

18.10.2021

## **DGTI Stellungnahme Arzneimittelrechtliche Rahmenbedingungen der extrakorporalen Photopherese**

Die extrakorporale Photopherese gehört zu den am längsten etablierten und weltweit am häufigsten eingesetzten therapeutischen Aphereseverfahren in der Medizin (1-4). Bei der extrakorporalen Photopherese werden dem Patienten durch Leukozytapherese mononukleäre Blutzellen (PBMC) entnommen. Die PBMC-Zellsuspension, wird mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) inkubiert, mit UV-A Licht bestrahlt und dem Patienten retransfundiert. Die extrakorporale Photopherese wurde bereits 1988 von der amerikanischen Arzneimittelaufsicht (FDA) für die Behandlung von Patienten mit T Zell Lymphomen der Haut zugelassen und wird heute aufgrund kontrollierter klinischer Studiendaten evidenzbasiert weltweit an tausenden Zentren zur Behandlung von verschiedenen, immunologisch vermittelten Erkrankungen, wie z.B. Transplantatabstoßung, Graft-versus-Host Erkrankung und Tumorerkrankungen erfolgreich eingesetzt (1-4).

Das Paul-Ehrlich Institut (PEI), Langen hat die Frage aufgeworfen, ob extrakorporale Photopheresen arzneimittelrechtlich als *Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)* entsprechend der europaweit geltenden EU Richtlinie 1394/2007 einzustufen sind.

Aus Sicht der DGTI sind extrakorporale Photopheresen hingegen unabhängig von ihrer Herstellung Blutzubereitungen und Blutprodukte, somit Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG, aber keine ATMP. Sie unterliegen aus Sicht der DGTI der Herstellungserlaubnis gemäß §13 AMG, sofern nicht von der Ausnahmegenehmigung gem. §13 Abs. 2b Satz 1 AMG Gebrauch gemacht wird (5). Die arzneimittelrechtliche Einstufung sollte für Offline- und Inline-Verfahren in gleicher Weise erfolgen. Die beiden Verfahren unterscheiden sich in methodischen Aspekten, welche jedoch keine Auswirkungen auf Eigenschaften, Wirksamkeit, Sicherheit und Indikation der Blutzubereitung haben.

### **Die DGTI nimmt zur ATMP-Diskussion wie folgt inhaltlich Stellung:**

#### **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.**

DGTI Geschäftsstelle, Haus der Verbände, Gertrudenstr. 9, 50667 Köln

Tel: +49-0221-423346-29

Fax: +49-0221-423346-20

kontakt@dgti.de

Vorstand:

1. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, 2. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Holger Hackstein,  
Schriftführer: N. N, Schatzmeister: Prof. Dr. med. Peter Horn, Altpräsident: Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Beisitzer:

Dr. med. Soraya Amar El Dsouqui, Prof. Dr. med. Taman Bakchoul, PD Dr. med. Kristina Hölig, Dr. med. Christof Jungbauer  
Eingetragen beim Amtsgericht Offenbach am Main, VR 1081

Bankverbindung: Stadtparkasse Baden-Baden Gaggenau, IBAN: DE19 6625 0030 0000 0662 66, SWIFT/BIC: SOLADES1BAD

### 1. Die extrakorporale Photopherese ist keine neuartige Therapie

Das Ziel der europäischen Verordnung *Arzneimittel für neuartige Therapien* (1394/2007) ist, wie der Name ausdrücklich sagt, einen regulatorischen Rahmen für die Entwicklung **neuartiger** Therapien zu bieten. Die extrakorporale Photopherese ist aber keine neuartige Therapie, sondern eines der ältesten therapeutischen Aphereseverfahren, welches seit über 30 Jahren weltweit etabliert ist (1-4).

