

## **ERFAHRUNGSBERICHT**

**Erfahrungsbericht der Sektion Transplantation und Zelltherapie der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie zur Anfrage des Bundesministeriums für Gesundheit vom 12.12.08 zu den Erfahrungen mit dem Gewebegesetz nach dessen Inkrafttreten**

**Berichtszeitraum 01.08.2007 bis 31.12.2008**

### **Berichtersteller**

PD Dr. med. Andreas Humpe  
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

PD Dr. med. Peter Schlenke  
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantationsmedizin  
Universitätsklinikum Münster

## I Einführung in die Thematik

Im Gegensatz zu den öffentlichen Bekenntnissen der Bundesregierung und Großen Koalition zur Vereinfachung der nationalen Gesetzgebung und zur Entbürokratisierung beizutragen, ist das Gewebegesetz ein gutes Beispiel für eine unverhältnismäßige Überregulierung in der jüngsten Vergangenheit. Das Gewebegesetz setzt nicht nur wie so oft behauptet wird, die Richtlinie 2004/23/EG (Geweberichtlinie) in nationales Recht um, sondern führt stringent die arzneimittelrechtliche Ausrichtung der 12. und 14. AMG Novelle weiter, und unterstellt auch Gewebe, Gewebesubereitungen und Stammzellzubereitungen dem Arzneimittelgesetz und der behördlichen Überwachung in gleicher Weise wie dies für klassische Blutkomponenten schon seit langem zutrifft. Der angestrebte und erzielbare Nutzen gleicht die hierfür erforderlichen personellen und materiellen Aufwendungen einschließlich des administrativen Aufwandes nicht aus.

Die Implementierung „vereinfachter“ Erlaubnisverfahren für die Gewinnung von Gewebe (einschließlich Knochenmark) und für die Laboruntersuchungen nach §20b AMG, der Erlaubnisverfahren für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe (einschließlich Knochenmark nach §20c und der Genehmigungsverfahren für Gewebe- und Stammzellzubereitungen nach §21a AMG) geht mit einem hohen Maß an Bürokratie und steigenden Kosten einher. Beides basiert hierbei vor allem auf der falschen Wahrnehmung, die Therapie mit Gewebe, Gewebesubereitungen und Stammzellzubereitungen sei mit einer Therapie unter Verwendung industriell gefertigter Fertigarzneimittel (Zulassungspflicht) vergleichbar. Dies ist mitnichten der Fall.

Die autologen und gerichtet allogenen hergestellten Stammzellzubereitungen sind ausnahmslos patientenindividuelle Einzelleistungen (Unikate) und entziehen sich einer schlichten Vereinheitlichung und Normierung auf Anordnung. Dieses Argument wird auch für einen großen Teil der Gewebesubereitungen aus dem innovativen Bereich der Regenerativen Medizin zutreffend sein, nicht jedoch für „Standard“-Gewebe wie Herzklappen, Hornhäute und mit Einschränkung Knochen, die allesamt – vergleichbar mit Organen - nach sehr geringfügiger „Manipulation“ zwischengelagert und nachfolgend therapeutisch angewandt werden. Die Kosten, die bundesweit mit der Etablierung von Gewebebanken und deren gesetzeskonformem Ausbau verbunden sind, dürfen nicht unterschätzt werden. Gleiches gilt auch für die personellen und materiellen Ressourcen, die die Erlaubnis- und Genehmigungsverfahren nach sich ziehen werden, um den Anforderungen des Gewebegesetzes bei Herstellung und Prüfung einerseits, aber auch bei der Qualitätssicherung, Rückverfolgbarkeit und Dokumentation andererseits zu genügen und die auch für die administrativen Tätigkeiten im Umgang mit Landes- und Bundesoberbehörden benötigt werden. Hierbei ist für die gerichtete Anwendung von Stammzellzubereitungen am einzelnen Patienten die Intention einer nicht-kommerziell ausgerichteten Therapieoptimierung einfach nachzuvollziehen und weit von der eher profitorientierten Massenfertigung eines Fertigarzneimittels entfernt.

