



Bundesministerium für Gesundheit
Bundesgesundheitsminister

Herrn
Prof. Dr. Karl Lauterbach

Mauerstraße 29
10117 Berlin

5. März 2024

Stellungnahme DAG-HSZT / PAS&ZT zur VO SoHO und Hospital Exemption

Sehr geehrter Herr Prof. Lauterbach,

Die Vorstände der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT) sowie der pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PAS&ZT) wenden sich im Namen ihrer Mitglieder an Sie. Dies wegen zweier auf europäischer Ebene vorangetriebenen Regelungsinitiativen, die aus unserer Sicht zu einer deutlichen Verschlechterung und Bürokratisierung der Versorgung von Patient*innen mit Verfahren der Stammzelltransplantation und anderer Zell- und Gewebetherapien (ATMP) in Deutschland führen würden.

Zum einen geht es um den **Verordnungsvorschlag der EU-Kommission zur Revision der Regelungen zu Blut, Gewebe und Zellen (Substanzen menschlichen Ursprungs, SoHO)**, die in der geplanten Form die Anwendung der Stammzelltransplantation massiv bürokratisieren würde. Trotz aller Stellungnahmen der Fachgesellschaften und Bundesärztekammer sind hier keine Nachbesserungen am vorliegenden Verordnungsvorschlag zu erkennen. Bereits jetzt unterliegen die Aphereseeinheiten zur Stammzellsammlung und GMP-Labore zur Qualitätskontrolle, Aufbereitung und Kryokonservierung von Stammzellen der strikten Aufsicht der Landesbehörden und – im Falle von Stammzellzubereitungen – auch des Paul-Ehrlich-Instituts. Für die meisten dieser Produkte müsste, dem Verordnungsvorschlag folgend, eine SoHo-Zulassung neben den bereits bestehenden Erlaubnissen und Genehmigungen erwirkt werden. Für die meist akademisch betriebenen Stammzellentnahmeeinheiten und das international vernetzte Stammzelltransplantationswesen ist dies eine sehr kostspielige bürokratische Hürde ohne ersichtlichen Qualitätszugewinn.

Dies gilt auch für das angestrebte neue Kodierungssystem der Präparate. Diese Produkte werden im Rahmen § 21 TPG und § 8d Registermeldungen inklusive Produkt Quality Reports aller genehmigten Produkte dem PEI bereits gemeldet. Diese Meldungen dann auch noch für alle SoHo-Tätigkeiten und -

Zulassungen zusätzlich auf EU-Ebene vorzunehmen, erscheint mehr als unverhältnismäßig und redundant. Wir bitten deshalb dringend, langjährig etablierte Standardprodukte wie stimulierte oder unstimulierte Leukapheresepreparate zur unmittelbaren Anwendung am Menschen (z.B. Blutstammzelltransplantate oder Spenderlymphozytenpräparate zur gerichteten allogenen oder autologen Anwendung) oder zur Herstellung EMA-zugelassener SOHOs wie CAR-T-Zellen von diesen SoHO-Regulierungen auszunehmen. Wenn die europäische Neuregulierung unabänderbar erscheint, sollten auf jeden Fall Doppelstrukturen/Meldewege zwischen Europäischer Zulassung und Meldung und nationalen Vorgaben wo immer möglich vermeiden bzw. abgeschafft werden. Siehe hierzu bitte auch unsere nochmals beigefügte Stellungnahme vom 18.08.2022.

