Arzneimittel angepasst werden, was auch in den Vorschriften zur GMP für ATMPs zum Ausdruck komme. Das PEI beteilige sich häufig an Inspektionen der zuständigen Landesbehörde im Vorfeld der Erteilung der Herstellungserlaubnis, um seine Produktkenntnis einzubringen. Die Expertise des PEI bezieht sich dabei aber weniger auf die Überprüfung der formalen Anforderungen (beispielsweise an die Räumlichkeiten oder die Sachkunde des Personals). Daher sei es angemessen, dass diese Kontrolle (weiterhin) – mit Unterstützung durch das PEI – durch die Landesbe-

hörden erfolge, deren Kernkompetenzen gerade in diesem Bereich lägen. Das Zusammenspiel zwischen Landesbehörden und PEI verlaufe im Bereich der ATMPs sehr gut. Dem PEI sei jedoch bekannt, dass die verschiedenen Landesbehörden mitunter unterschiedliche Sichtweisen hätten.

Als besonders positiv für Arzneimittelentwickler wird die in die Genehmigung einer klinischen Prüfung durch das PEI integrierte gentechnikrechtliche Freisetzungsgenehmigung des BVL für Produkte, die GVO enthalten, bewertet. Davon unabhängig könnte in Erwägung gezogen werden, die Interaktionen zwischen Antragstellern und PEI noch weiter zu verstärken.

Die Einschätzung der sog. Krankenhausausnahme (Art. 28 VO [EG] Nr. 1394/2007) fällt differenziert aus. Einerseits seien Gentherapeutika hochinnovativ. Daher sei es wichtig, umfassende Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit zu generieren. Folglich müsse der hauptsächliche Weg über klinische Prüfungen zur Zulassung führen. Die Krankenhausausnahme könne hier unterstützend wirken. Andererseits gebe es bei bestimmten Krankheiten (z.B. den „ultra rare diseases“) sehr kleine Patientengruppen sowie stets Patienten, die nicht an klinischen Prüfungen teilnehmen könnten. Für diese könne die Krankenhausausnahme ein sinnvolles regulatorisches Konzept darstellen, um Behandlungsoptionen zu schaffen. Für grundsätzlich andere regulatorische Konzepte, die eine frühere Verfügbarkeit neuartiger Arzneimittel ermöglichen könnten, bestehe vor dem Hintergrund der existierenden Ansätze und Maßnahmen von Europäischer Kommission und EMA kein Bedarf.

Der Prozess der Bewertung von Zulassungsanträgen durch die Experten und Expertinnen der EU-Mitgliedstaaten-Arzneimittelbehörden im Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) und im Ausschuss für Human-Arzneimittel (CHMP) bei der EMA wird ebenfalls positiv wahrgenommen. Es gelinge, unter Beteiligung aller Mitgliedstaaten eine angemessene Nutzen-Risiko-Bewertung sicherzustellen und gleichzeitig die Sichtweisen der Arzneimittelbehörden der Mitgliedstaaten zu harmonisieren. Die zeitlichen und personellen Anforderungen seien durch die Fristen und den europäischen Diskussionsprozess sehr hoch. Das EU-Beratungsangebot, der „Scientific Advice“ der EMA, habe im Vergleich zu der nationalen Beratung den Nachteil, dass es sich um ein schriftliches Verfahren handle, um die Beteiligung aller Mitgliedstaaten-Arzneimittelbehörden zu ermöglichen. Mit dem PRIME-Programm der EMA wird allerdings für bestimmte Produkte weit vor dem Antrag auf Marktzulassung ein früher Kontakt des Antragstellers mit dem Berichterstatter des Zulassungsverfahrens ermöglicht.

Die Förderung von ATMPs auf europäischer Ebene wird sehr positiv wahrgenommen, insbesondere die Aktivitäten des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT) der EMA. Da die Klassifizierung von Arzneimitteln, die unter Verwendung gentechnischer Verfahren hergestellt werden, komplex ist, könnte eine Klassifizierungsempfehlung des CAT, für die es ein entsprechendes CAT-Verfahren gibt, für Entwickler hilfreich sein, um eine harmonisierte Betrachtung in der EU zu erreichen.

Eine Bündelung von Erfahrungen und Kompetenzen im Bereich der Gentherapie-Entwickler, wie sie im Gespräch mit Forschern angesprochen wurde[332], könnte sinnvoll sein. Jedoch könnten einem solchen Ansatz Geheimhaltungsinteressen der Entwickler entgegenstehen.

Die eigene regulatorische Tätigkeit bewertet das PEI – wie durchgehend die interviewten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler – ebenfalls positiv. Was das PEI im internationalen Vergleich mit anderen Regulierungsbehörden voraus habe, sei die Strukturierung der Abteilungen nach Arzneimittelgruppen und die prüfungsbegleitende Forschung. Dadurch habe die für ATMP zuständige Abteilung „Medizinische Biotechnologie“ große wissenschaftliche Expertise entwickeln können. Eine gewisse personelle Entlastung sei allerdings wünschenswert, um der immensen Dynamik auf dem Feld der ATMP gerecht werden zu können. Außerdem könne über die Einführung eines Master-Files für Reagenzien, die bei der Herstellung unterschiedlicher ATMP-Produkte eingesetzt werden, nach US-amerikanischem Vorbild nachgedacht werden, sodass das PEI auf diese Daten auch ohne Wissen des Sponsors zugreifen könnte.

Im Übrigen nimmt das PEI – wiederum wie die interviewten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler – einen Mangel an Risikokapital für klinische Prüfungen in Deutschland wahr. Dies bremse die Entwicklung.

2. Food and Drug Administration

Lange vor der Einreichung eines IND-Antrages sind die Prüfer (investigators) eingeladen, FDA/CBER um informale Beratung im Rahmen von Gesprächen mit FDA/CBER-Mitarbeitern zu ersuchen. Für solche frühzeitigen Gespräche mit FDA/CBER-Mitarbeitern stehen drei verschiedene Foren zur Verfügung: das „CBER Advanced Technology Team (CATT)“- Programm, das „INTERACT“-Programm (Initial Targeted Engagement

[332] Siehe Kapitel E.I.6.

for Regulatory Advice on CBER Products) und die „Pre-IND Meetings“. Außerdem halten Referenten des CBER Vorträge zur Regulierung auf unterschiedlichen, von verschiedenen Fachgesellschaften (z.B. American Society of Gene & Cell Therapy, International Society for Cellular Therapy, Society for Immunotherapy of Cancer usw.) veranstalteten Fachtagungen sowie auf von der FDA, den NIH und anderen akademischen Einrichtungen veranstalteten Workshops und Treffen, welche mehr Austausch mit den für die Regulierung zuständigen FDA-Mitarbeitern erlauben. FDA/CBER ermutigt potentielle Antragsteller, ihre Projekte mit FDA/CBER-Bediensteten zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Produktentwicklung im Rahmen von Pre-IND-Meetings zu diskutieren oder zu einem noch früheren Zeitpunkt in Gesprächen im Rahmen des sogenannten INTERACT-Programms. Diese Treffen finden gewöhnlich mindestens mehrere Monate, bevor der IND-Antrag bei FDA/CBER gestellt wird, statt.

Das primäre Ziel der FDA ist, Produktentwickler zu unterstützen. Deshalb werden Prüfer und Sponsoren sogar vor Pre-IND- oder INTERACT-Meetings unverbindlich informal beraten. Kürzlich hat die FDA einen neuen Weg eingerichtet, nämlich das sogenannte CATT (CBER Advanced Technology Team). Das CATT-Programm ermöglicht frühzeitigen Austausch über allgemeinere Themen; dieser Austausch findet in einem früheren Entwicklungsstadium statt als die INTERACT-Meetings. Überdies werden Prüfer bisweilen eingeladen, bei CBER wissenschaftliche Vorträge zu halten, um den wissenschaftlichen Austausch zwischen Regulierungsbehörde und Produktentwicklern zu fördern.

An diesen frühen Gesprächen nehmen nicht nur die Prüfer selbst teil, sondern gegebenenfalls auch das Management ihrer Einrichtung oder ihres Unternehmens. Die Diskussionen in diesen Gesprächen sind sehr zielgerichtet, der Austausch mit potentiellen Antragstellern ist in der Regel sehr kollegial und kooperativ.

Für die Sponsoren ergeben sich aus den frühzeitigen Gesprächen mit der FDA unterschiedliche Vorteile: Die Zahl der Tierversuche kann herabgesetzt werden; es wird sichergestellt, dass die CMC-Anforderungen abgeklärt sind. Das Ergebnis dieser Gespräche und etwaiger informaler Beratung, die im Verlauf dieser Gespräche stattfindet, ist, dass die IND-Antragsunterlagen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit vollständig sind.

Hinsichtlich der Pre-IND- und INTERACT-Meetings besteht ein eingespieltes Verfahren. Potentielle Antragsteller müssen bei den FDA/CBER-Mitarbeitern ein Pre-IND- oder INTERACT-Meeting beantragen. FDA/CBER stimmt nicht allen derartigen

Anträgen zu, weil einige Prüfer mit Blick auf den aktuellen Stand ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeiten für ein solches Treffen noch nicht bereit zu sein scheinen. Wenn ein Prüfer nach Einschätzung der FDA für ein solches Meeting bereit ist, wird ein INTERACT-Meeting innerhalb von 21 Tagen anberaumt. Für Zwecke des Gesprächs muss der Sponsor ein vorbereitendes Dokument einreichen, das von FDA/CBER-Mitarbeitern begutachtet und in der Regel in einem internen Treffen diskutiert wird. Das eigentliche Treffen mit dem Sponsor und den Prüfern und gegebenenfalls deren Management findet normalerweise innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen, d.h. von drei Monaten, ab Antragstellung statt. Dieser zeitliche Rahmen ist öffentlich bekannt und kann im Allgemeinen eingehalten werden.

Unterschieden werden können vier verschiedene Gruppen von IND-Antragstellern: akademische Prüfer, staatliche Prüfer, kleine Biotech-Firmen und große pharmazeutische Unternehmen. Im Hinblick auf Zell- und Gentherapien waren akademische Prüfer die ersten, die IND-Zulassungen beantragten. Später, in den letzten Jahren, begannen kleine Biotech-Unternehmen, IND-Anträge einzureichen. Soweit es IND-Anträge betrifft, hat sich erst in jüngster Zeit eine Verlagerung hin zu den größeren pharmazeutischen Unternehmen gezeigt, die gerade erst beginnen, auf dem Gebiet der Zell- und Gentherapien tätig zu sein. Im Gegensatz zu großen pharmazeutischen Unternehmen haben akademische Prüfer und kleinere Biotech-Unternehmen typischerweise noch nie zuvor einen IND-Antrag oder eine BLA gestellt. Für sie ist dementsprechend die Zusammenstellung von IND- bzw. BLA-Antragsunterlagen tendenziell anstrengend.

FDA/CBER hat eine Kultur der Kommunikation mit akademischen Prüfern entwickelt, da die meisten klinischen Prüfungen auf dem Gebiet der Zell- und Gentherapieprodukte historisch an akademischen Einrichtungen durchgeführt wurden und auch gegenwärtig noch durchgeführt werden. Beratung von akademischen Prüfern ist Alltagsgeschäft von FDA/CBER-Bediensteten, die aber auch mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie angenehm arbeiten.

Der IND-Antrag enthält allgemeine Informationen über das Produkt, die CMC-Informationen, die Ergebnisse von Tierversuchen und klinische Protokolle. Die FDA hat 30 Tage Zeit, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die klinische Prüfung durchgeführt werden kann oder nicht. Innerhalb dieser 30 Tage versucht die FDA, die besonderen Problempunkte zu erkennen. Im Allgemeinen gelingt es FDA/CBER, einen

IND-Antrag innerhalb des Zeitrahmens von 30 Tagen zu prüfen. Diese Frist einzuhalten, erfordert substantielle Bemühungen der FDA/CBER-Mitarbeiter. Der IND-Antrag wird von verschiedenen Teams begutachtet, die sämtlich innerhalb der 30-Tage-Frist Projekttreffen veranstalten. Innerhalb dieser 30 Tage bewerten FDA/CBER-Mitarbeiter, ob die klinische Prüfung insbesondere in vernünftigem Maße sicher ist und einer vorteilhaften Risiko-Nutzen-Abwägung entspricht.