## II. Fragekatalog Gewebegesetz

### 1. Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen nach § 20b AMG

#### 1.1. *Hat sich das vereinfachte Erlaubnisverfahren des §20b Abs. 1 AMG für Entnahmeeinrichtungen und Labore aus Ihrer Sicht bewährt, insbesondere das vereinfachte Erlaubnisverfahren nach § 20b Abs. 2 AMG?*

Aus Sicht der DGTI hat sich das vereinfachte Erlaubnisverfahren in Bezug auf Stammzellzubereitungen insbesondere für klinische Abteilungen, die diese Entnahmen in vertraglicher Bindung mit einem Hersteller zur Be- oder Verarbeitung ausüben, der bereits über eine Erlaubnis nach § 13 oder 20c AMG verfügt, bewährt.

Allerdings fallen hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (Gewebe) gewonnen unter diesen Passus (§20b und §20c), währenddessen Stammzellen aus dem peripheren Blut bzw. Nabelschnurblut einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG (Blutbestandteile) bedürfen. Dadurch kommt es zu einer theoretisch und praktisch nicht nachvollziehbaren Ungleichbehandlung von denselben Stammzellzubereitungen, die einerseits aus peripherem Blut oder Nabelschnurrestblut gewonnen werden, gegenüber den Stammzellen, die andererseits aus Knochenmark gewonnen werden. Diese Unterscheidung macht aus transplantations- und transfusionsmedizinischer Sicht keinen Sinn. Stammzellen unterschiedlicher Quellen werden alternativ, in Ausnahmefällen auch synergistisch eingesetzt und dienen als eine funktionelle Entität der lebenslangen hämatopoetischen und immunologischen Rekonstitution.

Die per Gewebegesetz künstlich herbeigeführte Trennung führt zu einem bürokratischen Mehraufwand, der fachlich-inhaltlich nicht zu rechtfertigen ist. Diese „Dialektik“ hat auch die Landesbehörden erreicht, die zum Teil ihre Zuständigkeit für das Gewebe „Knochenmark“ verloren sehen und trotz einer vorliegenden (höherwertigen) Herstellungserlaubnis nach §13 eine vereinfachte Herstellungserlaubnis nach §20b einfordern. Vor Inkrafttreten des Gewebegesetzes lag die regulatorische Zuständigkeit für alle Stammzellzubereitungen einheitlich bei den Landesbehörden; diese ist nun verlorengegangen. Darüber hinaus hat sich die Bundesoberbehörde erstmalig den Stammzellzubereitungen angenommen und transferiert den „Geist“ der hohen Zulassungsanforderungen auf die zur Prüfung anstehenden Genehmigungsanträge nahezu in einem 1:1 Modus.

#### 1.2. *Sehen Sie Handlungsbedarf für eine gesetzliche Änderung des § 20b AMG?*

Ja, wie zu 1.1. bereits ausgeführt bedarf es dringlich einer einheitlichen Regelung bezüglich der Gewinnung und Verarbeitung von Stammzellen unabhängig von der Quelle. Es ist in keiner Weise theoretisch noch fachlich-inhaltlich zu legitimieren, dass es für die Gewinnung und Verarbeitung von Stammzellen aus peripherem Blut andere Anforderungen und Qualitätsstandards gibt als für Stammzellen aus dem Knochenmark. Hier bedarf es einer einheitlichen und praktikablen Regelung durch den Gesetzgeber, um mit Augenmaß die Herstellung von Fertigarzneimitteln von individuell (patientenbezogen) hergestellten Zelltherapeutika in Zukunft zu unterscheiden.

## **2. Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen nach § 20c AMG**

### *2.1. Welche Erfahrungen haben Sie mit der Abgrenzung zu den von § 13 AMG erfassten Arzneimitteln gemacht?*

Absatz 1 des § 20c AMG enthält mehrere Abgrenzungskonstellationen. Diese sind aber in der Praxis nicht hinreichend definiert. Es bleibt offen, was unter industriellen oder nicht industriellen Verfahren zu verstehen ist. Ferner mangelt es auch an einer Definition für hinreichend bekannte oder neue Verfahren bzw. für die Vergleichbarkeit eines neuen Verfahrens mit bekannten Verfahren. Hier könnten Definitionen hilfreich sein, um Mißverständnissen vorzubeugen und den Entwicklern von neuartigen Gewebe-, Zell- und Stammzelltherapeutika die zukünftige Ausrichtung der regulatorischen Erfordernisse aufzuzeigen (Stichwort: „advanced therapies“)

Selbst für den Bereich der Gewinnung, Verarbeitung und Transplantation von Stammzellen, die bei Betrachtung der Literatur immerhin bereits seit den 80er Jahren klinisch genutzt werden, ist es in der täglichen Praxis nicht einfach, diese o.g. Definitionen vorzunehmen. Gerade im Bereich der Herstellung und Verarbeitung autologer oder allogener Stammzellprodukte handelt es sich ausschließlich um gerichtete Spenden, bei denen der Empfänger bereits vor der Entnahme feststeht. Dabei erfolgen auf die individuellen Bedürfnisse des Empfängers, abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, dem Therapieansprechen und den wichtigsten Merkmalsausprägungen zwischen Empfänger und Spender (HLA-Typisierung), zugeschnitten, spezielle Weiterverarbeitungsschritte der herzustellenden Stammzellprodukte.