Zum anderen wird die Verschärfung oder der Entfall der **Hospital Exemption im Bereich ATMP** diskutiert, was für die akademische Entwicklung und Anwendung von individualisierter Gen- und Zelltherapie, insbesondere bei seltenen Erkrankungen und nicht zugelassenen Indikationsfeldern, und damit für die Perspektiven dieser Patienten katastrophale Auswirkungen hätte. Diese Hospital Exemption findet sich im deutschen Recht in § 4b AMG und § 13 Abs. 1 AMG wieder. Grundsätzlich besteht für ATMPs eine zentrale Zulassungspflicht bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Eine Ausnahmeregelung besteht für nicht routinemäßig hergestellte ATMPs, die *für einzelne Patienten individuell in einer spezialisierten Einheit unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes* hergestellt werden (Arztspezifische Herstellung, Hospital Exemption). Eine § 4b Genehmigung des PEI schließt auch die Abgabe an andere Zentren mit ein. Würden diese beiden Regelungen wegfallen, stünden solche ATMPs nur noch in klinischen Studien oder nach europäischer Zulassung zur Verfügung. Da akademische Zentren keine EU-weite Zulassung werden realisieren können, würde damit das Feld der ATMPs komplett abhängig von der pharmazeutischen Industrie. Einer solchen Abhängigkeit von ausschließlich kommerziellen Interessen muss sich die Politik widersetzen. Klinische Studien sind im Interesse der Homogenität der Patientenstichprobe bzgl. ihrer Einschlusskriterien immer restringiert und schließen regelhaft Patienten mit seltenen Konditionen von den geprüften potenziell lebensrettenden Therapien aus. Dies betrifft in besonderer Weise Kinder und Jugendliche mit einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung, für die keine anderen Therapien zur Verfügung stehen und für die aufgrund der kleinen Fallzahlen von Seiten der Industrie auch künftig keine Therapien entwickelt werden. Hier bestehen erhebliche „unmet medical needs“. In der klinischen Realität steht bislang nur ein einziges zugelassenes CAR-T-Zellprodukt mit sehr eng gefasster Indikation für Kinder und Jugendliche zur Verfügung, und es zeichnen sich auch keine weiteren Zulassungen ab. Trotzdem dürfen Kinder und Jugendliche nicht von lebensrettenden Therapieinnovationen in diesem Bereich abgeschnitten werden.

Aus diesen Gründen ist die Möglichkeit der arztspezifischen Herstellung nach §13 und Anwendung nach §4b in Einzelfällen und seltenen Indikationen für eine patientenzentrierte Versorgung mit modernen Krebstherapien von vitaler Bedeutung. Wir plädieren deshalb mit Nachdruck für den Erhalt der jetzigen Regelung zur Hospital Exemption im Bereich ATMP. Diese Regelungen sind bis jetzt einer der wenigen Standortvorteile der EU und Deutschland gegenüber den sonst einfacheren regulatorischen Vorgaben in den USA.

Die obengenannten Punkte werden von uns auch in die Konzeption der Nationalen Strategie für Gen- und Zelltherapie des BIH eingebracht.

Für unmittelbare Gespräche und Diskussionen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT) und die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PAS&ZT).

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. Peter Dreger
(Sprecher der DAG-HSZT)

Prof. Dr. Wolfgang Bethge
(Stellvertretender Sprecher der DAG-HSZT)

Prof. Dr. Matthias Eyrich
Sprecher der PAS&ZT



Bundesministerium für Gesundheit

Dr. Ralf Hallmann
Rochusstr. 1
53123 Bonn

18. August 2022

Stellungnahme

zu einem Verordnungsvorschlag über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs und zur Aufhebung der Richtlinien 2002/98/EG und 2004/23/EG

erhalten am 2. August 2022

Vorbemerkung

Das Hauptaugenmerk der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für hämatopoetische Stammzelltransplantation und zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT) liegt auf der Anwendung dieser auf „Substanzen menschlichen Ursprungs“ basierenden Behandlungsverfahren bei Menschen mit bösartigen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems. Die wichtigsten derartigen Verfahren sind die autologe und die allogene Transplantation hämatopoetischer Zellen (HCT) sowie in jüngster Zeit auch die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-transfizierten T-Zellen (CAR-T-Zelltherapie). Alle drei Verfahren stellen in der Regel die allen anderen Behandlungsmodalitäten deutlich überlegene und oft einzig kurative Therapieoption in ihren jeweiligen Indikationen dar. Alle drei Verfahren bedienen sich SoHOs, wobei eine Weiterverarbeitung und/oder Manipulation des Zellprodukts nur bei der autologen HCT und der CAR-T-Zelltherapie obligat ist. Die allogene HCT kann teilweise ohne diese Schritte auskommen, beruht aber in erheblichem Ausmaß auf einem funktionierenden Austausch zwischen Spender und Empfänger passender „gematchter“ SoHOs (Stammzelltransplantate) zwischen den Mitgliedstaaten und auch mit Staaten außerhalb der EU, namentlich den USA, Großbritannien, der Schweiz und Israel. Dies deswegen, weil es sich bei Stammzelltransplantaten um individualisierte SoHOs handelt, für die es weltweit nur wenige und häufig nur einen in Frage kommenden Spender gibt.

