

Abgrenzungsbeirat beim Bundesministerium für Gesundheit

**Gutachten des Abgrenzungsbeirates gem. § 49a AMG zu
Fotesi**

im Rahmen der Beratung des Bundesministers für Gesundheit und des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen gem. § 49a Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. I 185/1983 i.d.g.F.

1.) Kurzdarstellung:

Die Firma Photo Dynamic Therapy GesmbH, 1010 Wien, möchte das Produkt Fotesi in Österreich als Medizinprodukt in Verkehr bringen und hat einen Antrag auf „förmliche Bestätigung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), dass der Photonentherapie-Bestandteil ‚Fotesi‘ (photosensibles Agens) als Medizinprodukt einzustufen ist“, gestellt.

Auf Grund der dem BASG übermittelten Daten zur Beschreibung des Wirkmechanismus konnte nicht nachvollzogen werden, dass die Wirkung auf den menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, da lediglich die Wirkungsweise auf den im menschlichen Körper vorhandenen Sauerstoff beschrieben wurde.

Daraufhin wurde der wissenschaftliche Ausschuss der AGES PharmMed mit dieser Fragestellung befasst. Die Mehrheit der Ausschussmitglieder war in der Sitzung am 12.03.2010 der Meinung, dass es sich bei dem Produkt Fotesi um ein Arzneimittel handle. Grundlage für diese Meinung war eine wissenschaftliche Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. W. Fleischhacker, Department für Medizinische/ Pharmazeutische Chemie der Fakultät für Lebenswissenschaften der Universität Wien, in der der Autor zum Schluss gelangt, dass das Produkt Fotesi im Wesentlichen aufgrund einer Beeinflussung des Sauerstoffmetabolismus und der damit in Zusammenhang stehenden Bildung von wirksamen reaktiven Sauerstoffspezies ein Arzneimittel wäre.

In weiterer Folge wurde der Abgrenzungsbeirat um ein Gutachten zu dieser Fragestellung ersucht.

2.) Fragestellung:

„Fällt das Produkt Fotesi unter die Definition des Arzneimittels gem. § 1 AMG?“

3.) Befund:

3.1.) Kurzbeschreibung des Produktes

Das Produkt enthält ein Haematoporphyrinderivat und wird als Medizinprodukt der Klasse III gem. Einstufungsbestätigung des deutschen Landesamtes für Gesundheit und Arbeitssicherheit des Landes Schleswig-Holstein vom 20.02.2002 zur Photonentherapie bei Tumoren in Verkehr gebracht.

3.2.) Zusammensetzung

Eine Injektionsflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Pulver zu 100 mg Haematoporphyrin-Equivalent (HE).

3.3.) Dosierung und Art der Anwendung

Nach Auflösung in einer NaCl-Infusionslösung als i.v. Infusion mit 2 mg HE pro kg Körpergewicht.

3.4.) Sonstiges

Auszug aus Beschreibung bzw. Stellungnahmen des Herstellers:

Der „Photonentransformer“ wird in den Tumorzellen passiv angereichert, von den gesunden Zellen hingegen ausgeschieden und ohne weitere Wirkung auf den Organismus in der Leber abgebaut.

In den Tumorzellen lokalisieren die Moleküle an den Mitochondrien.

48 Stunden ab der i.v. Infusion erfolgt durch das Therapielicht des Therapielasers die Einstrahlung der Photonentherapie mit entsprechender Wellenlänge und Intensität.

Die gesunden Zellen bleiben davon unberührt, da sie keine Aufnahmemöglichkeit für die eingestrahlte Energie haben.

Die vorhandenen, eingebauten Moleküle des „Photonentransformers“ nehmen die eingestrahlte Energie mittels Absorption auf und koppeln diese Energie physikalisch in die Tumorzellen ein.

Die bestimmungsgemäße Hauptwirkung ist die Übertragung der Energie des Therapielichtes auf im Gewebe gelösten Sauerstoff, was diesen wiederum zur Bildung des angeregten Singulett-Sauerstoffes bringt. Diese Übertragung ist ein physikalischer Vorgang, der durchaus auch im Reagenzglas ohne Zellen und unter Ausschluss anderer Biomoleküle darstellbar ist, und erfolgt weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch.