Somit ist jedes Produkt in der zellulären Zusammensetzung der arzneilich wirksamen Substanz(en) und ihrer Dosierung als Einzelcharge (Unikat) zu betrachten. Die dabei vorgenommenen Manipulationen im Rahmen der Verarbeitung unterliegen einer dynamischen Weiterentwicklung und kontinuierlichen Verbesserung, wie die letzten zweieinhalb Jahrzehnte seit Etablierung dieser Transplantationsverfahren eindrucksvoll gezeigt haben. Deshalb dürfen derartige Verfahren bzw. deren Optimierung und Fortentwicklung nicht als neuartige bzw. als nicht hinreichend bekannte Verfahren gelten und zukünftig einer europäischen Zulassung als „advanced therapies“ bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA in London bedürfen. Um auch in Zukunft schwerkranken Patienten in Deutschland innovative Therapieoptionen unmittelbar zukommen lassen zu können, bedarf es einer Entbürokratisierung und Erleichterung bei der translationalen Weiterentwicklung moderner Stammzellzubereitungen und Zelltherapeutika. Diese Forderung stellt nicht in Frage, dass bei der Herstellung, Prüfung und Anwendung der Stand von Wissenschaft und Technik selbstverständlich zu berücksichtigen, die Qualität des Produktes und die Sicherheit des Patienten nach allgemeinem Kenntnisstand zu gewährleisten sind und die ethische Unbedenklichkeit gegeben sein muss.

### *2.2. Wie haben sich die Anforderungen an die Erlaubniserteilung bewährt?*

Beim Verfahren der Erlaubniserteilung, das in die Entscheidungsgewalt der Landesbehörden fällt, besteht das nachhaltige Problem, dass die Qualitätsstandards je nach Behörde und Bundesland unterschiedlich definiert bzw. interpretiert werden. Diese Divergenz ist seit langem auch bezüglich der Erteilung der Herstellungserlaubnisse für klassische Blutkomponenten nach §13 AMG, der

regelmäßigen Überwachung der Blutspendedienste nach §64 AMG und der Auslegung der Anforderungen gemäß GMP-Leitfaden bekannt und ist Resultat der weiterhin als „unglücklich“ zu bezeichnenden Gleichsetzung biochemisch-pharmazeutischer Unternehmen mit Herstellern von Blutzubereitungen bzw. Stammzellzubereitungen. Hier wäre zunächst eine einheitliche, der Bevölkerung dienende pragmatische Vorgehensweise wünschenswert, die eine weitgehende Harmonisierung der Anforderungen durch die Landesbehörden zum Ziel hätte, um Wettbewerbsverzerrungen und eine unverhältnismäßig hohe Kostenlawine für die Volkswirtschaft zu vermeiden.

### *2.3. Sehen Sie Handlungsbedarf für eine gesetzliche Änderung des § 20c AMG?*

Wie schon mehrmals ausgeführt, ist eine Gleichbehandlung von Stammzellen aus peripherem Blut oder aus Knochenmark anzustreben. Ferner sind einheitliche und praktikable Qualitätsstandards wünschenswert.

## **3. Genehmigung von Gewebezubereitungen nach § 21a AMG**

### *3.1. Wie haben sich die Vorschriften des § 21a AMG bewährt?*

Mit diesem Paragraphen des AMG ist eine Genehmigungspflicht auch für Blutstammzellzubereitungen implementiert worden. Dies geschah für alle Beteiligten sehr überraschend und war nach Meinung der DGTI nicht im Referentenentwurf enthalten.