Die Versorgungsrealität mit allogenen Stammzellprodukten in Deutschland ist nun aber de jure oder zumindest nach der Auslegung des Rechtsrahmens durch Bundes- und Landesoberbehörden dadurch erheblich eingeschränkt, dass zumindest bei Weiterverarbeitung eines eingeführten Stammzellprodukts sicher gestellt sein muss, dass die Herstellung der Ausgangssubstanz (= Stammzellspende) im Ausland nach den hier geltenden Normen und Regularien erfolgt ist. Dies würde in letzter Konsequenz bedeuten, dass nicht nur *jede* ausländische Herstellungseinrichtung tatsächlich nach den deutschen Vorgaben produziert, sondern dass deren jeweilige Einhaltung auch durch *jede* Landesoberbehörde *auditiert* und attestiert wurde. Es liegt auf der Hand, dass beide Anforderungen weder realistisch noch praktikabel sind. Die Konsequenz ist, dass derzeit die Versorgung vieler deutscher PatientInnen mit überlebenswichtigen Stammzelltransplantaten nur in einem juristischen Graubereich mittels Ausnah-

megenehmigungen möglich ist. Dies auch deshalb, weil aktuell Pandemie-bedingt im Interesse der Patientensicherheit alle allogenen Stammzellprodukte kryokonserviert (d.h. weiterverarbeitet) werden müssen, um ihre tatsächliche Verfügbarkeit am Tag der Transplantation sicher zu stellen.

Ein einheitlicher europäischer Rechtsrahmen, der mit der Garantie eines Korridors EU-weit akzeptierter standardisierter Herstellungsverfahren die Fülle redundanter nationaler und regionaler Regelungen ersetzt, würde den Austausch gerichteter qualifizierter Stammzellprodukte zwischen den Mitgliedstaaten erstmals auf eine rechtssichere Basis stellen. Im Abschnitt „Erwägung nachstehender Gründe zur Erlassung der folgenden Verordnung“ wird unter (47) auf Seite 34 und im Abschnitt „Finanzbogen zu Rechtsakten“ des vorliegenden Entwurfs unter 1.5 „Begründung des Vorschlags“ die Lösung exakt dieses Dilemma als Ziel bzw. Nutzen der SoHO-Verordnung angeführt (S. 115, Punkt 1.5.1, 3. Absatz, und S. 116, Punkt 1.5.2, 1. Absatz).

Vor diesem Hintergrund wäre die Realisierung einer EU-einheitlichen Regelung nicht nur sehr zu begrüßen, sondern speziell für die Versorgung möglichst vieler bedürftiger PatientInnen mit einem für sie passenden allogenen Stammzellprodukt auch eine vitale Notwendigkeit. **Aus eben diesem Grund sollte die Verordnung außerdem um eine Regelung zu einheitlichen Anforderungen an aus Drittländern einzuführende gerichtete allogene SoHO ergänzt werden, die von einem angemessenen Verhältnis zwischen Anforderungen an die Sicherheitsstandards der Spendereinrichtungen in Drittländern und der Praktikabilität der Patientenversorgung mit diesen vital kritischen SoHO geprägt ist.**

Um besagten Zweck zu erreichen, ist es einerseits entscheidend, dass durch die europäische SoHO-Verordnung die einschlägigen nationalen Regelungen zu diesem Komplex tatsächlich *ersetzt* werden, und es nicht lediglich zu einem Regelungsaufwuchs kommt. Andererseits muss unabhängig von diesem spezifischen Punkt zwingend darauf geachtet werden, dass das neue einheitliche Regelwerk verhältnismäßig ist. **Dies bedeutet zum einen, dass die Regelungen die Empfänger- bzw. Spendersicherheit tatsächlich durchgängig erhöhen und sie nicht durch bürokratische Einschränkungen der Praktikabilität und damit der Versorgungssicherheit de facto reduzieren, d.h. erwünschte und unerwünschte Wirkungen der einzelnen Verordnungselemente müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Zum anderen muss das Ausmaß eines möglichen Zugewinns an vermeintlicher Sicherheit immer mit dem dafür erforderlichen Umfang an finanziellem und bürokratischem Aufwand ins Verhältnis gesetzt werden.**

Unter dieser Prämisse möchten wir einige Änderungen des Entwurfstextes anregen bzw. einige Passagen kommentieren, wie im Folgenden dargelegt.