IND-Anträge sind vom Erfordernis einer Umweltbewertung ausgenommen, während im Fall einer BLA in der Regel eine vollständige Umweltbewertung verlangt wird. Allerdings kann der Antragsteller einer BLA in einigen Fällen eine Ausnahme beantragen. Details können einem Guidance-Dokument entnommen werden. Die Frage, ob es einer Umweltbewertung bedarf, sollte in einem der zuvor genannten Gespräche rechtzeitig vor irgendeiner Einreichung eines IND-Antrags oder einer BLA angesprochen werden. Eine frühzeitige Diskussion mit der FDA kann den Sponsoren helfen, den Anforderungen zu entsprechen, die, allgemein gesagt, denjenigen in der EU ähneln. Ungeachtet dessen erscheint das Erfordernis einer Umweltbewertung nicht unnötigerweise belastend zu sein, also kein Stolperstein zu sein, auch wenn sie eine umfassende Bewertung der Auswirkungen auf die Umwelt bedeutet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden in den USA nur fünf Gentherapien zugelassen. Bei der Zulassung dieser Produkte war die FDA sehr flexibel. Bis heute wurden keine aus Genomeditierung herrührenden Gentherapieprodukte zugelassen. Dementsprechend besteht keine Erfahrung, ob eine BLA für solche Produkte eine Umweltbewertung erfordern könnte.

Mit Blick auf die NIH-Richtlinien zu rDNA-Molekülen verlangen die internen Institutional Biosafety Committees der jeweiligen Forschungseinrichtungen oder Unternehmen von den Prüfern, dass sie jene Richtlinien befolgen. FDA/CBER setzt diese Richtlinien nicht durch.

Weder verlangt FDA/CBER eine Herstellungserlaubnis, noch erteilt sie Herstellungserlaubnisse. FDA/CBER-Mitarbeiter inspizieren allerdings Herstellungsanlagen, zum Beispiel mit Blick darauf, ob sie GMP-konform sind. Eine Inspektion der Anlagen und Einrichtungen ist Bestandteil der Bewertung einer BLA (aber nicht eines IND-Antrags). Typischerweise richten sich die Staaten nach der Bundesgesetzgebung. Da die Bundesgesetzgebung zu Arzneimitteln das Erfordernis einer Herstellungserlaubnis nicht aufstellt, werden die Staaten dementsprechend ein solches Erfordernis auch

nicht auferlegen. FDA/CBER hat keine Kenntnis vom Erfordernis einer Herstellungserlaubnis auf der Staatenebene.

Im Hinblick auf GMP ist es unmöglich, alle Anforderungen gleich zu Beginn der Produktentwicklung zu erfüllen, da viele Veränderungen im Verlauf der gesamten R&D-Phase vorgenommen werden. Volle Konformität mit GMP zu erwarten, würde es Prüfern und kleineren Unternehmen fast unmöglich machen, klinische Prüfungen durchzuführen. FDA hat ein Guidance-Dokument zu GMP in der Phase I herausgegeben, in welchem die Vorgehensweisen für klinische Prüfungen der Phase I näher ausgeführt werden. Gemäß dieser Guidance müssen nicht alle Standards erfüllt werden. Einigen GMP-Anforderungen muss entsprochen werden, zum Beispiel gutes Führen von Aufzeichnungen und saubere Umgebungsbedingungen, aber der Standard für die Phase I ermöglicht mehr Flexibilität und verlangt nicht notwendigerweise GMP-Anlagen.

Der „expanded access use“ ist wichtig. Er wird oft als das Compassionate-use-Programm der USA bezeichnet. Der „expanded access use“ ist für Patienten bestimmt, die schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten ohne jede Behandlungsoption haben. FDA/CBER ermutigt zu „expanded access use“, insbesondere zu Ein-Patienten-INDs, solange dadurch nicht klinische Prüfungen beeinträchtigt werden. Klinische Prüfungen sind essenziell, um Sicherheit und Wirksamkeit des jeweiligen Produkts nachzuweisen. Deshalb sollten einschlägige Patienten in die betreffenden klinischen Prüfungen einbezogen werden. Daher prüft FDA/CBER stets, ob es irgendeine Möglichkeit gibt, den oder die Patienten in klinische Prüfungen einzubeziehen. Allerdings kommen einige Patienten nicht für klinische Prüfungen in Betracht. Nichtsdestotrotz bedürfen auch diese Patienten einer Behandlung, d.h. diese Patienten, die unter einer schweren oder lebensbedrohlichen Krankheit leiden, bedürfen des Zugangs zur Behandlung mit nicht zugelassenen Produkten. Daher betreffen die meisten Fälle von „expanded access use“ einzelne Patienten, die für klinische Prüfungen nicht in Betracht gezogen werden können. In diesem Sinne stehen Ein-Patienten-INDs und reguläre klinische Prüfungen in einem Ergänzungsverhältnis zueinander. Im Hinblick auf Ein-Patienten-INDs ist die Gesamtzahl der Patienten, die ein Prüfpräparat erhalten, klein (im Verhältnis zur Zahl der Patienten, die an klinischen Prüfungen teilnehmen). Insofern ist das Expanded-access-Programm weniger bedeutsam, als es nur eine kleine Zahl von Patienten berührt.

FDA/CBER ermutigt Sponsoren an einem „expanded access use“ teilzunehmen, weil es wichtig ist, dass Patienten, die für klinische Prüfung nicht in Betracht gezogen werden können, Zugang zu innovativen medizinischen Produkten erhalten. Ungeachtet dessen liegt die Entscheidung beim Sponsor. Häufig kämpfen akademische Forscher und kleine Unternehmen damit, genügend Arzneimittel für ihre klinischen Prüfungen zu produzieren, und sind aus diesem Grund nicht imstande oder bereit, das Arzneimittel für einen „expanded access use“ bereitzustellen. Die FDA zwingt Sponsoren oder Prüfer nicht dazu, einen „expanded access use“ zu ermöglichen.

Hinsichtlich BLAs bestehen fünf Spezialprogramme, welche die schnelle oder prioritäre Entwicklung von Arzneimitteln fördern. Alle Programme kommen auch für Zell- und Gentherapien in Betracht. Sie können in drei Gruppen eingeteilt werden. Im Fall von „Fast Track“, „Breakthrough Therapy“ und RMAT („Regenerative Medicine Advanced Therapy“) gewährt FDA/CBER den Prüfern zusätzliche Aufmerksamkeit, intensivere Kommunikation und zusätzliche Meetings. „Fast Track“, „Breakthrough Therapy“ und „RMAT“ gelten für besondere Indikationen. Die drei Programme sind ähnlich, obwohl die Vorteile für „Breakthrough“ und „RMAT“ größer sind als für „Fast Track“. Daher entsteht kein regulatorischer Vorteil, wenn alle gleichzeitig beantragt werden. Im Fall von „Accelerated Approval“ erhält der Prüfer keine derartige besondere Aufmerksamkeit. Dieses Programm betrifft vielmehr die Art des Beweises der Wirksamkeit des konkreten Produkts. Der Nachweis braucht sich beispielsweise nicht auf klinisch bedeutsame Endpunkte zu beziehen, sondern nur auf Surrogatendpunkte. „Priority Review“ erfordert, dass die Therapie schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten behandeln soll. In diesem Fall reduziert sich die Prüfungsfrist von zehn auf sechs Monate. Alle fünf Programme können kombiniert werden, insbesondere kann ein Gentherapieprodukt zum Beispiel von RMAT, „Accelerated Approval“ und „Priority Review“ profitieren.

F. Kritische Reflexion der deutschen Regulierung

I. Vergleichende Analyse

1. Klinische Prüfung

a) System der Präventivkontrolle

Der Grundstruktur nach werden klinische Prüfungen in (fast) allen Staaten[333] gleich reguliert. Das zu prüfende Gentherapeutikum bzw. das konkrete Prüfvorhaben unterliegt danach einer doppelten Präventivkontrolle. Zum einen bedarf es einer vorherigen behördlichen Genehmigung, welche insbesondere die Sicherheit des Gentherapeutikums bzw. der Studie bestätigt. Die staatliche Genehmigungsbehörde ist dabei regelmäßig eine Zentralbehörde, d.h. in Bundesstaaten (z.B. Deutschland, Schweiz, USA) eine Bundesbehörde. Zum anderen muss vor Beginn einer klinischen Prüfung die Zustimmung einer (Ethik-)Kommission vorliegen, welche insbesondere die (ethische) Vertretbarkeit der Risiken bestätigt. Träger dieser (Ethik-)Kommissionen sind teils die betreffenden Einrichtungen selbst, an welchen die klinische Prüfung durchgeführt wird, teils aber auch der Staat oder dessen föderale Gliederungen (z.B. Schweizer Kantone).

Gewisse Abweichungen ergeben sich für Staaten außerhalb Europas. In Korea ist das System der Präventivkontrolle eingleisig insofern, als klinische Prüfungen nur der behördlichen Genehmigung bedürfen. Jene beruht allerdings auch auf einer von einer besonderen (zentralen) Kommission vorgenommenen ethischen Bewertung. In Japan und China wiederum besteht kein Genehmigungs-, aber immerhin ein Anmeldungserfordernis für klinische Prüfungen. Ausreichend ist eine Anmeldung mit 30-tägiger (Japan) bzw. 60-tägiger (China) Wartefrist bei der zuständigen Behörde. Vom Ergebnis her ähnlich, rechtstechnisch aber anders konstruiert verhält es sich in den USA, wo die Genehmigungserteilung nach Ablauf einer 30 Tage laufenden Frist fingiert wird, d.h. als solche als erteilt gilt.

b) Verfahrensfristen

Innerhalb der Europäischen Union ergeben sich für die rechtliche Regelung von Verfahrensfristen zwar im Detail Abweichungen, aber mit Blick auf den Beginn der klinischen Prüfung jedenfalls vom Ergebnis her keine relevanten Unterschiede. Im Prinzip

[333] Gemeint sind hier und nachfolgend immer nur die in dieser Studie untersuchten Staaten.

vergehen, von den jeweiligen rechtlichen Vorgaben ausgehend, 90 Tage, bis eine klinische Prüfung freigegeben ist. In Drittstaaten (z.B. Japan, Schweiz, USA) gelten dagegen bisweilen deutlich straffere, teils (Japan, USA) nur 30 Tage betragende Verfahrensfristen.

c) Herstellung

In allen EU-Mitgliedstaaten, ferner in der Schweiz und im Vereinigten Königreich sowie in Japan, Korea und China bedarf es mit Blick auf die Herstellung des Prüfpräparats einer behördlichen Herstellungserlaubnis. Damit kommt eine weitere staatliche (Präventiv-)Kontrolle ins Spiel, welche die Sicherheit der Erzeugung des Gentherapeutikums und damit des Prüfpräparats selbst betrifft.[334] Prinzipiell darf die Herstellungserlaubnis nur erteilt werden, wenn die Einhaltung der GMP gewährleistet ist.

In der Praxis des Verwaltungsvollzugs scheint es allerdings Abweichungen zwischen den EU-Mitgliedstaaten zu geben. Denn offenbar soll beispielsweise im Vereinigten Königreich die Einhaltung eines „Prä-GMP"-Standards für die Erteilung der Herstellungserlaubnis genügen. Derartige Abweichungen müssen aber nicht zwingend einen Rechtsverstoß darstellen. Der europäische GMP-Standard für ATMPs ist flexibel genug, um dem jeweiligen Entwicklungsstand des Gentherapeutikums Rechnung tragen zu können.[335] Differenzen zwischen den EU-Mitgliedstaaten können sich danach aus der unterschiedlichen Konkretisierung behördlicher Spielräume bei der Anwendung des GMP-Standards im Einzelfall ergeben.