Ungeachtet der Natur der der Lokalisation zugrunde liegenden Prozesse wird aber die Möglichkeit der Unterstützung der Wirkungsweise eines Medizinproduktes durch pharmakologische oder immunologische Wirkung oder den Metabolismus in § 2 (1) MPG ausdrücklich eingeräumt, so dass dieser Sachverhalt in jedem Fall nicht im Widerspruch zum Medizinproduktcharakter von Fotesi steht.

Die für die Tumorzellen unphysiologische Energiezufuhr führt zu deren Zelluntergang.

Die oxidative Addition des Singulett-Sauerstoffes als starkes Oxidationsmittel besonders an organische Doppelbindungssysteme stellt die toxische Reaktion der Photonentherapie auf molekularer Ebene dar. Jedoch wirkt Singulett-

Sauerstoff auch bei subletaler Schädigung durch diesen Mechanismus in der Zelle als auslösender Faktor für Apoptose, den programmierten Zelltod. Die bei bekannten Photosensibilisatoren der photodynamischen Therapie typischerweise ablaufenden Reaktionen beschränken sich bei Fotesi lediglich auf den Typ II, der Ausbildung von Singulett-Sauerstoff. Durch Fehlen von Typ I-Produkten können rezeptorvermittelte oder proteinsynthetisch gesteuerte Zelltode nicht beobachtet werden.

Für eine Abgrenzung ist klar zu differenzieren zwischen der Wirkung von Fotesi und seinem entsprechenden Wirkmechanismus, der – wie dargelegt – physikalischer Natur ist, und den Wirkungen des Singulett-Sauerstoffes, der keinen Bestandteil von Fotesi darstellt, sondern auf den lediglich die Energie übertragen wird. Wie bei jedem, zumindest jedem wirksamen Medizinprodukt muss sich dessen Wirkung letztendlich physiologisch widerspiegeln und zeitigt weitere Reaktionen im Körper. Jede Heilwirkung ist begleitet von Prozessen, die in gewisser Weise pharmakologische, immunologische und auch metabolische Natur haben. Die Definition der MEDDEV 2.1/3 für Arzneimittel geht jedoch von einer unmittelbaren, primären Wirkung aus.

Die einfache Energieübertragung auf vorhandenen Sauerstoff darf jedoch nicht mit dessen folgender Wirkung vermischt werden, eine Energieübertragung auf Sauerstoff ist genauso mit entsprechendem Lichtleiter und einer Strahlquelle anderer Wellenlänge möglich.

4.) Gutachten:

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine medizinische Behandlungsmethode, die bei einer Reihe von Erkrankungen (insbesondere Tumorerkrankungen), bei denen eine selektive, lokal begrenzte Zerstörung von Zielzellen erwünscht ist, angewendet wird.

Im Rahmen der PDT wird eine photosensibilisierende Substanz (PS) im oder am menschlichen Körper systemisch (p.o. oder i.v.) oder lokal verabreicht. Diese reichert sich in bestimmten Zielzellen an, welche anschließend mit sichtbarem Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt werden.

Durch die Kombination zweier primär nicht-toxischer Komponenten, PS und Licht, entstehen im Zielgewebe in Gegenwart von Sauerstoff toxische Sauerstoffradikale (reaktive Sauerstoffspezies ROS), welche zytotoxisch wirken und so zu einem Untergang der Zielzellen führen.

Voraussetzung für ein optimales Ansprechen der PDT ist eine ausreichende Menge an PS im Zielgewebe. Die PS wird nach Applikation von den meisten normalen und hyperproliferierenden Zellen aufgenommen, aber in letzteren länger retiniert. Der Mechanismus dieser selektiven prolongierten Retention ist noch nicht genau geklärt. Hydrophile PS reichern sich bevorzugt im interstitiellen Raum und vaskulären Stroma an, während lipophile PS bevorzugt intrazellulär kumulieren, insbesondere im Bereich von Mitochondrien, Lysosomen, Plasmamembranen und dem endoplasmatischen Retikulum.