Bei Stammzellzubereitungen handelt es sich um Produkte, die seit mehr als 20 Jahren weltweit in der klinischen Anwendung sind und von zirka 200 Einrichtungen in der Bundesrepublik nach Stand der Wissenschaft und Technik in einer jährlichen Größenordnung von mehr als 5000 Einheiten bislang hergestellt wurden. So bedurfte es nach § 13 AMG für die Herstellung und den Vertrieb dieser Produkte einer Herstellungserlaubnis. Dieses Erlaubnisverfahren wurde durch die zuständigen Landesbehörden sehr detailliert und mit kontinuierlich wachsender Fachkompetenz durchgeführt. Hierzu gehörte auch die behördliche Abnahme neuer Betriebsräume und deren regelmäßige Überwachung. Die behördliche Handhabung im Umgang mit dem sogenannten Reinraumkonzept der Reinraumklasse A in B zur Sterilherstellung von Stammzellzubereitungen war bundesweit sehr heterogen und zum Teil mit industriellen Ansprüchen aus der kommerziellen Pharmazie versehen.

Durch die Genehmigungspflicht werden nun neu bürokratische Hürden implementiert und die Zuständigkeit zusätzlich auf die Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, transferiert. Es darf bezweifelt werden, ob für diese hochwertigen Stammzellprodukte, die Einzelchargen darstellen und die zum Teil ganz auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen, schwer kranken Empfängers zugeschnitten werden, die Einführung eines flächendeckenden und bundesweiten Genehmigungsverfahrens hinsichtlich ihrer Qualität und Sicherheit einen Schritt in die richtige Richtung bedeutet. Es werden mitnichten nur standardisierte Minimalanforderungen an den Hersteller von Stammzellzubereitungen gestellt und deren Einhaltung überwacht; stattdessen wird von jedem pharmazeutischen Unternehmen ein kompletter Genehmigungsantrag in Format der „common technical documents“ samt eigener Qualitätsdaten durch das Paul-Ehrlich-Institut verlangt.

Darüber hinaus muss für die Bundesoberbehörde 50 Jahre Medizingeschichte im Bereich der Knochenmark- und Stammzelltransplantation aufgearbeitet werden, um pharmakokinetische, pharmakodynamische, toxikologische Daten präklinischer Studien (Tiermodell) und Daten klinischer Studien zur Funktionalität (Rekonstitution des blutbildenden Systems und des Immunsystems) und zum Risikoprofil von Stammzellzubereitungen zusammenzutragen und kritisch zu bewerten. Dies wird der Arzt-Patienten-Beziehung vor Stammzelltransplantation und der Suche nach einer maßgeschneiderten, individualisierten kurativen Therapie unter gemeinsamer Abwägung einer hochkomplexen Nutzen-Risiko-Konstellation nicht annähernd gerecht.

Als Beispiel einer solchen individualisierten Therapie sei die sogenannte haploidenten Stammzelltransplantation aufgeführt, die in der Regel nur dann erwogen wird, wenn weltweit kein HLA kompatibler Spender für einen ansonsten vital bedrohten Patienten zur Verfügung steht. Die Festlegung der zellulären Komposition hinsichtlich Qualität und Quantität unterliegt für jeden einzelnen Patienten dem ständigen Erkenntnisgewinn aus weltweit parallel durchgeführten und veröffentlichten Studien. Eine solche Therapieoption steht heute noch an der Schwelle des Übergangs zur Standardtherapie und ist zum Teil mit hohen Risiken für den Patienten (Letalität) verbunden. Trotzdem stellt diese Form der Therapie (nach Ausschöpfung der Standardtherapien) in vielen Situationen die einzig mögliche Therapie dar.

Vielen, großen und sehr erfahrenen Knochenmarktransplantationszentren wird es schwer fallen, numerisch die im Rahmen des Genehmigungsverfahrens geforderten Nachweise über die Qualität von 12 derartigen (vermeintlich standardisierten) Stammzellprodukten pro Jahr zu erbringen und Qualität im Sinne von fixen Qualitätsnormen zu definieren. Hier bedarf es dringlich einer Korrektur, um auch in Zukunft in Deutschland schwerkranke Patienten suffizient behandeln zu können und im europäischen Vergleich innovativ und wettbewerbsfähig zu bleiben.