Eine dem Entwicklungsstand des Gentherapeutikums angepasste Anwendung des GMP-Standards ist auch in Drittstaaten zu beobachten. In den USA werden die Anforderungen an Zusammensetzung, Herstellung und Kontrolle (CMC) des Präparats flexibel, aber im Verlauf der Produktentwicklung zusehends strenger gehandhabt[336]. Für die Schweiz wird darauf hingewiesen, dass in den ersten Phasen I/II der klinischen Prüfung die einzelnen Produktionsschritte gewöhnlich nicht vollständig validiert seien.[337] Ähnliches gilt in Japan, wo der Standard guter Herstellungspraxis für Prüfpräparate tendenziell geringer ist als derjenige für Endprodukte.[338]

---

[334] Denn prinzipiell gilt bei ATMP, vor allem bei zellbasierten Gentherapeutika, insbesondere bei autologen Therapieformen, „Der Prozess ist das Produkt" (*Boston Consulting Group/vfa bio* [o. Fußn. 172], S. 49).

[335] Siehe hierzu die Richtlinien der Europäischen Kommission (European Commission, Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products, C[2017] 7694 final), z.B. unter 2.3.4.

[336] *Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky* (o. Fußn. 77), S. 13.

[337] *Marti* (o. Fußn. 72), S. 135.

[338] *van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin* (o. Fußn. 105), S. 92.

Anders als in den EU-Mitgliedstaaten und der Schweiz sowie in Japan, Korea und China besteht in den USA nicht das Erfordernis, dass für das Prüfpräparat eine gesonderte Herstellungserlaubnis vorliegen muss. Vielmehr prüft die zuständige Bundesbehörde im Kontext der Zulassung des Prüfpräparats für Zwecke seiner klinischen Prüfung, ob die Anforderungen an Zusammensetzung, Herstellung und Kontrolle (CMC) des Präparats gewahrt sind.

2. Marktzulassung

a) System der Präventivkontrolle

Das System der Präventivkontrolle ruht in allen Staaten (ausgenommen die USA) auf zwei Säulen, nämlich einerseits der produktbezogenen, Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bestätigenden Marktzulassung des Gentherapeutikums und andererseits der insbesondere die Einhaltung der GMP bestätigenden Herstellungserlaubnis. Zuständig für die Marktzulassung ist stets eine zentrale Behörde, mithin in Bundesstaaten eine Bundesbehörde, in der EU die Europäische Kommission. In föderalen Gebilden bleibt dagegen die Zuständigkeit für die Erteilung der Herstellungserlaubnis der jeweils „unteren“ Ebene vorbehalten (z.B. innerhalb der EU der Ebene der Mitgliedstaaten, innerhalb des EU-Mitgliedstaats Deutschland der Ebene der Länder).

b) Spezielle Zulassungsverfahren

Alle Staaten sehen darüber hinaus spezielle Zulassungsverfahren bzw. -programme vor. Voraussetzung für den Zugang zu einem der speziellen Zulassungsverfahren bzw. -programme ist in der Regel, dass das Arzneimittel der Behandlung lebensbedrohlicher oder sonst schwerer Krankheiten dient. Daneben können kumulativ einige weitere Voraussetzungen (z.B. fehlende gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten) zu erfüllen sein, die aber zwischen den Staaten variieren. Die speziellen Zulassungsverfahren und -programme lassen sich typisierend im Prinzip in drei Gruppen einteilen (was aber nicht ausschließt, dass die Zulassungsverfahren für bestimmte Produkte kombiniert angewandt werden können):

(1) Beratungsintensive Zulassung

Zum einen geht es um Zulassungsverfahren oder -programme, in welchen der Antragsteller von der Zulassungsbehörde besonders eng beratend begleitet wird. Dadurch kann z.B. die Produktentwicklung beschleunigt werden. Ergänzend kann hinzukom-

men, dass eine sukzessive Bewertung schon während der noch laufenden Produktentwicklung gewonnener Daten stattfindet, bevor der formale, vollständige Zulassungsantrag gestellt wird (rolling review).

(2) Beschleunigte Zulassung

Zum anderen geht es um beschleunigte Zulassungsverfahren. Die Beschleunigung besteht in zeitlich verkürzten Verfahrensfristen für die Marktzulassung.

(3) Vorläufige Zulassung

Schließlich geht es um Verfahren auf Erteilung vorläufiger Zulassungen. In diesen Verfahren kann die Zulassung auf unvollständiger klinischer Datengrundlage ergehen, beispielsweise ohne vorheriges Durchlaufen von Phase III der klinischen Prüfung oder z.B. aufgrund von Ergebnissen klinischer Prüfungen, die zunächst nur auf sog. intermediäre Endpunkte bzw. sog. Surrogatendpunkte gerichtet sind. Zulassungen ergehen dann in der Regel befristet oder bedingt. Eine „Entfristung“ ist z.B. möglich, wenn später auch Phase III durchlaufen wird und damit eine vollständige klinische Datengrundlage vorliegt. Bedingung der Zulassung kann z.B. sein, dass das Gentherapeutikum nur von Ärzten mit bestimmter Qualifikation verabreicht werden darf oder dass ein Monitoring im Anschluss an eine Applikation des Gentherapeutikums durchgeführt werden muss.

3. Therapeutische Anwendung ohne Marktzulassung

Die meisten Staaten erlauben die therapeutische Anwendung von Gentherapeutika am Patienten ohne vorherige allgemeine Marktzulassung des Präparats. An deren Stelle tritt eine auf die Behandlung einzelner Patienten oder von bestimmten Patientengruppen bezogene Zulassung. Unter die erste Variante fallen in der EU die Krankenhausausnahme (hospital exemption) und die Spezialbedarfsausnahme (special needs exemption), unter die zweite Variante die Härtefallausnahme (compassionate use). Vergleichbare Ausnahmeregime sieht die US-amerikanische Regulierung unter dem einheitlichen Namen des expanded access use vor.

Die Regulierung der beiden erstgenannten Ausnahmen (hospital exemption und special needs exemption) ist weitgehend den EU-Mitgliedstaaten überlassen. Jene haben von diesen Öffnungen für eine nationale Regulierung sehr unterschiedlichen Gebrauch gemacht. Das betrifft nicht nur das „Ob“, sondern auch das „Wie“ einer entsprechenden Ausnahmeregulierung. Diese Differenzen könnten rechtspolitische

Gründe haben (indem z.B. kein Bedarf für eines der Ausnahmeregime gesehen wird). Beispielsweise hat Deutschland von der special needs exemption keinen Gebrauch gemacht. Zum Teil beruhen die Differenzen aber auch auf unterschiedlichen Auslegungen der materiell- und formell-rechtlichen unionsrechtlichen Vorgaben. Das gilt etwa für die Umsetzung der hospital exemption nach Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG. In materiell-rechtlicher Hinsicht werden die Tatbestandsmerkmale „nicht routinemäßig“ oder „Krankenhaus“ (Art. 3 Nr. 7 UAbs. 1 RL 2001/83/EG) von den Mitgliedstaaten uneinheitlich gedeutet, in formell-rechtlicher Hinsicht wird die Genehmigungspflicht (Art. 3 Nr. 7 UAbs. 2 S. 1 RL 2001/83/EG) auf nationaler Ebene teils produkt-, teils herstellungsbezogen verstanden.

4. Keimbahntherapie

Die Keimbahntherapie, also die genetische Veränderung von Embryonen (etwa im Vorkern- oder im Zygotenstadium) oder sonst an Keim- oder Keimbahnzellen *in vitro* oder *in vivo* zu therapeutischen Zwecken so, dass sie erblich ist, also auch an zukünftige Generationen weitergegeben wird, ist praktisch in allen Staaten verboten. Zum Teil handelt es sich dabei um strafbewehrte Verbote (Deutschland, Korea, Schweiz), zum Teil um nicht strafrechtlich sanktionierte Verbote (China, Frankreich, Vereinigtes Königreich), zum Teil ergeben sich entsprechende Verbote aber auch nur auf der verwaltungsrechtlichen Ebene über Erlaubnisvorbehalte, indem die betreffende Erlaubnis verweigert werden muss (USA[339], dort über den Umweg haushaltsrechtlicher Steuerung), oder aus ministeriellen Leitlinien (Japan).

Die Zulassung der „Mitochondrienspende“ im Vereinigten Königreich stellt eine Sonderform der Keimbahntherapie dar. Zwar wird das genetische Material, wie es in Zellkern und Mitochondrien vorliegt, als solches nicht verändert. Allerdings entsteht am Ende eine (befruchtete) Eizelle, deren Erbmaterial, bestehend aus Zellkerngenom und mitochondrialem Genmaterial, neu zusammengesetzt und insofern verändert worden ist. Ausgeschlossen wird dadurch, dass eine mitochondriale Erkrankung der Mutter an die Nachkommen weitergegeben wird. Insofern kann von einer Keimbahntherapie gesprochen werden, weil und soweit die in der mütterlichen Keimbahn angelegte und damit erbliche mitochondriale Erkrankung entfernt wird.

[339] Bundesebene.

5. Embryonenforschung

Die Embryonenforschung, d.h. die Forschung an Embryonen zum Zweck des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, ist nur in Deutschland ausnahmslos verboten. Damit nimmt Deutschland eine Sonderstellung unter den untersuchten Staaten ein. Selbst in der Schweiz, in der Embryonenforschung gleichfalls verboten ist, besteht immerhin die Ausnahme, dass überzählige IVF-Embryonen zur Gewinnung von ESZ für Forschungszwecke verwendet werden dürfen. In den USA[340] ist lediglich die Förderung von Forschungsvorhaben, welche Embryonen erzeugen, schädigen oder verbrauchen, aus Haushaltsmitteln des Bundes verboten.

Prinzipiell dürfen ansonsten für hochrangige Forschungszwecke zumindest überzählige IVF-Embryonen, im Vereinigten Königreich auch eigens zu Forschungszwecken erzeugte Embryonen, verwendet und hierzu maximal bis zum 14. Tag ihrer Entwicklung *in vitro* kultiviert werden. Der Embryonenschutz ist zum Teil einfachrechtlich geregelt (Deutschland, Frankreich, Korea, Schweiz, USA,[341] Vereinigtes Königreich), zum Teil nur durch ministerielle Leitlinien (China, Japan).

II. Empfehlungen

1. Regulierung

a) Grundlagen- und präklinische Forschung

Für den Bereich der Grundlagen- und präklinischen Forschung hat sich gezeigt, dass das Tierschutzrecht und dessen Vollziehung die Forschung und damit die Innovation vielfach unangemessen behindern. Der Tendenz nach hat sich die Tierschutzregulierung auf der rechtsetzenden wie der vollziehenden Ebene in den vergangenen Jahren nach dem Eindruck der Wissenschaft ständig verschärft. Der ethisch motivierte Tierschutz hat zwar Verfassungsrang (Art. 20a GG), muss aber in einen angemessenen Ausgleich mit der Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 S. 1 GG) gebracht werden, welche durch die grundrechtliche Pflicht des Staates zum Schutz von Leben und körperlicher Unversehrtheit der Patienten (Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG) verstärkt wird. Dieses Erfordernis

[340] Bundesebene.
[341] Gliedstaatliche Ebene.

zur Herstellung einer „praktischen Konkordanz“[342] zwischen den berührten Verfassungsbelangen gilt für die Tierschutzgesetzgebung ebenso wie für die Vollziehung des Tierschutzrechts (vgl. Art. 1 Abs. 3 GG).

Vor diesem Hintergrund ist eine wissenschaftsadäquate Deregulierung auf dem Gebiet des Tierschutzrechts (zunächst auf der Unionsebene, anschließend auf der nationalen Ebene) dringend angezeigt. Das Tiermodell ist weiterhin unentbehrlich auf dem Weg zur Entwicklung klinisch einsetzbarer Gentherapeutika (aber auch sonstiger ATMPs und überhaupt von Arzneimitteln). Überzogener Tierschutz bringt deshalb bereits die Grundlagen- und präklinische Forschung ins Stocken und kann Anreize zur Standortverlagerung vermitteln. An welchen Stellen sich ein Rückbau des Tierschutzrechts oder der Verwaltungspraxis realisieren ließe, bedürfte gesonderter Untersuchung.

