

Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit
zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
vom 1. Februar 2012 (BAnz. Nummer 27 vom 16. Februar 2012)

Anhang 14
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung der Leitfäden:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument gibt eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision 1

Grund der Änderungen: Der Anhang wurde vor dem Hintergrund der Richtlinie 2002/98/EG und ihrer Durchführungsrichtlinien überarbeitet, die Standards zur Qualität und Sicherheit bei der Gewinnung und Testung von menschlichem Blut und Blutkomponenten für jeglichen Gebrauch festlegen, einschließlich der Herstellung von Arzneimitteln.

Termin des Inkrafttretens: 30. November 2011

Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma

Inhaltsübersicht

Glossar

1. Anwendungsbereich
2. Grundsätze
3. Qualitätsmanagement
4. Rückverfolgbarkeit und Maßnahmen nach der Entnahme
5. Räume und Einrichtungen
6. Herstellung
7. Qualitätskontrolle
8. Freigabe von Zwischen- und Endprodukten
9. Aufbewahrung von Plasmapoolproben
10. Beseitigung von Abfall

Glossar

Blut

Blut im Sinne der Richtlinie 2002/98/EG (Artikel 3a) ist Vollblut, das von einem Spender gewonnen und aufgearbeitet wird, entweder zur Transfusion oder zur weiteren Verarbeitung.

Blutbestandteil

Blutbestandteil im Sinne der Richtlinie 2002/98/EG (Artikel 3b) ist ein therapeutischer Bestandteil des Blutes (rote oder weiße Blutkörperchen, Blutplättchen und Plasma), die durch verschiedene Methoden erhalten werden können.

Blutspendeeinrichtung

Blutspendeeinrichtung im Sinne der Richtlinie 2002/98/EG (Artikel 3e) ist eine Struktur oder Stelle, die für einen beliebigen Teilaspekt der Gewinnung und Testung von menschlichem Blut oder Blutbestandteilen unabhängig von deren Verwendungszweck, und für deren Verarbeitung, Lagerung und Verteilung, sofern diese zur Transfusion bestimmt sind, zuständig ist. Obwohl diese Definition Krankenhausblutdepots nicht einschließt, besteht Einvernehmen darüber, dass Einrichtungen, in denen Plasmapherese stattfindet, eingeschlossen sind.

Blutprodukte

Ein Blutprodukt im Sinne der Richtlinie 2002/98/EG (Artikel 3c) ist ein aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenes therapeutisches Produkt.

Fraktionierung, Fraktionierungsbetrieb

Fraktionierung ist der Herstellungsprozess in einem Betrieb (Fraktionierungsbetrieb), in dem die Plasmabestandteile aufgetrennt / gereinigt werden durch verschiedene physikalische und chemische Methoden, wie z.B. Präzipitation, Chromatographie.

Leitlinien der guten fachlichen Praxis

Leitlinien der guten fachlichen Praxis dienen zur Auslegung der Standards und Spezifikationen der Gemeinschaftsnormen für Qualitätssysteme in Blutspendeeinrichtungen, die im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG¹ festgelegt sind.

Arzneimittel aus menschlichem Blut oder menschlichem Plasma

Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG (Artikel 1 Nummer 10) sind auf Blutbestandteile zurückgehende Arzneimittel, die industriell durch öffentliche oder private Einrichtungen hergestellt werden.

Plasma zur Fraktionierung

Plasma zur Fraktionierung ist der flüssige Anteil menschlichen Blutes, der nach Abtrennung der zellulären Bestandteile des in einem Behältnis mit Antikoagulantien versetzten Blutes zurückbleibt oder der durch kontinuierliche Filtration oder Zentrifugation des mit Antikoagulantien versetzten Blutes durch Apherese abgetrennt wird; es ist zur Herstellung von auf Plasma zurückgehende Arzneimittel vorgesehen, insbesondere Albumin, Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline menschlicher Herkunft, und näher beschrieben in der Monographie des Europäischen Arzneibuchs „Menschliches Plasma zur Fraktionierung“ (0853).

Plasma Stammdokumentation (Plasma Master File, PMF)

Eine Plasma Stammdokumentation, wie in Richtlinie 2001/83/EG (Anhang I, Teil III, Nummer 1.1.a) bezeichnet, ist ein eigenständiges Dokument, separat vom Zulassungsdossier. Es enthält alle maßgeblichen ausführlichen Angaben über die Eigenschaften des gesamten menschlichen Plasmas, das als Ausgangsmaterial und / oder Rohstoff für die Herstellung von Sub-/ Zwischenfraktionen, Hilfsstoff- und Wirkstoffbestandteilen verwendet wird, die Teil von aus Plasma hergestellten Arzneimitteln oder Medizinprodukten sind.

¹ Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Anhangs ist die Annahme der Leitlinien über die gute fachliche Praxis noch ausstehend.