Eine große Zahl an Substanzen wurde und wird experimentell bzw. klinisch als PS eingesetzt. Haematoporphyrin-Derivate, zu denen auch der Wirkstoff von Fotesi zählt, waren die ersten systematisch untersuchten PS für die klinische PDT.

Als Lichtquelle werden Laserlampen verwendet, die sowohl eine genaue Auswahl der geeigneten Wellenlänge (abhängig vom Absorptionsmaximum der verwendeten PS) als auch eine präzise Applikation ermöglichen.

Die Wirksamkeit der PDT ist von der Sauerstoffkonzentration im Zielgewebe abhängig.

Einerseits sind hypoxische Zellen resistent gegenüber PDT, andererseits kann die photodynamische Reaktion soviel Sauerstoff verbrauchen, dass eine weitere Reaktion gehemmt wird.

Zufolge derzeitiger wissenschaftlicher Erkenntnisse durchläuft die PS nach Energieabsorption von Licht geeigneter Wellenlänge zwei Stufen eines angeregten Zustandes, ehe durch Energie- bzw. Elektronentransfer ROS in Form von Radikalen, die mit Sauerstoff zu oxigenierten Produkten reagieren (z. B. Peroxide, Hydroxylradikale; Typ I-Reaktion) bzw. Singulett-Sauerstoff (Typ II-Reaktion) entstehen, welche im Zielgewebe zu schwerem oxidativen Stress und zytotoxischen Reaktionen (siehe unten) führen. Die Generierung von Singulett-Sauerstoff scheint bei der photodynamischen Zytotoxizität eine zentrale Rolle zu spielen.

Aufgrund ihrer Lokalisation schädigen hydrophile PS das Zielgewebe in erster Linie indirekt (Hypoxie) durch initiale Schädigung des vaskulär-bindegewebigen Anteils, lipophile PS hingegen direkt durch Schädigung von (intra-)zellulären Strukturen der Zielzellen.

Die durch ROS ausgelösten zytotoxischen Reaktionen können ihrerseits entzündliche Reaktionen und lokale Immunreaktionen hervorrufen, welche die Wirkungen auf das Zielgewebe unterstützen bzw. verstärken.

Auf zellulärer Ebene führen ROS zum Zelltod der Zielzellen durch

- Apoptose, d. i. die Auslösung eines aktiven, signalgesteuerten Prozesses in der Zelle, insbesondere bei Lokalisation der PS im Bereich von Mitochondrien, und/oder durch
- Nekrose, einem passiven, degenerativen Prozess, der durch hohe Konzentration (von zytotoxischen Agenzien), entzündliche und/oder Immunreaktionen ausgelöst wird.

Das Produkt Fotesi enthält einen PS (Haematoporphyrinderivat), der entsprechend den oben erwähnten Prinzipien der PDT zur Behandlung von Tumoren i.v. angewendet wird.

Gemäß Art 1 Z 2 der EU-Richtlinie 2004/27 – umgesetzt im Arzneimittelgesetz (§ 97 Z. 24) – sind alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen, Arzneimittel.

Diese Wirkungen werden in einem Guidance-Dokument für Medizinprodukte (MED-DEV 2.1/3 rev 3 December 2009) wie folgt definiert:

Pharmakologische Wirkung = Interaktion zwischen Molekülen einer (zu bewertenden) Substanz und einem zellulären Bestandteil, üblicherweise einem Rezeptor, welche entweder in einer direkten Wirkung mündet oder die Wirkung eines anderen Agens blockiert. Das Vorliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ist ein Hinweis auf einen pharmakologischen Effekt.

Immunologische Wirkung = Wirkung im oder am Körper, welche zu einer Stimulierung und/oder Mobilisierung von Zellen und/oder anderen Produkten führt, welche in eine spezifische Immunreaktion involviert sind.