Seitens der Wissenschaft wurde mit Blick auf die gentechnikrechtliche Regulierung darauf hingewiesen, dass mit bestimmten viralen Vektoren seit Jahrzehnten ohne erkennbare Risiken im Kontext der somatischen Gentherapie geforscht und gearbeitet werde. Diese Einschätzung sollte der Bundesregierung Anlass geben, von der Verordnungsermächtigung des § 2 Abs. 2 Satz 1 GenTG Gebrauch zu machen, wonach „gentechnische Arbeiten mit Typen von gentechnisch veränderten Mikroorganismen ganz oder teilweise von den Regelungen dieses Gesetzes aus[genommen]“ werden können. Freilich setzt dies eine entsprechende vorherige Entscheidung auf Unionsebene voraus (vgl. Art. 3 Abs. 1 lit. b, Art. 19, Art. 20 Abs. 2 RL 2009/41/EG). Weitergehend sollte sich die Bundesregierung auf der Unionsebene mit großem Nachdruck dringlich dafür einsetzen, dass genomeditierte (Mikro-)Organismen von der Gentechnikregulierung ausgenommen werden, sofern mittels Genomeditierung keine artfremde DNA eingefügt oder nur solche genetischen Veränderungen bewirkt werden, wie sie in der Natur vorkommen oder mit Hilfe konventioneller Verfahren genetischer Modifikation erzielt werden könnten.[343] Politisch sollte sich eine solche wissenschaftsbasierte, begrenzte Deregulierung vermitteln lassen. Denn jedenfalls die medizinische

[342] Begriff von *Hesse*, Grundzüge des Verfassungsrechts der Bundesrepublik Deutschland, 20. Aufl., 1995, Rn. 71 f.
[343] Vgl. die Empfehlung der *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft* (o. Fußn. 11), S. 4–5, 32–34.

bzw. pharmazeutische Anwendung der Gentechnik, die sog. „rote Gentechnik“,[344] dürfte weiterhin auf eher breite Akzeptanz stoßen.[345]

b) Klinische Prüfung

Für klinische Prüfungen somatischer Gentherapeutika bietet sich an, die Verfahren stärker auf Bundesebene zu zentralisieren. Innerhalb des PEI könnte eine zentrale Ethikkommission für somatische Gentherapie (oder allgemeiner für ATMP), ggf. mit mehreren „Kammern“,[346] eingerichtet werden. Dadurch ließe sich z.B. das Problem lösen, dass Wissenschaftlerinnen bzw. Wissenschaftler deshalb einen Standortnachteil innerhalb Deutschlands erleiden, weil die für sie zuständige Ethikkommission z.B. in zeitlicher oder inhaltlicher Hinsicht schwerfälliger entscheidet als andere Ethikkommissionen. Auch für multizentrische Studien innerhalb Deutschlands wäre damit eine einheitliche Bewertung durch eine einzige Ethikkommission gewährleistet. Außerdem wäre eher gesichert, dass ethische Zustimmung und arzneimittelrechtliche Genehmigung zeitlich harmonisiert erteilt werden. Nicht zuletzt könnte die Tätigkeit von Ethikkommissionen dadurch professionalisiert werden.[347]

Das Erfordernis einer Herstellungserlaubnis wird auch in Zukunft in der EU bestehen (vgl. Art. 61 Abs. 1 VO [EU] Nr. 536/2014). Mit Rücksicht auf die vorhandene, über Jahrzehnte aufgebaute Expertise könnte es sich anbieten, die Zuständigkeit für die Herstellungserlaubnis bei den Landesbehörden zu belassen. Gleiches gilt für die ebenfalls bei den Ländern liegende gentechnikrechtliche Zuständigkeit für das sog. „geschlossene System“. Freilich besteht damit das Problem fort, dass ein Antragsteller mit mehreren Behörden auf Bundes- und Landesebene konfrontiert ist. Prinzipiell könnte deshalb an die Einführung des „one door, one key“-Prinzips[348] gedacht werden.

---

[344] Zu den verschiedenen „farblichen“ Charakterisierungen der Gentechnik *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*, Vierter Gentechnologiebericht, 2018, S. 7.

[345] Siehe exemplarisch die Einschätzung des Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Verbraucherschutz https://www.stmuv.bayern.de/themen/gentechnik/anwendungsgebiete/gesundheit/index.htm (zuletzt geprüft am 16.11.2020).

[346] Sinn solcher „Kammern“ wäre einerseits, schon durch die Zahl an Entscheidungsgremien die zügige Bearbeitung von Anträgen sicherzustellen, andererseits aber auch die Bündelung von Expertise. So könnte sich die Geschäftsverteilung auf die „Kammern“ nach Sachgebieten richten. Denkbar wäre insoweit, nach der Art der eingesetzten gentherapeutischen Technologie (In-vivo- oder Ex-vivo-Ansätze, autologe oder allogene Ansätze, physikalische, chemische oder virale Ansätze usw.; siehe zu diesen technologischen Ansätzen *Boston Consulting Group/vfa bio* [o. Fußn. 172], S. 30) oder nach Indikationen (siehe a.a.O., S. 34: Krebs, monogenetische Erkrankungen, Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, Augenerkrankungen, Entzündungskrankheiten) zu differenzieren.

[347] Während die Arbeit in Ethikkommissionen jedenfalls an Universitätskliniken gegenwärtig, von deren Geschäftsstellen abgesehen, im Regelfall in Nebentätigkeit der Kommissionsmitglieder erfolgt.

[348] Oder: „single front door“-Prinzip (siehe *Ginty* [o. Fußn. 32], S. 1174).

Danach würde sich der Antragsteller nur an eine einzige Behörde, z.B. das PEI, wenden und erhielte den endgültigen, alle erforderlichen Genehmigungen umfassenden, in diesem Sinne Konzentrationswirkung entfaltenden Bescheid von derselben Behörde, also quasi „aus einer Hand“. Das Unionsrecht würde das nicht prinzipiell ausschließen. Allerdings müsste das verfassungsrechtliche Verbot der Mischverwaltung[349] beachtet werden. Gangbar ist deshalb – vor dem Hintergrund, dass die Zuständigkeit für die Erteilung der arzneimittelrechtlichen Herstellungserlaubnis bei den Ländern verbleibt – nur der bereits beschrittene Weg, wonach die Landesbehörden die Herstellungserlaubnis „im Benehmen“ mit dem PEI erteilen müssen.[350] Die Stellungnahme des PEI sollte sich dabei insbesondere auf die Wahrnehmung der von den GMP-Richtlinien eröffneten Spielräume richten.[351] Der Vollständigkeit halber sei aber angemerkt, dass eine bundesgesetzliche Übertragung der Zuständigkeit zur Erteilung der Herstellungserlaubnis speziell z.B. nur für ATMPs von den Ländern auf das PEI verfassungsrechtlich auf der Grundlage von Art. 87 Abs. 3 S. 1 i.V.m. Art. 74 Abs. 1 Nr. 11 und 19 GG zulässig wäre.

Weitere Empfehlungen setzen Rechtsänderungen auf Unionsebene voraus. Das betrifft eine weitere Verkürzung der Verfahrensfristen für die Genehmigung klinischer Prüfungen (z.B. auf 30 Tage) kombiniert mit einer Genehmigungsfiktion nach Fristablauf, wie es das US-amerikanische und das chinesische Recht vorsehen. Denkbar wäre auch, die Art der Präventivkontrollen (Genehmigung oder bloße Anmeldung mit Wartefrist) und die Dauer der Verfahrensfristen (30, 60 oder 90 Tage) sowie den Umfang der Genehmigungs- oder Anmeldungsunterlagen vom Risikopotential der klinischen Prüfung abhängig zu machen. Davon, dass sich klinische Prüfungen von Gentherapeutika risikobezogen klassifizieren lassen, geht z.B. das koreanische Recht aus.

Zu überdenken wäre auch das Erfordernis einer gentechnikrechtlichen Freisetzungsgenehmigung bzw. UVP für klinische Prüfungen von Präparaten, die GVO sind, solche enthalten oder aus solchen bestehen. Der Unionsgesetzgeber hat selbst zugegeben, dass „[d]ie Erfahrung zeigt, dass bei klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten,

---

[349] BVerfGE 119, 331 (364–367).
[350] § 13 Abs. 4 S. 2 AMG.
[351] Dies könnte in den Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) präzisiert werden. Bislang ist dort mit Blick auf die Abnahmeinspektion (§ 64 Abs. 3a S. 2 AMG) nur vorgesehen, dass sich „die zuständige Behörde mit [dem PEI] rechtzeitig zur Terminabsprache für die Abnahmeinspektion nach § 64 [Abs. 3a S. 2] des Arzneimittelgesetzes in Verbindung setzen und ihr, soweit zutreffend, spezifische Fragestellungen übermitteln“ soll (§ 3 Abs. 1 S. 2 AMGVwV).

die GVO enthalten oder aus solchen bestehen, das Verfahren zur Einhaltung der Anforderungen der Richtlinien 2001/18/EG und 2009/41/EG hinsichtlich der Umweltverträglichkeitsprüfung und der Genehmigung durch die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats komplex ist und einen erheblichen Zeitaufwand erfordern kann“[352] und dass „[d]as Verfahren … noch erheblich komplizierter [wird], wenn es sich um multizentrische klinische Prüfungen handelt, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden“.[353] Im Kontext der COVID-19-Pandemie hat der Unionsgesetzgeber zwar nur mit Rücksicht auf die spezifische „gesundheitliche Notlage“ vorübergehend, nämlich für die Dauer der Pandemie, von den gentechnikrechtlichen UVP- und Präventivkontrollerfordernissen dispensiert.[354] Allerdings sind viele der mit den Methoden der somatischen Gentherapie möglicherweise behandelbaren Krankheiten schwerwiegend und bislang nicht therapierbar und stellen daher ihrerseits für die Betroffenen und z.B. deren Familienangehörige in der Regel gleichfalls – freilich nur individuelle – „gesundheitliche Notlagen“ dar. Warum die vom Unionsgesetzgeber getroffene Abwägung hier anders als dort (im Kontext von COVID-19) ausfallen sollte, vermag nicht einzuleuchten. Jedenfalls das Argument der (kleineren) Zahl der betroffenen Patienten dürfte im Lichte der Garantie der Menschenwürde (Art. 1 Abs. 1 GG, Art. 1 EUGrCh[355]) in der Abwägung keinen Bestand haben. Ferner zeigt der Blick auf die US-amerikanische Regulierung,[356] dass die Risiken für Mensch und Umwelt gerade angesichts der begrenzten (und im Fall von ATMP, vor allem von Gentherapeutika, oftmals sogar sehr kleinen) Zahl an Patienten bzw. Probanden und der ohnehin engmaschigen Nachbeobachtung als gering, jedenfalls vertretbar anzusehen sein werden. Zu denken wäre daher daran, somatische Gentherapien bzw. bestimmte Kategorien somatischer Gentherapien nach bestimmten risikobezogenen Kriterien vom Erfordernis einer gentechnikrechtlichen Freisetzungsgenehmigung auszunehmen oder nur einer vereinfachten Präventivkontrolle[357] zu unterwerfen. Erleichterungen wären insbesondere für auf Genomeditierung beruhende Therapieansätze vorzusehen, bei welchen keine artfremde

[352] Erwägungsgrund 8 VO (EU) 2020/1043.
[353] Erwägungsgründe 9 und 10 VO (EU) 2020/1043.
[354] Erwägungsgrund 17, Art. 2 Abs. 1 und Art. 4 Abs. 1 VO (EU) 2020/1043.
[355] Charta der Grundrechte der Europäischen Union vom 7. Dezember 2000 in der Fassung vom 12. Dezember 2007 (ABl. C 202 vom 7.6.2016, S. 389).
[356] B.II.5.
[357] Jenseits der Möglichkeiten des geltenden Art. 7 RL 2001/18/EG. Zu den (im vorliegenden Zusammenhang zu) engen Voraussetzungen sog. „differenzierter Verfahren“ nach Art. 7 RL 2001/18/EG siehe *Dederer/Herdegen* (o. Fußn. 10), Rn. 76.