### *3.2. Besteht aus Ihrer Sicht Klarstellungsbedarf zum Begriff des Inverkehrbringens im Anwendungsbereich des §21a AMG?*

Unseres Erachtens ist eine Genehmigung nach §21a AMG nicht erforderlich, wenn ein und dieselbe (natürliche) Person selbst herstellt und anwendet oder für beide genannten Bereiche verantwortlich ist, jedoch auch, wenn diese Person von ihrem Delegationsrecht Gebrauch macht und die Anwendung innerhalb derselben Einrichtung einer weiteren Person übergibt. Wichtig wäre hier eine Festlegung, dass ein Standort eines Arbeitgebers einer Einrichtung (Beispiel: Klinikbetrieb) entspricht, auch wenn diese über mehrere Abteilungen verfügt und Regelungen getroffen wurden, dass die herstellende Person nicht die Verfügungsgewalt über das Stammzellprodukt im Sinne der Verfügungsberechtigung verliert.

### *3.3. Welche Erfahrungen haben Sie mit der Verbringungsregelung in § 21a Abs. 9 AMG gemacht?*

Die Verbringungsregelung in §21a Abs. 9 AMG ist für den Bereich der Gewinnung, Verarbeitung und Transplantation von Stammzellzubereitungen gültig, aber in der Praxis weder hilfreich noch umsetzbar. Stammzellen aus peripherem Blut oder aus Knochenmark gewonnen, werden auch aus nicht EU-Ländern (hier sind insbesondere die Schweiz und die USA zu nennen) nach Deutschland eingeführt, wenn der HLA-kompatible Spender für einen Patienten in einem dieser Länder

wohnt. Zwischen der Entscheidung für diesen (am besten geeigneten) Spender und der Stammzellentnahme bei diesem Spender liegen in der Regel 2-4 Wochen, in denen aber schon Voruntersuchungen beim Spender und Therapieplanungen beim Patienten erfolgen.

Da derartige Therapieformen zeitkritisch sind, ist die Zeitspanne auch nicht verlängerbar. In der Kürze der Zeit wird es der Bundesbehörde nicht möglich sein, diese ausländische Entnahmeeinheit, von der es im jeweiligen Land auch eine Vielzahl gibt, zu prüfen bzw. zu inspizieren und die Bescheinigung vor dem erstmaligen Verbringen auszustellen. Auch die Besorgung einer vergleichbaren Bescheinigung aus dem jeweiligen Herkunftsland ist weder international durchsetzbar und in diesem Sinne praktikabel noch medizinisch sinnvoll. Im Sinne einer suffizienten Patientenversorgung macht diese Verbringungsregelung für Stammzellzubereitungen aus Knochenmark oder Blut keinen Sinn.

Stammzellzubereitungen (Einzelchargen), die zum Import aus Nicht EU-Ländern bestimmt sind, werden in den jeweiligen Herkunftsländern nach international vergleichbaren Qualitätsstandards hergestellt und geprüft. Für Entnahme- und Weiterverarbeitungsstätten, die sich regelmäßigen Zertifizierungs- und Akkreditierungsverfahren (z.B. JACIE, NMDP) unterziehen, ist eine Verbringungsregelung grundsätzlich nicht erforderlich. Ebenso ist die Inspektion durch Landes-, Bundesbehörde oder durch das importierende pharmazeutische Unternehmen 1. vor Ort und 2. für jeden Einzelfall in einem extrem ungünstigen Kosten- Nutzen Verhältnis zu sehen und daher konsequenterweise abzulehnen. Die Qualität und Sicherheit von Stammzellzubereitungen aus Nicht EU-Ländern ist nach Stand von Wissenschaft und Technik im Herkunftsland zu bestimmen, zu deklarieren und ggf. nach Einfuhr im begründeten Ausnahmefall nach zu untersuchen.

#### *3.4. Sehen Sie Handlungsbedarf für eine gesetzliche Änderung des § 21a AMG?*

Ja, hier ist Handlungsbedarf vorhanden. Ein gesetzlich verpflichtende Einführung von Genehmigungsverfahren für autologe und gerichtet allogene Stammzellzubereitungen nach §21a wird der individuellen Therapie lebensbedrohlich erkrankter Patienten nicht gerecht. Für ein solches „Verfahren“ ist die Anzahl der Stammzellzubereitungen für jede Entität pro Transplantationszentrum zu klein, so dass sich der enorme Aufwand für ein solches Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde nicht lohnen wird, zumal dieses nach jahrzehnlanger und guter Erfahrung in der täglichen Praxis an mehr als 150 Standorten in Deutschland nun eher als Akt der Überbürokratisierung denn der nachhaltigen und signifikanten Qualitätssteigerung angesehen wird.