### 2. Keine substantielle Bearbeitung im Sinne von VO EG 1394/2007

Der wesentliche Grund für die abweichende Sichtweise des PEI ist, dass die Bestrahlung allein aufgrund der Anwesenheit von 8-Methoxypsoralen als substantielle Bearbeitung interpretiert wird. Dieser Interpretation kann die DGTI aus den folgenden Gründen inhaltlich nicht folgen (5):

- a) Eine substantielle Bearbeitung im Sinne von VO EG 1394/2007 liegt nicht vor, weil die Bestrahlung weit gefasst gemäß VO Anhang ausdrücklich als nicht substantielles Behandlungsverfahren aufgelistet ist. Da die Bestrahlung in Anwesenheit von 8-MOP zu gleichartigen Veränderungen führt, wie andere Bestrahlungsverfahren, nämlich Induktion von Leukozytenapoptose ist inhaltlich nicht nachvollziehbar, wieso die Anwesenheit des Hilfsstoffes 8-MOP zu einer kompletten Uminterpretation der arzneimittelrechtlichen Bewertung führt.
- b) Des weiteren ist auf die Analogie des Photopherese Verfahrens (Bestrahlung in Anwesenheit von Hilfsstoffen) zur Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten zu verweisen, die seitens des PEI **nicht** als substantielle Bearbeitung und folglich nicht als ATMP eingestuft worden sind, obwohl hier ebenfalls eine UVA-Bestrahlung in Anwesenheit von photoaktiven Hilfsstoffen erfolgt. Diese Produkte dürfen und müssen zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten GvHD nicht mehr zusätzlich mit  $\gamma$ -Strahlen behandelt werden, d.h. auch bei den pathogeninaktivierten Blutprodukten ist die Leukozytenapoptose aufgrund von Bestrahlung in Anwesenheit eines Hilfsstoffes eine beabsichtigte Wirkung
- c) Des weiteren hat das PEI sogar die Zugabe von CD52 Antikörpern zu Blutstammzellkonzentraten mit dem Ziel der Depletion und Funktionsveränderung von Leukozyten (PEI.G.03648.05.1) nicht als substantielle Bearbeitung und nicht als ATMP eingestuft, obwohl monoklonale Antikörper vielfältigste immunmodulierende Funktionen ausüben können, die über die reine Apoptoseinduktion hinausgehen.

### 3. Widerspruch der PEI Einstufung zur arzneimittelrechtlichen Bewertung anderer europäischer Länder

Im Gegensatz zur Einstufung der extrakorporalen Photopherese als ATMP durch das PEI in Deutschland bewertet keine einzige europäische Oberbehörde dieses Verfahren als ATMP, obwohl europaweit die gleiche ATMP Richtlinie (1394/2007) gilt.

### 4. Negative Auswirkungen auf die Patientenversorgung in Deutschland

Unabhängig von der inhaltlichen Diskussion ist es wichtig darauf hinzuweisen, welche direkten Folgen derartige rein regulatorische, isoliert deutsche Einstufungen auf die Patientenversorgung in Deutschland hätten. ATMP Regularien gehören unstrittig zu den komplexesten und arbeitsaufwändigsten arzneimittelrechtlichen Verfahren, die entsprechende Vorhaltungen von hoch qualifizierten Personal erfordern und im Routinebetrieb letztlich einer Europäischen Zulassung bedürfen. Eine derartige Klassifizierung würde die Durchführung der Photopherese aufgrund des arzneimittelrechtlichen Aufwands an nahezu allen derzeitigen deutschen Behandlungszentren praktisch unmöglich machen und in der letzten Konsequenz unseren Patienten den Zugang zu einer lebensrettenden Therapie blockieren. Es ist unrealistisch, dass einzelne Institutionen für eine Routineanwendung eigene Europäische Arzneimittelzulassungen für ein ATMP erwirken können.

## Literatur

1. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 27;5:236. doi: 10.3389/fmed.2018.00236.
2. Drexler B, et al.. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transfus Med Hemother*. 2020 Jun;47(3):214-225. doi: 10.1159/000508169.
3. Padmanabhan A, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
4. Slomovich S, et al. Extracorporeal photopheresis and its role in heart transplant rejection: prophylaxis and treatment. *Clin Transplant*. 2021 Jul;35(7):e14333. doi: 10.1111/ctr.14333.
5. Pannenbecker A. Arzneimittelrechtliche Rahmenbedingungen der extrakorporalen Photopherese *Transfusionsmedizin* 2016; 6(04): 182-192 DOI: 10.1055/s-0042-117621