DNA integriert wird oder nur genetische Veränderungen vorgenommen werden, welche ebenso in der Natur oder aufgrund konventioneller Techniken der Genommodifikation vorkommen könnten.[358]

Zumindest überprüft werden müsste außerdem, ob und inwieweit die Flexibilität der GMP-Richtlinien der Europäischen Kommission[359] verbessert werden kann, damit dem jeweiligen Entwicklungsstand von ATMPs, insbesondere im Fall zellbasierter Gentherapeutika, (noch) besser Rechnung getragen werden kann.[360]

Der Anregung des PEI, ein Master File nach US-amerikanischem Vorbild einzuführen, würde nicht allein mit der in naher Zukunft in Kraft tretenden neuen VO (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen im gewollten und notwendigen Umfang Rechnung getragen werden.[361] Vielmehr geht es bei dem vom PEI angesprochenen Master File um eine beim PEI zu hinterlegende Zusammenstellung von Daten der Zulieferer, welche einzelne Bestandteile für die Herstellung von Prüfpräparaten bereitstellen, deren genaue Kenntnis für die Bewertung der Sicherheit des Präparats durch das PEI bedeutsam ist. Entsprechende Informationen kann der eigentliche Hersteller des Prüfpräparats meist nicht beibringen, soweit die Zusammensetzung der betreffenden Komponenten (z.B. Ausgangsmaterialien, Rohstoffe)[362] in das Betriebs- bzw. Geschäftsgeheiminis der Zulieferer fällt. Zwar gibt es bereits Master Files,[363] die aber für die Entwicklung und Herstellung von ATMPs bislang offenbar keine unmittelbare Anwendung finden.[364]

Nicht alle Arzneimittel, die mit Gentechnik in Berührung kommen, sind ATMPs. Vor diesem Hintergrund sollte z.B. die EMA eine Leitlinie erarbeiten, welche es den Forschern und Unternehmen frühzeitig ermöglicht, das betreffende Produkt richtig im Hinblick auf dessen Regulierungsstatus zu klassifizieren, d.h. als ATMP oder Nicht-ATMP und innerhalb von ATMPs als Zelltherapeutikum, Gentherapeutikum oder biotechnologisches Gewebeprodukt.

---

[358] Vgl. hierzu nochmals die Empfehlung der *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft* (o. Fußn. 11), S. 4–5, 32–34.
[359] *European Commission*, Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products, C(2017) 7694 final.
[360] Siehe hierzu auch unten in Fußn. 388.
[361] Siehe Art. 57 („Master File über die klinische Prüfung“) und Art. 58 („Archivierung des Master File über die klinische Prüfung“) der Verordnung.
[362] Siehe *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1177.
[363] Etwa Plasma Master Files, Vaccine Master Files, Active Substance Master Files (siehe *Ginty* [o. Fußn. 32], S. 1177).
[364] *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1177.

c) Marktzulassung

Die EU kennt prinzipiell drei spezielle Marktzulassungsverfahren, die auch für ATMPs und damit für Gentherapeutika in Betracht kommen: die beratungsintensive Zulassung (Priority Medicines – PRIME), die beschleunigte Zulassung (accelerated assessment) und die bedingte Zulassung. Kombiniert wird bislang allerdings anscheinend nur das PRIME-Programm mit dem beschleunigten Beurteilungsverfahren. Eine weitergehende Kombination aller drei speziellen Zulassungsverfahren ist nach dem geltenden Rechtsrahmen aber nicht *a priori* ausgeschlossen und zu empfehlen.

Auch hier müsste allerdings – einerseits mit Blick auf die aktuelle Pandemie-Ausnahmen des Unionsgesetzgebers,[365] andererseits mit Blick auf die Regulierung in den USA[366] – erwogen werden, jedenfalls für somatische Gentherapeutika oder zumindest bestimmte Kategorien derselben, vom Erfordernis der Vorlage einer Freisetzungsgenehmigung, einer UVP und weiterer, gentechnikrechtlich vorgeschriebener Daten und Informationen ganz oder teilweise abzusehen. Das sollte zumindest im Fall der Anwendung von Verfahren der Genomeditierung erwogen werden, sofern in deren Kontext keine artfremde DNA verwendet oder nur Punktmutationen, wie sie auch natürlicherweise oder durch konventionelle Methoden der genetischen Veränderung entstehen könnten, bewirkt werden. Hier ist kaum nachvollziehbar, inwiefern es zu solchen Risiken für Dritte oder die Umwelt kommen könnte, die eine derart umfassende UVP bzw. Risikobewertung erfordern, wie sie gegenwärtig im geltenden Gentechnikrecht vorgesehen ist.[367]

d) Therapeutische Anwendung ohne Marktzulassung

Eine bereits verschiedentlich erhobene[368], berechtigte Forderung ist die Überwindung der innerunionalen Fragmentierung, wie sie durch die mitgliedstaatlich recht unterschiedliche Implementierung der sog. Krankenhausausnahme (hospital exemption),

---

[365] Art. 2 Abs. 3 VO (EU) 2020/1043; siehe auch oben F.II.1.b).
[366] B.III.5.a).
[367] In diesem Sinne *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft* (o. Fußn. 11), S. 14, 32.
[368] *EASAC/FEAM* (o. Fußn. 3), S. 10, 20; *Coppens/Hoekman/De Bruin/Slaper-Cortenbach/Leufkens/Meij/Gardrsdottir*, Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries, Cytotherapy 2020, S. 1–9 (8), *Ivaskiene/Mauricas/Ivaska*, Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products: Issue in Application in the European Union Member States, Current Stem Cell Research & Therapy 2016, S. 1–7 (5 f.); *EBE/EFPIA*, Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): greater transparency needed in order to improve patient safety and access to ATMPs, 2017, abrufbar unter https://www.ebe-biopharma.eu/wp-content/uploads/2017/10/2017-10-10-EBE-EFPIA-Position-Paper-on-HE-FINAL.pdf (zuletzt geprüft am 09.09.2020), S. 5; *ARM*, Position on Hospital Exemption, 2017, abrufbar unter https://alliancerm.org/sites/default/files/ARM_position_on_HE_final.pdf (zuletzt

die gemäß Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG für ATMPs und damit auch für Gentherapeutika gilt, eingetreten ist. Ob Deutschland in Zukunft auch von der Spezialbedarfsausnahme (special needs exemption), die in Art. 5 Abs. 1 RL 2001/83/EG vorgesehen ist, Gebrauch machen sollte, hängt auf dem Gebiet der Gentherapeutika letztlich von der materiell- und formell-rechtlichen Reichweite der Krankenhausausnahme ab. Denn die Einführung der special needs exemption könnte dort sinnvoll sein, wo bestimmte gentherapeutische Behandlungen ganz bestimmter, individueller Patienten von der Krankenhausausnahme nicht erfasst sind, die unionsrechtlichen Voraussetzungen der Spezialbedarfsausnahme aber vorliegen.

Für die ärztliche Eigenherstellung von ATMPs, namentlich Gentherapeutika, bestand bislang eine nicht hinnehmbare Regelungslücke. Sie resultierte daraus, dass die arzneimittelrechtlichen Zulassungs- bzw. Genehmigungsvorbehalte an das Inverkehrbringen bzw. die Abgabe des Produkts anknüpfen. Mangels Wechsels des Verantwortungsbereichs ist der Tatbestand eines Inverkehrbringens bzw. einer Abgabe nicht erfüllt, wenn ein Arzt das Gentherapeutikum selbst herstellt und am Patienten anwendet. Nunmehr gilt eine bloße Anzeigepflicht gegenüber dem PEI (§ 67 Abs. 9 Satz 1 AMG). Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des von dem betreffenden Arzt hergestellten und angewandten Gentherapeutikums werden also nicht vorab behördlich geprüft und festgestellt. Ob dies angesichts der biologisch-medizinischen Komplexität dieser Arzneimittel angemessen ist, kann zumindest bezweifelt werden. Insoweit stellt sich weniger die Frage nach einer Deregulierung als vielmehr die nach einer strikteren Regulierung konkret der ärztlichen Eigenherstellung von ATMPs. Genau genommen lässt sich (auch mit Blick z.B. auf die Krankenhausausnahme) ein normativer Grund für die Reduzierung der Präventivkontrolle in der arzneimittelrechtlich üblichen Form der Produktzulassung auf eine schlichte Anzeigepflicht nicht erkennen.

e) Keimbahntherapie

Für Deutschland stellt sich zum einen die Frage, ob am ausnahmslosen Verbot der Keimbahntherapie festgehalten werden soll. Für diesen Fall ist dessen umfassende,

---

geprüft am 09.09.2020), S. 3; *Cuende/Boniface/Bravery/Forte/Giordano/Hildebrandt/Izeta/Dominici*, The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns, Cytotherapy 2014, S. 1597–2600 (1599); *Erben/Silva-Lima/Reischl/Steinhoff/Tiedemann/Dalemans/Vos/Janssen/Le Blanc/van Osch/Luyten*, White Paper on How to Go Forward with Cell-Based Advanced Therapies in Europe, Tissue Eng. Part A 2014, S. 2549–2554 (2550); *AAT*, Focus Hospital Exemption on Developing Innovative and Safe Treatments for Patients, 2012, abrufbar unter https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/03_1_pc_atmp_2013.pdf (zuletzt geprüft am 09.09.2020), S. 4.

uneingeschränkte Geltung nicht gesichert. Unklarheiten bestehen insoweit nämlich mit Blick auf die genetische Veränderung humaner artifizielle Gameten, für die sich klarstellende Änderungen des ESchG anbieten könnten.[369]

Zum anderen stellt sich aber auch die Frage, ob der seinerzeit vom Gesetzgeber in den Vordergrund gestellte Regelungszweck in nicht mehr allzu ferner Zukunft wegfallen könnte mit der Folge, dass sich das ausnahmslose Verbot der Keimbahntherapie nicht mehr verfassungsrechtlich rechtfertigen lassen dürfte. Denn eingegriffen wird in die grundrechtlich geschützte Reproduktionsfreiheit,[370] sich all der Methoden bedienen zu können, welche zur Geburt eines gesunden Kindes führen (können). Verfassungsrechtlich gerechtfertigt wurde dieser Grundrechtseingriff bislang mit der Erwägung, dass die Durchführung einer Keimbahntherapie im Vorfeld der Erprobung am Menschen bedürfte, derartige Humanexperimente nach dem Stand der Wissenschaft mit Rücksicht auf die Risiken für Leben und Gesundheit der betroffenen Personen aber unvertretbar seien. Wissenschaftlich-technische Fortschritte bei den Verfahren der genetischen Veränderung von menschlichen Zellen, namentlich durch Anwendung von Methoden der Genomeditierung, könnten Keimbahntherapien ermöglichen, bei welchen das auf dem gentechnischen Eingriff beruhende Risiko nicht höher ist als im Fall allgegenwärtiger natürlicher Mutationen.[371] Zu bedenken wären allerdings mit dieser Erwägung noch nicht adäquat erfasste Langzeitrisiken von Keimbahntherapien, die sich womöglich erst im späteren Verlauf eines Patientenlebens zeigen, aber welchen neben dem konkreten Patienten die bereits lebenden Nachkommen desselben gleichfalls ausgesetzt sein könnten. Weil und soweit die dafür ursächliche Keimbahnveränderung nicht mehr rückholbar wäre,[372] dürfte dies gerade auch im Lichte des Vorsorgeprinzips für eine zunächst nur restriktive Zulassung der Keimbahntherapie unter besonderes strengen materiellen und formellen Voraussetzungen[373] sprechen.

---

[369] Hierzu *Enghofer* (o. Fußn. 285), S. 376–381, 678 f.

[370] Deren grundrechtlicher Schutz ist anerkannt, umstritten ist nur die genaue Verortung im Grundgesetz. Hierzu etwa *Müller-Terpitz*, in: Spickhoff (o. Fußn. 9), Art. 6 GG, Rn. 1 f.

[371] Solange, bis dieser Stand wissenschaftlicher Erkenntnis erreicht ist, dürfte sich ein Moratorium der Keimbahntherapie wohl verfassungsrechtlich noch rechtfertigen lassen. Für ein Moratorium plädierend etwa *Lander/Baylis/Zhang/Charpentier/Berg*, Adopt a moratorium on heritable genome editing, Nature Bd. 567 (2019), S. 165-168. Zu den Voraussetzungen erstmaliger klinischer Anwendungen von Keimbahnmanipulationen *National Academy of Sciences* (o. Fußn. 4), S. 123-147.

[372] Siehe aber zu einem technisch möglichen Ansatz für eine „Ein-Generationen-Keimbahntherapie“ *Cantz* (o. Fußn. 284), S. 10 f.