Verarbeitung (Processing)

Gemäß der Terminologie der Richtlinie 2005/62/EG ist „Verarbeitung“ jeder Schritt bei der Herstellung eines Blutbestandteils, der zwischen der Gewinnung von Blut und der Bereitstellung eines Blutbestandteils durchgeführt wird“, z.B. Abtrennung und Einfrieren von Blutkomponenten. In diesem Anhang bezieht sich „Verarbeitung“ auch auf solche Arbeitsvorgänge, die in der Blutspendeeinrichtung durchgeführt werden und spezifisch für Plasma zur Fraktionierung sind.

Sachkundige Person (QP)

Die Sachkundige Person ist die Person der Richtlinie 2001/83/EG (Artikel 48).

Verantwortliche Person (RP)

Die Verantwortliche Person ist die Person der Richtlinie 2002/98/EG (Artikel 9).

Vertragliches Drittland-Fraktionierungsprogramm

Dies ist ein vertraglich festgelegtes Fraktionierungsprogramm, das bei einem Fraktionierer / Hersteller in der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt wird mit Plasma aus einem Drittland, wobei die daraus hergestellten Produkte nicht für den Markt der EU / des Europäischen Wirtschaftsraums vorgesehen sind.

1 Anwendungsbereich

- 1.1 Die Regelungen dieses Anhangs gelten für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma, das in der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum fraktioniert oder dorthin eingeführt wird. Der Anhang gilt auch für das Ausgangsmaterial (z.B. menschliches Plasma) dieser Produkte. In Übereinstimmung mit den in der Richtlinie 2002/63/EG festgelegten Bedingungen gelten die Anforderungen auch für stabile Derivate menschlichen Blutes oder Plasmas (z.B. Albumin), das in Medizinprodukten enthalten ist.
- 1.2 Dieser Anhang legt spezifische Anforderungen der guten Herstellungspraxis fest für die Verarbeitung, Lagerung und den Transport von menschlichem Plasma zur Fraktionierung und für die Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma.

- 1.3 Dieser Anhang behandelt spezifische Fragestellungen, wenn Ausgangsmaterial aus Drittländern eingeführt wird und für Vertragliche Drittland-Fraktionierungsprogramme.
- 1.4 Dieser Anhang gilt nicht für Blutbestandteile, die zur Transfusion bestimmt sind.

2 Grundsätze

- 2.1 Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma (und ihre Wirkstoffe, die als Ausgangsmaterial eingesetzt werden) müssen den Grundsätzen und Leitlinien der guten Herstellungspraxis entsprechen (wie sie in der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission und den EG-GMP-Leitlinien festgelegt sind, die von der Europäischen Kommission veröffentlicht wurden), sowie den entsprechenden Zulassungen (Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 46, 51). Sie werden als biologische Produkte angesehen und das Ausgangsmaterial beinhaltet biologische Substanzen wie Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) menschlichem Ursprungs (Richtlinie 2001/83/EG, Anhang I Teil I, Nummer 3.2.1.1.b). Bestimmte spezielle Besonderheiten entstehen aus den biologischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials. Z.B. krankheitsübertragende Agenzien, insbesondere Viren, können das Ausgangsmaterial kontaminieren. Die Qualität und Sicherheit dieser Produkte stützt sich daher auf die Kontrolle der Ausgangsmaterialien und deren Ursprung, ebenso wie auf die nachfolgenden Herstellungsprozesse, einschließlich der Testung auf Infektionsmarker, der Virusentfernung und der Virusinaktivierung.
- 2.2 Grundsätzlich müssen die als Ausgangsmaterial eingesetzten Wirkstoffe den Grundsätzen und Leitlinien der guten Herstellungspraxis entsprechen (siehe 2.1). Für das Ausgangsmaterial aus menschlichem Blut und Plasma müssen die in der Richtlinie 2002/98/EG festgelegten Anforderungen an die Gewinnung und Testung eingehalten werden. Die Gewinnung und Testung müssen in Übereinstimmung mit einem angemessenen Qualitätssystem durchgeführt werden, für das Standards und Spezifikationen im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG festgelegt sind und ausgelegt werden in den Leitlinien zur guten fachlichen Praxis, auf die Artikel 2 (2) der Richtlinie 2005/62/EG verweist. Darüber hinaus gelten die Anforderungen der Richtlinie 2005/61/EG an die Rückverfolgbarkeit vom Spender zum Empfänger und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen. Zusätzlich müssen die Monographien des Europäischen Arzneibuchs beachtet werden (Richtlinie 2001/83/EG, Anhang 1, Teil III Nummer 1.1.b).