Genehmigungsverfahren entsprechen weitgehend aufwändigen Zulassungsverfahren. Zulassungsverfahren finden in erster Linie bei der (großindustriellen) Fertigung von Fertigarzneimitteln in der Bundesrepublik Deutschland Anwendung. Aus dieser „Gedankensequenz“ ist bereits abzuleiten, dass Stammzellzubereitungen, die zur hämatopoetischen Rekonstitution befähigt sind, aus der Verpflichtung zur Genehmigung nach §21a AMG herauszunehmen sind und für die Herstellung aller Stammzellzubereitungen (PB, KM und NSB) eine neue, einheitliche und im bürokratisch Aufwand beherrschbare und bezahlbare behördliche Regelung (z.B. weiterhin Erlaubnisregelung durch die Landesbehörde nach §13 AMG oder „vereinfachte“ Erlaubnisregelung nach §20b in Verbindung mit §20c ) gefunden werden sollte

#### **4. Besonderer Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebesubereitungen nach § 63c AMG**

##### *4.1. Haben sich die Dokumentations- und Meldepflichten nach § 63c AMG aus Ihrer Sicht bewährt?*

Nein, insbesondere bewähren sich die Meldepflichten nicht.

Nach Meinung der Autoren setzt sich eine „allgemeine“ Dokumentationspflicht von 30 Jahren durch; dieses ist insbesondere durch die Verpflichtung zur Rückverfolgbarkeit bedingt und der Tatsache geschuldet, dass in praxi eine Auftrennung der patienten- und produktbezogenen Daten mit unterschiedlicher Archivierungsdauer nicht möglich sein wird. Eine Archivierungsdauer von 30 Jahren entspricht in etwa einem Berufsleben, ist mit erheblichen technischen Problemen und hohen Kosten verbunden. Wichtig ist die Übertragung dieser Verantwortung auf den Träger der jeweiligen Einrichtung.

Die 100 Tage Sterblichkeit liegt bei der autologen Stammzelltransplantation bei 2 - 5%, bei der allogenen Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von Grunderkrankung, vom Therapieansprechen, vom Schweregrad der GVHD und infektiologischer Komplikationen bei 10 bis 30%.

Die Verpflichtung zur Meldung aller Verdachtsfälle (!) schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen sollte sich nicht auf die o.g. „Grundgesamtheit“ aller (z.B. verstorbener) Patienten nach Transplantation beziehen, sondern nur auf solche schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen mit oder ohne Todesfolge bei denen ein kausaler Zusammenhang (anstatt einer rein zeitlichen Koinzidenz) zur Stammzellzubereitung hergestellt werden kann. Wie im Gesetzestext genannt, sind auch die Ursachen und Auswirkungen dieser schwerwiegenden Reaktionen zu untersuchen. Hier sollte vielmehr auf den Qualitätsmangel des transplantierten Stammzellproduktes und dessen Beanstandung und ggf. auf den damit verbundenen Produktrückruf abgehoben werden.

Das Dokumentations- und Meldewesen für Stammzellzubereitungen, die exportiert (EU-Länder, EWR Vertragsstaaten, Drittländer) werden, muss klar strukturiert sein. Nach § 63c Abs. 1 müssen die Hersteller umfangreiches Datenmaterial aus diesen Ländern führen. Dies erscheint wenig praktikabel und bedarf einer Kooperation und Akzeptanz durch das jeweilige Drittland. Auch hier muss der Zeit- und Kostenaufwand im Verhältnis zum Nutzen gesehen werden

##### *4.2. Bestehen aus Ihrer Sicht Abgrenzungsschwierigkeiten zu § 63b AMG*

--- nein ---

##### *4.3. Sehen Sie Handlungsbedarf für eine gesetzliche Änderung des § 63c AMG?*

--- siehe 4.1 ---



## **5. Einfuhrerlaubnis und Zertifikate für Gewebe und bestimmte Gewebesubereitungen nach § 72b AMG**

*5.1. Hat sich das Verfahren des § 72b AMG, insbesondere Absatz 2 Satz 2, aus Ihrer Sicht bewährt?*

Hier gilt im Grundsatz das Gleiche wie unter Position 3.3 bereits zur Verbringungsregelung ausgeführt wurde.