[373] Einen ersten Überblick hierzu geben *Schleidgen/Dederer/Sgodda/Cravcisin/Lüneburg/Cantz/Heinemann,* Human germline editing in the era of CRISPR-Cas: risk and uncertainty, intergenerational responsibility, therapeutic legitimacy, in: BMC Med Ethics 21, 87 (2020), S. 9-11; abrufbar unter https://doi.org/10.1186/s12910-020-00487-1, zuletzt geprüft am 26.10.2020; vertiefende Überlegungen bei *Deuring*, Rechtliche Herausforderungen moderner Verfahren der Intervention in die menschliche

Gegen die „Mitochondrienspende“, wie sie gegenwärtig im Vereinigten Königreich aufgrund einer Genehmigung im Einzelfall zugelassen ist, bestehen keine durchgreifenden verfassungsrechtlichen Einwände. Sie ist unter dem geltenden Embryonenschutzgesetz allerdings schon wegen des (verfassungsrechtlich zweifelhaften)[374] Verbots der Eizellspende[375] bei Strafe verboten.[376]

f) Embryonenschutz

Die Durchführung einer Keimbahntherapie setzt vorherige Versuche an menschlichen Embryonen voraus. Sollten Keimbahntherapien mit Hilfe von Methoden der Genomeditierung in nicht mehr allzu ferner Zukunft ohne unvertretbare Risiken für die Betroffenen durchgeführt werden können, würde dies auf ausländische Embryonenforschung zurückzuführen sein. Mit Rücksicht auf die grundrechtliche Schutzpflicht des deutschen Staates für Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG) einerseits und die grundrechtlich geschützte Reproduktionsfreiheit[377] andererseits dürften den Eltern derartige, ihre Kinder bzw. Nachkommen gesundheitlich schützende Therapieansätze in Deutschland nicht verweigert werden. Vor diesem Hintergrund wiederum wird (auch im Lichte staatlicher Schutzpflichten für Leben und körperliche Unversehrtheit) fraglich, ob Deutschland am ausnahmslosen Verbot der Embryonenforschung festhalten soll bzw. darf.[378]

Orientierung für eine mögliche gesetzliche Normierung könnte auch insoweit eine über die hier untersuchten Staaten hinausgehende Rechtsvergleichung bieten,[379] aufgrund derer sich schon vor Jahren folgendes „Regelungsmodell“ herauszukristallisieren schien: „Die (aus IVF überzähligen oder eigens und insofern meist mittels

---

Keimbahn, 2019, S. 428-436. Zu den Anforderungen an einen (auch internationalen) Regulierungsrahmen eingehend etwa *National Academy of Sciences* (o. Fußn. 4), S. 148-170; *Townsend*, Human genome editing: how to prevent rogue actors. BMC Med Ethics 21, 95 (2020), abrufbar unter https://doi.org/10.1186/s12910-020-00527-w, zuletzt geprüft am 26.10.2020. Zu den vorgängigen „Entscheidungspfaden“ *Deutscher Ethikrat*, Eingriff in die menschliche Keimbahn, 2019, S. 234-258.

[374] Siehe *Taupitz*, in: Günther/Taupitz/Kaiser, Embryonenschutzgesetz, 2. Aufl., 2014, § 1 Abs. 1 Nr. 1, Rn. 7.

[375] Vgl. § 1 Abs. 1 Nr. 1 und 2, Abs. 2 ESchG. Hierzu *Deuring* (o. Fußn. 373), S. 98-102; *Lehmann* (o. Fußn. 290), S. 119-143, 182-198; *Maurer* (o. Fußn. 290), S. 77-97.

[376] Zum Verstoß auch gegen das Verbot der Keimbahnmanipulation aus § 5 Abs. 1 ESchG *Deuring* (o. Fußn. 375), S. 93-97; *Lehmann* (o. Fußn. 290), S. 157-178; *Maurer* (o. Fußn. 290), S. 99-108.

[377] Zu deren grundrechtlicher Verankerung im Grundgesetz oben in Fußn. 370.

[378] Diese Überlegung berührt freilich die höchst umstrittene Frage nach dem verfassungsrechtlichen Status des menschlichen Embryos, die hier nicht vertieft werden kann.

[379] *Heyer*, Nationale Regelungen in europäischen und ausgewählten außereuropäischen Staaten, in: Heyer/Dederer (Hrsg.), Präimplantationsdiagnostik, Embryonenforschung, Klonen, 2007, S. 11-90.

SCNT[380] erzeugten) Embryonen dürfen nur bis zum 14. Tag ihrer Entwicklung für Forschungszwecke verwendet werden, und zwar zur Erforschung der Embryonalentwicklung, zur reproduktionsmedizinischen Forschung oder zur Forschung im Bereich regenerativer Medizin. Die Verwendung von Embryonen für die Erreichung der Forschungsziele muss grundsätzlich alternativlos sein. Darüber hinaus ist der Einsatz der Embryonen durch die Zustimmung ihrer (Gameten-)Spender bedingt. Formelle Voraussetzung ist die Einholung einer behördlichen Erlaubnis und eines positiven Votums einer Ethik-Kommission."[381]

2. Rahmenbedingungen

Jenseits von Fragen der arzneimittelrechtlichen Regulierung sind Verbesserungen der sonstigen Rahmenbedingungen für die Erforschung und Entwicklung von Gentherapeutika angezeigt. Dabei kann zwischen rechtlichen, finanziellen und institutionellen Rahmenbedingungen unterschieden werden.

a) Rechtliche Rahmenbedingungen

Hinsichtlich der rechtlichen Rahmenbedingungen stellt sich bei multizentrischen Studien schon allein innerhalb Deutschlands das Problem, dass eine Vielzahl von Verträgen mit den beteiligten Einrichtungen bzw. deren Trägern zu schließen ist. Die Träger jener Einrichtungen, insbesondere die Länder, haben jeweils eigene, inhaltlich voneinander abweichende Vertragsmuster. Hier wäre dringend angezeigt, dass ein einheitlicher Modellvertrag zur Verfügung steht. Dies ließe sich durch informale Abstimmung der Länder untereinander erreichen.

Eine solche Koordinierung der Länder wäre allgemeiner dort angezeigt, wo die Zuständigkeit für den Gesetzesvollzug bei den Ländern liegt. Prinzipiell findet sie z.B. im Gentechnikrecht für den Bereich des „geschlossenen Systems" in Gestalt der Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Gentechnik (LAG) statt. Eine derartige Plattform gibt es für den Bereich Tierschutz nicht, sollte aber eingerichtet werden, um einen zwischen den Ländern abgestimmten (z.B. auch auf einheitlichen Formblättern beruhenden) Verwaltungsvollzug zu gewährleisten.

Ein koordinierter, weitgehend einheitlicher Vollzug des Bundesrechts durch die Länder schafft nicht nur annähernd gleiche administrative Voraussetzungen für die untereinander konkurrierende Forschung innerhalb Deutschlands. Sie erleichtert auch

---

[380] Somatic Cell Nuclear Transfer.
[381] *Dederer*, Vergleichende Übersicht, in: Heyer/Dederer (o. Fußn. 379), S. 113–134 (134).

die Ansiedlung von ausländischer Forschung (und ausländischen Unternehmen) in Deutschland, weil dann die vorherige, bei 16 Ländern durchaus komplexe Ermittlung der vorteilhaftesten, länderspezifischen Vollzugspraxis für die Standortentscheidung keine Rolle spielt.

b) Finanzielle Rahmenbedingungen

Ein gravierendes Problem stellt die Finanzierung von klinischen Prüfungen dar. Das gilt insbesondere beim Übergang von der Phase II in die entscheidende letzte Phase III. Die aufzuwendenden Beträge belaufen sich in diesem Stadium leicht auf einen sehr hohen zweistelligen Millionenbetrag. Das (in Deutschland schon Jahrzehnte alte und bekannte) Problem fehlenden privaten Risikokapitals macht sich (auch) hier massiv bemerkbar.

Eine Verbesserung der finanziellen Rahmenbedingungen lässt sich einerseits durch eine ganz erhebliche Ausweitung staatlicher Förderung klinischer Prüfungen speziell von Gentherapeutika erreichen. Diese staatliche Förderung muss sich dabei gerade auch auf die entscheidende Phase III der klinischen Prüfungen erstrecken.

Andererseits bedarf es einer Stärkung der Wagniskapitalkultur in Deutschland. Dies ist freilich in der Tendenz ein auf eher lange Frist zu berechnender Prozess, weil es hierzu auch eines Mentalitätswandels bedarf. Immerhin könnte aber darüber nachgedacht werden, wie der Staat diesen Wandel durch politische oder rechtliche Maßnahmen in nachhaltiger Weise befördern könnte.[382]

c) Institutionelle Rahmenbedingungen

Fragen der finanziellen Rahmenbedingungen stehen teilweise in einem engen Zusammenhang mit Fragen der institutionellen Rahmenbedingungen. Denn eine Veränderung der institutionellen Rahmenbedingungen geht regelmäßig oder jedenfalls vielfach mit erhöhten Ausgaben einher.

Konkret wäre an ein „Deutsches Gentherapiezentrum“ (DGZ) zu denken,[383] welches vor allem der Translation von Grundlagen- und präklinischer Forschung in die

---

[382] Siehe auch zur Forderung nach einem „förderliche[n] Kapital[...]ökosystem“ *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 55. Dazu, dass Start-Ups auf dem Gebiet der Zell- und Gentherapie wesentlich mehr Gelder im Voraus benötigen als traditionelle Produktentwicklungen auf der Basis chemischer Moleküle oder Antikörper, *Papenfuss*, in: Interview: Driving disruptive innovation in the ATMP field, in: Cell & Gene Therapy Insights Bd. 6 (2020), S. 1263 ff. (1268).

[383] Dieser Vorschlag trifft sich mit dem gegenständlich auf alle ATMPs bezogenen Vorschlag von *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 4, 55, die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) um ein „Deutsches Zentrum für ATMP (DZATMP)“ zu erweitern.

klinische Anwendung gewidmet sein könnte.[384] Hierbei geht es nicht um eine örtliche, zentralisierende Verlagerung sämtlicher auf somatische Gentherapien bezogenen Forschung und Entwicklung aus den diversen Universitäten und Forschungseinrichtungen Deutschlands in eine bestimmte, zentrale Einrichtung, aber durchaus um eine räumliche Konzentration kritischer Masse an Infrastruktur und Personal an einem bestimmten geographischen Ort.[385] Das Zentrum könnte insoweit dazu dienen, die klinischen Prüfungen für ausgewählte, erfolgversprechende Therapieansätze zu übernehmen, d.h. bis zu Phase III einschließlich durchzuführen. Das DGZ könnte auch ein zentraler Dienstleister für klinische Prüfungen von Gentherapien sein, insbesondere soweit sie an Universitätskliniken oder von kleineren Unternehmen oder in Gestalt patientenspezifischer autologer Behandlungsansätze[386] durchgeführt werden. So könnten dort beispielsweise GMP-konforme, zertifizierte Herstellungskapazitäten[387] für die Prüfpräparate ebenso wie Lagerungs- und Transportkapazitäten vorgehalten,[388] regulatorischer Sachverstand für die Prüfer bzw. Sponsoren bereitgestellt,[389] Verfahren der langfristigen Nachbeobachtung koordiniert und betrieben sowie Schulungen z.B. von Mitarbeitern von Kliniken oder kleineren Unternehmen[390] organisiert werden.[391] Für diese und andere Aufgaben wäre ein DGZ deshalb besonders wichtig, weil sich gerade

---

[384] Eine gewisse Vorbildfunktion für die nachfolgend für das DGZ beschriebenen Funktionen übernimmt auch das britische „Cell and Gene Therapy Catapult“ (siehe hierzu den Internetauftritt unter https://ct.catapult.org.uk/; zuletzt geprüft am 01.12.2020).

[385] Denkbar wäre auch, dass das DGZ sich auf mehrere Standorte verteilt, die je für einen bestimmten Typus von Gentherapie bzw. ein bestimmtes Anwendungsfeld der Gentherapie stehen könnten. Siehe hierzu oben in Fußn. 346.

[386] In welchen jedes Produkt wegen der Patientenspezifität notwendig individuell und deshalb unterschiedlich ist, was wiederum besondere Herausforderungen für die GMP-konforme Herstellung mit sich bringt. Siehe *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 49.