Metabolische Wirkung = Wirkung, welche auf einer Änderung der normalen chemischen Prozesse (einschließlich Stoppen, Starten oder Geschwindigkeit) beruht, die an der normalen Körperfunktion beteiligt sind oder deren Verfügbarkeit für die normale Körperfunktion wichtig ist. Eine Metabolisierung einer Substanz selbst bedeutet noch nicht, dass die Wirkung auf metabolischem Weg erreicht wird.

Die Firma argumentiert, dass das Produkt Fotesi - nach Aktivierung durch Laserlicht geeigneter Wellenlänge - durch Elektronentransfer auf Sauerstoff und somit rein physikalisch-chemisch wirkt. Bei der Beurteilung der Wirkung bzw. des Wirkungsmechanismus ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Wirkung nicht ohne den im Körper zum Zweck der Energiegewinnung vorhandenen Sauerstoff zustande kommt. Es kommt dabei zu einem Eingriff in den Sauerstoffmetabolismus der Zellen, der zu einem Sauerstoffverbrauch unter Bildung der eigentlich wirksamen ROS führt.

Neben einer PDT können auch andere externe Faktoren (wie z. B. Xenobiotika, Pharmaka, Strahlung [UV-Strahlung, ionisierende Strahlung] und Zigarettenrauch) zu einer erhöhten intrazellulären ROS-Bildung führen.

ROS entstehen im Organismus natürlicherweise in den Mitochondrien, wobei die Bildung an die Energieproduktion in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gekoppelt ist. Eine angemessene Balance zwischen ATP-Bildung und ROS-Pufferung sichert die zelluläre Homöostase. ROS wirken zytotoxisch durch Oxidation von Membranlipiden und Proteinen, deren Funktion dadurch beeinträchtigt oder verändert wird. ROS beeinflussen auch die Apoptosis (siehe oben) und wirken als Immunmodulatoren. Die Zellschädigung durch ROS infolge insuffizienter Pufferung gilt als ein wesentlicher Faktor für den Alterungsprozess. ROS entstehen darüber hinaus u.a. auch in Leukocyten im Rahmen der Infektabwehr.

Es handelt sich bei dem Produkt Fotesi um einen Stoff, der einem Menschen verabreicht wird, um die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine metabolische Wirkung zu korrigieren oder zu beeinflussen. Er erfüllt somit die Kriterien für eine Arzneimitteldefinition gem. Art 1 Z 2 der EU-Richtlinie 2004/27– umgesetzt im Arzneimittelgesetz (§ 97 Z. 24).

Ergänzend ist anzuführen, dass eine Reihe von (chemisch) vergleichbaren PS zur PDT (wie Verteporfin, Temoporfin, Porfimer-Natrium) von der Europäischen Kommission als Arzneimittel EU-weit zugelassen wurde.

5.) Zusammenfassung:

Aus fachlicher Sicht fällt **Fotesi** zum gegenwärtigen Zeitpunkt unter die Definition des Arzneimittels gemäß § 1 Arzneimittelgesetz.

Referenzen:

- Martindale, The Complete Drug Reference, 36. Auflage
- Luksiene Z, Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment, Medicina 2003;39 (12): 1137 - 1150
- Triesschejn M et al, Photodynamic Therapy in Oncology, The Oncologist 2006;11: 1034-1044
- Zhu TC et al, The role of photodynamic therapy physics, Medical Physics 35 (7), July 2008
- Ryter et al, Mechanism of Cell Death in Oxidative Stress, Antioxidants & Redox Signaling Vol. 9, Number 1, 2007
- Dietrich MO et al, The role of mitochondrial uncoupling proteins in lifespan, Pflugers Arch 2010 January; 459 (2):269-275
- Ames BN et al, Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging, Proc. Natl. Acad. Sci USA Vol. 90, pp 7915-7922, September 1993
- Kruidenter L et al, Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease – radicals or ridiculous? Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1997-2015
- <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/visudyne/visudyne.htm>
- <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/foscan/foscan.htm>
- <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/photoBarr/photoBarr.htm>

Das Gutachten umfasst 6 Seiten.

Datum des Gutachtens: 12.05.2010