1. Inhaltliche Kommentare

Verordnungsentwurf		
Erwägung nächstehender Gründe zur Erlassung der folgenden Verordnung (30)	Seite 29	<u>Verpflichtender behördlicher Austausch zulassungsrelevanter Informationen</u> Diese Forderung ist im Interesse der Bürokratiereduktion und der Aufwandsminimierung nur zu unterstützen, insbesondere was den Mitgliedstaat-übergreifenden Aspekt angeht.
Art. 2 (2)	Seite 37	<u>Anwendungsbereich</u> Gerichtete allogene SoHO sollten empfängerseitig in Analogie zu autologen SoHO behandelt werden, da die Unverhältnismäßigkeit von geringen Qualitäts- und Sicherheitsrisiken einerseits und Aufwand für die Anwendung dieser Verordnung in der Empfänger-führenden Einrichtung andererseits jener im autologen Kontext vergleichbar ist (siehe auch (10) auf Seite 24). Dies

		impliziert, dass die Einfuhr gerichteter allogener SoHO aus Drittländern keiner Zulassung als Einführende Einrichtung bedürfte (Art 19 bzw. 28).
Art. 3 (20)	Seite 39	<p><u>Einfuhr</u></p> <p>Der Begriff „Einführende Einrichtung“ sollte in die Begriffsbestimmungen aufgenommen werden (die Suche über „Einfuhr“ ist nicht intuitiv) und explizit definieren, dass damit ausschließlich die Einfuhr aus Drittländern und nicht der Austausch zwischen Mitgliedstaaten gemeint ist.</p>
Art. 4	Seite 44	<p><u>Strengere Maßnahmen der Mitgliedstaaten</u></p> <p>Diese Regelungen konterkarieren die Harmonierungsintention der Verordnung vollständig und beinhalten das Risiko massiven Bürokratieaufwuchses. Letztlich führen sie den Zweck der Verordnung ad absurdum. Sie sollten ersatzlos gestrichen werden. Wenn dies nicht durchsetzbar ist, muss der in (15) auf Seite 24 angesprochene Evidenznachweis strengerer „Schutzmaßnahmen“ verpflichtend sein und vor Wirksamwerden der strengeren nationalen Maßnahmen geführt werden. Ansonsten sollte von der Umsetzung der SoHO-VO abgesehen werden. Siehe dazu auch Ergebnisse der Ex-Post-Bewertung, Punkt 2 (Seite 6) sowie Punkt 3 auf Seite 7 und (4) auf Seite 22 („Erwägung nachstehender Gründe zur Erlassung der folgenden Verordnung“).</p>
Art. 41	Seiten 72 ff	<p><u>Beantragung der Zulassung von SoHO-Präparaten</u></p> <p>In (1) sollte klargestellt werden, dass die Zulassung sich auf die <i>Herstellung</i> und den damit im Zusammenhang stehenden Prozessen (Artikel 2 (1) a)-k), nicht aber auf die Anwendung von SoHO-Präparaten (Artikel 2 (1) l)-m) bezieht. Unschärfen an dieser Stelle könnten zu massivem Bürokratieaufwuchs ohne erkennbaren Nutzen führen.</p> <p>Grundsätzlich sollten aufgrund der komplett unterschiedlichen Einflussmöglichkeiten auf das Gefahrenpotenzial und die Qualität von SoHO ausschließlich anwendende SoHO-Einrichtungen von herstellenden SoHO-Einrichtungen in dieser Verordnung unterschieden werden. Das Verhältnis entspricht dem von Arzneimittelhersteller und Arzneimittelanwender und sollte auch so rechtlich gewürdigt werden, indem ausschließliche SoHO-Anwender zur Einhaltung definierter Qualitätsstandards (i.d.R. bereits anderswo geregelt) und zur Pharmakovigilanz verpflichtet werden, nicht aber mit nur für Herstellungsaspekte relevanten Regularien überzogen werden. Dies hat neben diesem Artikel insbesondere auch für die Artikel 44 und 58 Relevanz.</p> <p>(2) b)-d) kann nur für <i>Neueinführungen</i> von SoHO-Präparaten gelten, nicht aber für langjährig etablierte Standardprodukte wie stimulierte oder unstimulierte Leukapheresepreparate zur unmittelbaren Anwendung am Menschen (z.B. Blutstammzelltransplantate oder Spenderlymphozytenpräparate zur gerichteten allogenen oder autologen Anwendung) oder zur Herstellung EMA-zugelassener SOHOs wie CAR-T-Zellen. Andernfalls müsste jede diese Routineprodukte herstellende SoHO-Einrichtung /-Betriebsstätte für die trotz bestehender Herstellungserlaubnis neuerlich zu beantragende Zulassung für sämtliche Präparate redundante Risikobewertungen beibringen. Wie dies zu einem Zugewinn an Sicherheit und Qualitätsverbesserung führen kann, wäre von den Verfassern des Verordnungsentwurfs erst zu zeigen. Keinesfalls dürfte dieser jedoch den apokalyptischen Mehraufwand an Bürokratie bei Anwendern und Behörden auch nur annähernd rechtfertigen.</p>