[387] Mit dem DGZ als Inhaber der Herstellungserlaubnis(se), was zugleich darauf hinauslaufen würde, dass nur noch eine (Länder-)Behörde für deren Erteilung zuständig wäre, in deren Gebiet sich das DGZ befindet.

[388] Hintergrund hierfür ist, dass ATMPs, insbesondere zellbasierte Gentherapeutika, unter Umständen besondere und deshalb aufwändige und teure Anforderungen stellen. So können entsprechende ATMPs nur eine kurze Haltbarkeit haben und erfordern deshalb auch besondere Lagerungs- und Transportbedingungen. Spezielle Anforderungen können dabei autologe Behandlungsmodelle stellen, bei welchen zugleich keine Skaleneffekte eintreten. Siehe hierzu *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1175. Zu den Logistikproblemen ferner *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 48 f.

[389] Einen guten Eindruck davon, welche Dienstleistungen im Bereich „regulatory affairs“ möglich sind, vermittelt https://ct.catapult.org.uk/sites/default/files/publication/EU%20Regulatory%20Support%20at%20CGT%20Catapult.pdf (zuletzt geprüft am 23.10.2020).

[390] Siehe hierzu auch die Forderung nach verstärkter Ausbildung von Fachkräften von *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 4, 57.

[391] Zu den möglichen Funktionen eines DGZ siehe auch den Überblick über die Funktionen des Advanced Therapy Treatment Centre (ATTC) Network Programm im Vereinigten Königreich bei *Hollingsworth*, Increasing Patient Access to Advanced Therapies: a UK Perspective, International Biopharmaceutical Industry Bd. 3 (2020), S. 28-30.

klinische Prüfungen von Gentherapeutika (jedenfalls bislang) Standardisierungen typischerweise entziehen.[392] Ein solches Zentrum bedürfte der staatlichen (Anschub-, aber auch ständigen Grund-)Finanzierung, sollte indes zugleich ein kompetenter Ansprechpartner für (gerade auch kleinere) pharmazeutische Unternehmen sein, die im Wege vertraglicher Kooperation mit dem DGZ klinische Prüfungen vornehmen und darüber zur Finanzierung beitragen. Das Zentrum könnte als zentrales Kompetenz- und Exzellenzzentrum für Gentherapie in Deutschland insbesondere für Wagniskapitalgeber attraktiv sein und so die finanzielle Förderung somatischer Gentherapieansätze nachhaltig unterstützen. Darüber hinaus könnte das Gentherapiezentrum den Kern eines Netzwerks bilden, an welchem die zahlreichen deutschen Forschungsstandorte, aber auch einschlägige Unternehmen der pharmazeutischen Industrie beteiligt sind. Ferner könnten von einem DGZ Impulse zur Ausgründung von Biotech-Start-Ups im lokalen und regionalen Umfeld ausgehen und so zu einer inspirierenden Clusterbildung führen. Wichtig hierfür wäre, dass in einem DGZ die dazu notwendige Expertise zusammengeführt wird, d.h. Sachverstand, der frühzeitig die Möglichkeiten einer Herstellung des jeweiligen Gentherapeutikums in vergrößertem, industriellem Maßstab, den relevanten Markt sowie die Marktchancen gegenüber alternativen Therapieansätzen zu beurteilen vermag.[393] Ein „Deutsches Gentherapiezentrum“ würde schließlich zugleich die internationale Sichtbarkeit der auf dem Gebiet der Humangenetik und somatischen Gentherapie an sich exzellenten deutschen Forschung deutlich erhöhen.

Für die Translation von Grundlagen- und präklinischer Forschung in die klinische Anwendung könnte ferner einer Stakeholder-Konferenz[394] eine wichtige, wenngleich „nur“ beratende Funktion zukommen. Zu versammeln wären die betroffenen bzw. interessierten Kreise, z.B. Forscher, Unternehmen, Regulierer, Kliniken, Ärzte,

---

[392] Zu den Besonderheiten von Gentherapeutika und allgemeiner von ATMP gehören: seltene Erkrankung, wenige Patienten, wegen etwaiger Langzeitrisiken nur Patienten als Probanden, Rückgriff auf etablierte Entwicklungspläne unmöglich, neuartige Herausforderungen bei der Herstellung des Prüfpräparats, vollständige Analyse von Genom, Epigenom, Transkriptom und Proteom der Patienten. Näher *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 48.

[393] Siehe *Papenfuss* (o. Fußn. 382), S. 1266 ff. Relevant geworden ist die Problematik alternativer Therapieansätze in LSG Nordrhein-Westfalen, MedR 2020, S. 876 ff., wo das Gericht einen sozialversicherungsrechtlichen, ggf. (auch) grundrechtlich abgeleiteten Leistungsanspruch auf Behandlung mit dem 2 Millionen Euro teuren, zum damaligen Zeitpunkt in der EU (noch) nicht zugelassenen Gentherapeutikum Zolgensma® mit der Begründung abgelehnt hat, dass die behandelnden Fachärzte die Behandlung des lebensbedrohlich erkrankten Kindes mit dem zugelassenen Arzneimittel Spinraza® für einstweilen ausreichend und erfolgversprechend hielten.

[394] Dieser Vorschlag liegt allenfalls in der Nähe des gegenständlich auf alle ATMPs bezogenen Vorschlags von *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 4, 55, eine „ATMP-Taskforce“ einzurichten. Zwar sollen in jener „die Stakeholder aus allen relevanten Bereichen vertreten“ (a.a.O., S. 55) sein. Allerdings soll die Funktion der ATMP-Taskforce anscheinend im Wesentlichen in einem die Länderbehörden koordinierenden „Schnittstellenmanagement“ bestehen.

Krankenkassen und Patienten. Angesiedelt werden könnte eine solche Stakeholder-Konferenz bei dem oben angedachten „Deutschen Gentherapiezentrum“, welches dadurch auch eine Vernetzungsfunktion der interessierten Kreise wahrnehmen könnte. Gegenstand der Beratung könnten Priorisierungen von bestimmten genetischen Erkrankungen oder Therapieansätzen (gegebenenfalls auch mit Blick auf Arbeiten am oben skizzierten „Deutschen Gentherapiezentrum“) und Fragen der Finanzierung von bestimmten Therapien sein.[395] Dabei geht es etwa um Formen, Bedingungen und Träger der Finanzierung.[396] Die Frage, wer die Kosten einer (späteren) Behandlung in welchem Umfang trägt,[397] ist bereits ganz zu Beginn der Produktentwicklung von großer, keinesfalls zu unterschätzender Bedeutung. Die ggf. durch flexiblere Regulierung ermöglichte Beschleunigung der Produktentwicklung geht ins Leere, wenn das Gentherapeutikum aus Kostengründen praktisch nicht angewandt werden kann.[398] Ferner können sich nicht nur im Zusammenhang mit der Finanzierung Fragen des gleichheitsgerechten Zugangs zu einzelnen gentherapeutischen Behandlungsmethoden stellen. Von eminenter Bedeutung wäre ein solches, die relevanten Stakeholder versammelndes Gremium für Fragen der Keimbahntherapie, und zwar nicht hinsichtlich der (in jedem Fall dem Parlament vorbehaltenen Fundamental-)Frage des „Ob“, sondern des „Wie“ von Keimbahntherapien. Die diesbezüglichen normativen, materiell- und formell-rechtlichen Parameter bedürfen einer breiten gesellschaftlichen Debatte und hierzu geeigneter Foren, zu welchen freilich zuvörderst das Parlament, aber z.B. auch der Deutsche Ethikrat gehören. Eine Stakeholder-Konferenz könnte indes

---

[395] Hier zeigen sich insbesondere die Fragwürdigkeiten des Systems der Fallkostenpauschalen (Pauschalabgeltung für Behandlungskosten von sog. DRGs – Diagnosis-Related Groups). Dazu *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 4, 51, 57.

[396] Formen wären etwa: Kostenübernahme, Kostenerstattung, Unterstützungskredit. Bedingungen wären etwa: Erfolgsabhängigkeit. Träger wären etwa: Sozialversicherung, private Versicherung, gemischt finanzierte Pools. Siehe hierzu *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 51. Speziell zur Kostenübernahme durch die soziale Krankenversicherung von hochinnovativen, aber extrem teuren Arzneimitteln (am Beispiel von Zolgensma® *Pitz*, Die Zwei-Millionen-Arznei, JM 2020, S. 420–425 (422–425).

[397] Siehe zur ca. 2 Millionen Euro teuren Behandlung mit dem Gentherapeutikum Zolgensma® noch vor dessen mittlerweile erfolgter bedingter Marktzulassung vom 18.05.2020 (siehe https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma#authorisation-details-section) LSG Nordrhein-Westfalen, MedR 2020, S. 876 ff., das zum damaligen Entscheidungszeitpunkt, dem 27.02.2020, einen sozialversicherungsrechtlichen Leistungsanspruch auch bei grundrechtsorientierter Auslegung abgelehnt hat. Zur Problematik, dass die Bejahung eines solchen grundrechtlich begründeten Leistungsanspruchs einer vorzeitigen Marktzulassung, verbunden mit der Möglichkeit des Anbieters, jeden Preis durchsetzen zu können, gleichkommen könnte, *Ströttchen*, Anmerkung LSG Nordrhein-Westfalen, Beschl. v. 27.2.2020 – l 5 KR 1/20 B ER (SG Düsseldorf), MedR, S. 880 ff. (881 f.).

[398] Siehe *Ginty* (o. Fußn. 32), S. 1176 f.

die soeben beschriebenen Funktionen innerhalb eines ethisch und verfassungsrechtlich reflektierten, sodann parlamentsgesetzlich gesetzten Rechtsrahmens wahrnehmen.

Zu den institutionellen Rahmenbedingungen gehört schließlich die Personalsituation der beteiligten Behörden, Einrichtungen und sonstigen Stellen (z.B. Ethikkommissionen). Prinzipiell ist schon wegen der hoch innovativen, äußerst präzisen, effektiven und günstigen Technologie der Genomeditierung damit zu rechnen, dass die Zahl der Gentherapeutika in Forschung und Entwicklung in den kommenden Jahren erheblich ansteigen wird.[399] Vor diesem Hintergrund wird die Belastung etwa des PEI mit informalen Beratungsanfragen und formalen Zulassungsanträgen erheblich zunehmen. Die Verbesserung der Personalausstattung dieser Bundesbehörde schon in sehr naher Zukunft ist wohl unumgänglich.[400] Soweit in die Zulassung klinischer Prüfungen weiterhin lokale Ethikkommissionen der jeweiligen Universität bzw. Forschungseinrichtung einbezogen sind, müssten auch jene personell verstärkt werden. Gleiches würde für die Tierversuchskommissionen gelten.

[399] Siehe hierzu auch *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 13, wonach auf dem Gebiet klinischer Prüfungen von Biopharmazeutika „[d]ie Gentherapeutika … 2019 mit +26 % das stärkste Wachstum [verbuchten], was in absoluten Zahlen einem Anstieg um sieben auf 34 Projekte entspricht". Speziell „[a]uch in Deutschland nimmt die Zahl der klinischen Studien für Gentherapeutika in den letzten Jahren kontinuierlich zu" (a.a.O., S. 32). Siehe ferner a.a.O., S. 26, wonach aktuell weltweit 75,4 % der klinischen ATMP-Prüfungen auf Gentherapeutika entfallen. Ferner wird im Bereich der zentralen Marktzulassung von Gentherapeutika durch die Europäische Kommission „[f]ür das Jahr 2020 … mit insgesamt zehn EU-Zulassungsanträgen gerechnet, für das Jahr 2021 sogar mit 25" (a.a.O., S. 26).
[400] Ebenso die Forderung von *Boston Consulting Group/vfa bio* (o. Fußn. 172), S. 4, 55–57.