Es kann nicht hingenommen werden, dass auch weiterhin diese restriktiven Regelungen für die Einfuhrerlaubnis von Gewebesubereitungen (also auch von Stammzellzubereitungen aus Knochenmark) ihre Gültigkeit behalten und die Ausführung einer lebensrettenden Therapieoption am Bürokratismus scheitert. Auch die Beschaffung einer Bescheinigung der zuständigen Behörde im Herstellungsland und die Erfüllung des „Anforderungskataloges“ an eine solche Bescheinigung sind nicht umsetzbar. Die Alternative des Inspektionstourismus (für jeden einzelnen Patienten durchzuführen) der jeweils zuständigen deutschen Behörde in die entsprechende ausländische Herstellungsstätte trägt nicht zu einer tragfähigen Lösung bei. Gleiches gilt sinngemäß auch für Blut- und Nabelschnurstammzellen (siehe § 72, §72a)

Die aktuelle Regelung führt dazu, dass nur Blut- und Nabelschnurstammzellen gemäß § 72a AMG aus Nicht-EU Ländern eingeführt werden dürfen, die zur unmittelbaren Verwendung vorgesehen sind. Erneut stehen dieser Regelung zum Teil sehr individuelle Bedürfnisse schwer kranker Patienten entgegen, so dass es zur Zeit nicht möglich ist, für diese Patienten die notwendigen Manipulationen am Produkt vorzunehmen, ohne den rechtlich erlaubten Rahmen zu verlassen. Hier besteht dringender Änderungsbedarf, um Patienten die bestmögliche Therapie zukommen lassen zu können und Ärzte, in deren Verantwortungsbereich solche importierten Stammzellprodukte weiterverarbeitet, portioniert, selektioniert bzw. zwischengelagert werden, nicht zu „kriminalisieren“. Ebenso unbefriedigend ist die Situation bei der Einfuhr und Lagerung von Spenderlymphozyten zur sequentiellen, dosisadaptierten Therapie.

*5.2. Sehen Sie Handlungsbedarf für eine gesetzliche Änderung des § 72b AMG?*

Ja, hier besteht unseres Erachtens ein zwingender Handlungsbedarf. Hierbei ist eine Ausnahmeregelung zur erleichterten Einfuhr von Stammzellzubereitungen anzustreben, die gerichtet für einen bestimmten Patienten gespendet wurden. Alle Stammzellquellen sollten auch hier gleich behandelt werden und die unmittelbare Anwendung als Voraussetzung zur Einfuhr entfallen.

Die DGTI Sektion Transplantation und Zelltherapie schließt sich hier uneingeschränkt dem nachfolgenden Wortlaut der Expertenmeinung von PD Dr. Tonn, Frankfurt und Dr. Wiesneth, Ulm an.

*„Stammzellzubereitungen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut, die bereits der Gewinnung zur gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind, dürfen aus einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder aus Drittländern in den Geltungsbereich dieses Gesetzes zur Aufbereitung und Anwendung verbracht werden, wenn eine zwingende medizinische Indikation besteht, bei der Spenderauswahl, Gewinnung, Untersuchung und beim Transport international anerkannte Qualitätskriterien*

*beachtet und vom Einführer die für eine sichere Anwendung erforderlichen Prüfungen durchgeführt werden.*

*Für die Weiterverarbeitung bedarf es einer Genehmigung (Kommentar: besser Erlaubnis) nach §20c AMG für die Stammzellzubereitungen. Die Einfuhr und der Verbrauch sind im Rahmen eines koordinierten Meldewesens z.B. in Analogie zu §21 TFG zu dokumentieren und der Behörde anzuzeigen.“*

Die Einfuhr von Spenderlymphozyten bedarf derselben Regelung.

Kiel und Münster, den 03.03.2009

---

PD Dr. med. Andreas Humpe

---

PD Dr. med. Peter Schlenke

Finale Version vom 03.03.2009

Einsender Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)  
Sektion Transplantation und Zelltherapie

---

*beachtet und vom Einführer die für eine sichere Anwendung erforderlichen Prüfungen durchgeführt werden*

*Für die Weiterverarbeitung bedarf es einer Genehmigung (Kommentar: besser Erlaubnis) nach §20c AMG für die Stammzellzubereitungen. Die Einfuhr und der Verbrauch sind im Rahmen eines koordinierten Meldewesens z.B. in Analogie zu §21 TFG zu dokumentieren und der Behörde anzuzeigen "*

Die Einfuhr von Spenderlymphozyten bedarf derselben Regelung.

Kiel und Münster, den 03.03.2009



PD Dr. med. Andreas Humphe



PD Dr. med. Peter Schlenke