Art. 44	Seite 76	<u>Erhebung von Tätigkeitsdaten</u> <p>Es bleibt unklar, welche Daten hiermit gemeint sind, und was der Umfang dieser Datenerhebung sein könnte. Der Verweis auf Kapitel XI zur Art der zu erhebenden Daten führt ins Leere. Schließlich ist nicht erkennbar, wie durch eine derartige Datenerhebung Sicherheit und Qualität der SoHO-Anwendung verbessert werden könnten, insbesondere bei ausschließlich anwendenden SoHO-Einrichtungen. Dieser Artikel sollte gestrichen werden, oder zumindest ausschließlich anwendende Einrichtungen davon ausgenommen werden.</p>
Art. 58	Seite 85ff	<u>Empfängerschutz</u> <p>Auch für den Empfängerschutz bestehen signifikant unterschiedliche Einflussmöglichkeiten von ausschließlich anwendenden gegenüber herstellenden SoHO-Einrichtungen. So sind die unter (2) bis (7) genannten Maßnahmen ausschließlich durch herstellende Einrichtungen zu leisten, und die diesbezüglichen Standards sind nur von letzteren einzufordern.</p> <p>(8) ist trivial und sollte entfallen.</p>
Art. 83	Seite 106	<u>Status vor Verordnungsinkrafttreten freigegebener SoHO</u> <p>Insbesondere Stammzelltransplantate zur autologen HCT werden je nach Krankheitsverlauf häufig erst nach vielen Jahren re-infundiert. In (1) sollte es daher „...= 5 Jahre nach dem Datum des Geltungsbeginns dieser VO“ lauten.</p> <p>(3) Die Formulierung „...insbesondere weil es sich um autologe SoHO handelt, die für die Verwendung innerhalb eines Paares bestimmt sind oder bei denen eine hohe Übereinstimmung mit einem bestimmten Empfänger besteht, ist nur Artikel 61 anwendbar.“ ist in sich widersprüchlich. Sie müsste lauten „...insbesondere weil es sich um autologe oder gerichtete allogene SoHO handelt, die für die Verwendung innerhalb eines Paares bestimmt sind oder bei denen eine hohe Übereinstimmung mit einem bestimmten Empfänger besteht...“.</p>

2. Formale Kommentare

Verordnungsentwurf		
Art. 3	Seiten 38 ff	<u>Begriffsbestimmungen</u> <p>Dieser Artikel könnte eine nachvollziehbare Struktur gebrauchen, z.B. alphabetisch, wobei man sich an der englischen Schreibweise orientieren müsste, oder thematisch.</p>

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Prof. Dr. Peter Dreger
(Sprecher der DAG-HSZT)

Prof. Dr. Wolfgang Bethge
(Stellvertretender Sprecher der DAG-HSZT)

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
(Medizinischer Leiter – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Geschäftsführender Vorsitzender – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)