G. Literaturverzeichnis

AAT, Focus Hospital Exemption on Developing Innovative and Safe Treatments for Patients, 2012, abrufbar unter https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/03_1_pc_atmp_2013.pdf (zuletzt geprüft am 09.09.2020)

Alta Charo, Legal Issues Related to Human Germline Genome Editing in the United States, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 439–455

ARM, Position on Hospital Exemption, 2017, abrufbar unter https://alliancerm.org/sites/default/files/ARM_position_on_HE_final.pdf (zuletzt geprüft am 09.09.2020)

Bailey/Arcidiacono/Benton/Taraporewala/Winitsky, United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell Therapies, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 1–29

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.), Genome Editing, 2019, abrufbar unter https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/lgl_publikation_genome.pdf (zuletzt geprüft am 21.09.2020)

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Vierter Gentechnologiebericht, 2018

Bock, Der Rechtsrahmen für Arzneimittel für neuartige Therapien auf unionaler und nationaler Ebene, 2012

Boston Consulting Group/vfa bio, Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2020. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Fortschritte für Patienten durch Zell- und Gentherapien, 2020

Cantz, Introduction to Genome Editing in Induced Pluripotent Stem Cells, Gametes, and Embryos, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Coppens/Hoekman/De Bruin/Slaper-Cortenbach/Leufkens/Meij/Gardrsdottir, Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption

and other exemption pathways in seven European Union countries, Cytotherapy 2020, S. 1–9

Covington & Burling LLP, China Promulgates Revised Drug Registration Regulation, 2020, abrufbar unter https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2020/04/china-promulgates-revised-drug-registration-regulation.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020)

dies., China Adopts Revised Drug Administration Law, 2019, abrufbar unter https://www.cov.com/-/media/files/corporate/publications/2019/09/china-adopts-revised-drug-administration-law.pdf (zuletzt geprüft am 24.08.2020)

Creifelds/Weber/Aichberger (Hrsg.), Rechtswörterbuch, 24. Aufl., 2020

Cuende/Boniface/Bravery/Forte/Giordano/Hildebrandt/Izeta/Dominici, The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapymedicinal products in Europe and stakeholders'concerns, Cytotherapy 2014, S. 1597–2600

Cyranoski, Stem cells 2 go, Nature Bd. 573 (2019), S. 482–485

Dederer, Gentechnikrecht im Wettbewerb der Systeme, 1998

ders., Vergleichende Übersicht, in: Heyer/Dederer (Hrsg.), Präimplantationsdiagnostik, Embryonenforschung, Klonen, 2007, S. 113–134

ders., Stammzellgesetz, 2012 (beck-online)

Deuring, Rechtliche Herausforderungen moderner Verfahren der Intervention in die menschliche Keimbahn, 2019

dies., Keimbahninterventionen im Bereich der Forschung in vitro sowie mit Ausblick auf geborene Menschen, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 485–535

dies./Taupitz, Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn – Deutschland, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 99–124

Deutscher Ethikrat, Eingriff in die menschliche Keimbahn, 2019

Dubly, Les médicaments de thérapie génique : étude de la réglementation, des essais cliniques à la mise sur le marché en France, 2017, abrufbar unter https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/ce3fac40-3b1a-4b2d-81d6-543268e55077 (zuletzt geprüft am 07.09.2020)

EASAC/FEAM, Challenges and potential in regenerative medicine, 2020

EBE/EFPIA, Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): greater transparency needed in order to improve patient safety and access to ATMPs, 2017, abrufbar unter https://www.ebe-biopharma.eu/wp-content/uploads/2017/10/2017-10-10-EBE-EFPIA-Position-Paper-on-HE-FINAL.pdf (zuletzt geprüft am 09.09.2020)

Eberbach/Lange/Ronellenfitsch (Hrsg.), Recht der Gentechnik und Biomedizin, Stand: Juni 2020

Editorial (o.N.), A stem-cell race that no one wins, Nature Bd. 573 (2019)

Enghofer, Humane artifizielle Gameten, 2018

Erben/Silva-Lima/Reischl/Steinhoff/Tiedemann/Dalemans/Vos/Janssen/Le Blanc/van Osch/Luyten, White Paper on How to Go Forward with Cell-BasedAdvanced Therapies in Europe, Tissue Eng. Part A 2014, S. 2549–2554

Erbs/Kohlhaas/Häberle/Ambs (Hrsg.), Strafrechtliche Nebengesetze, Stand: Juli 2020

EMA, EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf (zuletzt geprüft am 10.09.2020)

EMA, EMA ready to start assessment of Ebola vaccines and treatments as soon as data are made available, 2014, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-ready-start-assessment-ebola-vaccines-treatments-soon-data-are-made-available_en.pdf (zuletzt geprüft am 10.09.2020)

EMA, EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19, 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19_en.pdf (zuletzt geprüft am 10.09.2020)

EMA, Veklury (remdesivir), 2020, abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/veklury-epar-medicine-overview_en.pdf (zuletzt geprüft am 10.09.2020)

Faltus, Recht der Genomeditierung in Pfanzenzucht und Humanmedizin – Regulierung der grünen und roten Genomeditierung nach dem Mutagenese-Urteil des EuGH und den ersten vermeintlichen Keimbahneingriffen, in: Faltus (Hrsg.), Ethik, Recht und Kommunikation des Genome Editings, 2019, S. 54–77

ders., Stammzellenreprogrammierung, 2016

Faltus/Marquas/Schulz, Zur Frage der rechtlichen Klassifikation eigenhergestellter zellbasierter Therapeutika in Point-of-Care-Konstellationen, MedR 2017, S. 533–538

Ginty, Advanced Therapy Regulation in the UK: what might the future hold post-Brexit?, Cell and Gene Therapy Insights Bd. 6 (2020), S. 1171-1178

Gi-taek, Industry welcomes legislation of advanced regenerative bio act, 2019, abrufbar unter http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7099 (zuletzt geprüft am 23.08.2020)

Grunert, The Legal Framework Concerning Gene-Editing Techniques in the UK: Problems and Solutions, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 457–482

Günther/Taupitz/Kaiser, Embryonenschutzgesetz, 2. Aufl., 2014

Hackbarth/Weilert, Tierschutzrecht, 3. Aufl., 2019

Herdegen/Dederer/Girschick, USA/Erläuterungen, in: Herdegen/Dederer (Hrsg.), Internationales Biotechnologierecht, Stand: Juli 2020

Hesse, Grundzüge des Verfassungsrechts der Bundesrepublik Deutschland, 20. Aufl., 1995

Heyer, Nationale Regelungen in europäischen und ausgewählten außereuropäischen Staaten, in: Heyer/Dederer (Hrsg.), Präimplantationsdiagnostik, Embryonenforschung, Klonen, 2007, S. 11–90

Hollingsworth, Increasing Patient Access to Advanced Therapies: a UK Perspective, International Biopharmaceutical Industry Bd. 3 (2020), S. 28-30

Ishii, The Regulation of Human Germline Genome Modification in Japan, in: Boggio/Romano/Almqvist (Hrsg.), Human germline genome modification and the right to science, 2020, S. 441–468

Ivaskiene/Mauricas/Ivaska, Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products: Issue in Application in the European Union Member States, Current Stem Cell Research & Therapy 2016, S. 1–7

Jacquet, Délais de mise en place des essais cliniques: impacts des évolutions règlementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France, Dissertation, 2019, abrufbar unter https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02292720 (zuletzt geprüft am 26.08.2020)

Jiang, The Regulation of Genome Editing Technologies and New Methods of Germline Interventions in China, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 83–97

ders., Regulating Human Embryonic Stem Cell in China, 2016

Joeks/Miebach (Hrsg.), Münchener Kommentar zum StGB, Band 6, 3. Aufl., 2017

Kahrmann/Leggewie, Gentechnikrechtliches Grundsatzurteil des EuGH und die Folgefragen für das deutsche Recht, NuR 2018, S. 761–765

Kim, Legal Regulation of Gene Technology in Korea, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 413–428

Kim, South Korea to fast track new drug approval, clinical stem cell therapy research, 2019, abrufbar unter https://www.bioworld.com/articles/345540-south-korea-to-fast-track-new-drug-approval-clinical-stem-cell-therapy-research (zuletzt geprüft am 23.08.2020)

Konomi/Tobita/Kimura/Sato, New Japanes Initiatives on Stem Cell Therapies, Cell Stem Cell 2015, S. 350–352

Kügel/Müller/Hofmann (Hrsg.), Arzneimittelgesetz, 2. Aufl., 2016

Lander/Baylis/Zhang/Charpentier/Berg, Adopt a moratorium on heritable genome editing, Nature Bd. 567 (2019), S. 165-168

Lehmann, Die Mitochondrienersatztherapie, 2020

Macintosh, The Regulation of Human Germline Genome Modification in the United States, in: Boggio/Romano/Almqvist (Hrsg.), Human germline genome modification and the right to science, 2020, S. 103–128

Maeda/Yamaguchi/Ishizuka/Hirata/Takekita/Sato, Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 147–162

Mahalatchimy, Country Report: France, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Marti, Requirements for Clinical Trials with Gene Therapy and Transplant Products in Switzerland, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 131–145

Maurer, Drei-Eltern-Kinder, 2020

Moon-hee, National Assembly Set to Pass Bill on Advanced Biopharmaceuticals, 2019, abrufbar unter http://www.businesskorea.co.kr/news/articleView.html?idxno=30583 (zuletzt geprüft am 23.08.2020)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance, 2017

National Academy of Sciences, Heritable Human Genome Editing, 2020

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, ClinRegs: China, 2020, abrufbar unter https://clinregs.niaid.nih.gov/country/china (zuletzt geprüft am 24.08.2020)

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU, 2019

Ngai/Yao, Clinical Trials Handbook: China, 2019, abrufbar unter https://www.bakermckenzie.com/-/media/files/insight/publications/2019/healthcare/ap/dsc125067_clinical-trials-handbook--china.pdf?la=en (zuletzt geprüft am 24.08.2020)

Okura/Matsuyama, Country Report: Japan, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Pabel, Sind Verkehrsverbote nach dem Arzneimittelgesetz auch Anwendungsverbote für den behandelnden Arzt? NJW 1989, S. 759 f.

Pitz, Die Zwei-Millionen-Arznei, JM 2020, S. 420–425

Rehmann, Arzneimittelgesetz, 5. Aufl., 2020

Renner/Anliker/Sanzenbacher/Schule, Regulation of Clinical Trials with Advanced Therapy Medicinal Products in Germany, in: Galli/Serabian (Hrsg.), Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products, 2016, S. 87–101

Rial-Sebbag, Human Germ-Line Interventions: The French Legal Framework, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 125–139

SACGM, The SACGM Compendium of guidance Part 6: Guidance on the use of genetically modified microorganisms in a clinical setting

Sanzo, Country Report: USA, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Schleidgen/Dederer/Sgodda/Cravcisin/Lüneburg/Cantz/Heinemann, Human germline editing in the era of CRISPR-Cas: risk and uncertainty, intergenerational responsibility, therapeutic legitimacy, in: BMC Med Ethics 21, 87 (2020), abrufbar unter https://doi.org/10.1186/s12910-020-00487-1 (zuletzt geprüft am 26.10.2020)

Schweizer, Country Report: Switzerland, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Shin, China's MAH System and Bringing New Drugs to Market, 2019, abrufbar unter https://pharmaboardroom.com/articles/chinas-mah-system-and-bringing-new-drugs-to-market/ (zuletzt geprüft am 24.08.2020)

Shin, Country Report: Korea, in: Dederer/Frenken (Hrsg.), Regulation of Genome Editing in Human iPS Cells (in Vorbereitung)

Spickhoff (Hrsg.), Medizinrecht, 3. Aufl., 2018

Spranger, Memorandum zur Frage der Übertragbarkeit der Ausführungen des Europäischen Gerichtshofes in der Rs. C-528/16 auf den Regulierungsbereich der Systemrichtlinie 2009/41/EG, 2019, abrufbar unter https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/recht/Dokumente/System_Memorandum_final.pdf (zuletzt geprüft am 03.09.2020)

Sprecher, Der Keimbahneingriff im schweizerischen Recht, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 273–361

Townsend, Human genome editing: how to prevent rogue actors. BMC Med Ethics 21, 95 (2020), abrufbar unter https://doi.org/10.1186/s12910-020-00527-w (zuletzt geprüft am 26.10.2020)

van Schothorst/Weeda/Schiffers/Oortwijn/Hoekman/Coppens/De Bruin, Study on the regulation of advanced therapies in selected jurisdictions, 2016

Wang/Wang/Cai, An overview of development in gene therapeutics in China. Gene Ther 2020, S. 338–348

Yonemura/Takayama/Tatsui, Report on the Regulation of Genome Editing in Japan, in: Taupitz/Deuring (Hrsg.), Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn, 2020, S. 157–173