- 2.3 Ausgangsmaterial zur Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma, das aus Drittländern importiert wird zur Verwendung oder zum Vertrieb in der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum, muss Standards, die denen der Gemeinschaft vergleichbar sind, die Spezifikationen bezogen auf ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen, wie sie in der Richtlinie 2005/62/EG (Erwägungsgrund 6, Artikel 2(3)) festgelegt sind, die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen der Richtlinie 2005/61/EG (Erwägungsgrund 5, Artikel 7) und die technischen Anforderungen der Richtlinie 2004/33/EG (Erwägungsgrund 4, Punkt 2.3 des Anhangs V) erfüllen.
- 2.4 Im Falle der vertraglichen Drittland-Fraktionierungsprogramme muss das aus Drittländern importierte Plasma den Anforderungen an die Qualität und Sicherheit entsprechen, die in der Richtlinie 2002/98/EG und in Anhang V der Richtlinie 2004/33/EG festgelegt sind. Die Tätigkeiten innerhalb der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum müssen vollständig mit GMP in Einklang stehen. Die von der Gemeinschaft in der Richtlinie 2005/62/EG festgelegten Standards und Spezifikationen bezüglich des Qualitätssystems für Blutspendeeinrichtungen, die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen der Richtlinie 2005/61/EG und die relevanten WHO-Leitlinien und Empfehlungen sollten berücksichtigt werden.
- 2.5 Für alle auf die Entnahme und Testung folgenden Schritte (z.B. Verarbeitung (einschließlich der Abtrennung), Einfrieren, Lagerung und Transport zum Hersteller) gelten die Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG und müssen daher in Übereinstimmung mit der guten Herstellungspraxis erfolgen. Normalerweise würden diese Tätigkeiten unter der Verantwortung der Sachkundigen Person in einer Einrichtung mit Herstellungserlaubnis ausgeführt werden. Soweit spezifische Verarbeitungsschritte bezüglich des Plasmas zur Fraktionierung in einer Blutspendeeinrichtung erfolgen, könnte jedoch eine spezielle Bestellung einer Sachkundigen Person wegen der Anwesenheit und Verantwortlichkeit einer Verantwortlichen Person nicht angemessen erscheinen. Um dieser besonderen Situation Rechnung zu tragen und um sicher zu stellen, dass die gesetzliche Verantwortung der Sachkundigen Person angemessen berücksichtigt wird, sollte der Fraktionierer / Hersteller mit der Blutspendeeinrichtung einen Vertrag in Übereinstimmung mit Kapitel 7 des GMP Leitfadens abschließen, in dem die jeweiligen Verantwortlichkeiten und die detaillierten Anforderungen festgelegt sind, um die Regelbefolgung sicher zu stellen. Die Verantwortliche Person der

Blutspendeeinrichtung und die Sachkundige Person des Fraktionierers / Herstellers (siehe 3.5) sollten in die Vertragsabfassung einbezogen werden. Die Sachkundige Person sollte sicherstellen, dass Audits durchgeführt werden, mit denen bestätigt wird, dass die Blutspendeeinrichtung mit den vertraglichen Festlegungen übereinstimmt.

- 2.6 Spezielle Anforderungen an die Dokumentation und an andere Vorkehrungen bezogen auf das Ausgangsmaterial der Arzneimittel aus Plasma sind in der Plasma Stammdokumentation festgelegt.

3 Qualitätsmanagement

- 3.1 Das Qualitätsmanagement sollte alle Schritte abdecken, von der Spenderauswahl bis zur Auslieferung des Fertigprodukts. Auf die Richtlinie 2005/61/EG zur Rückverfolgbarkeit einschließlich der Auslieferung des Plasmas an den Fraktionierer wird verwiesen und auf die Richtlinie 2006/62/EG für alle Schritte betreffend die Gewinnung und Testung des menschlichen Bluts und Plasmas für die Herstellung von Arzneimitteln.
- 3.2 Blut oder Plasma als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Arzneimitteln muss in Blutspendeeinrichtungen gewonnen und in Laboratorien getestet werden, die ein Qualitätssystem anwenden, das der Richtlinie 2005/62/EG entspricht und die von einer national zuständigen Behörde genehmigt wurden und regelmäßigen Inspektionen gemäß der Richtlinie 2002/98/EG unterliegen. Vertragliche Drittland-Fraktionierungsprogramme müssen vom Hersteller der zuständigen EU-Behörde entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG angezeigt werden.
- 3.3 Wenn Plasma aus Drittländern importiert wird, sollte es nur von genehmigten Lieferanten (z.B. Blutspendeeinrichtungen, einschließlich externer Lagerhäuser) erworben werden. Sie sollten in den vom Fraktionierer / Hersteller festgelegten Spezifikationen der Ausgangsmaterialien genannt und von der zuständigen Behörde der EU / des Europäischen Wirtschaftsraums (z.B. in Folge einer Inspektion) sowie von der Sachkundigen Person des Fraktionierers in der EU / dem Europäischen Wirtschaftsraum akzeptiert sein. Die Zertifizierung und Freigabe des Plasmas (Plasma zur Fraktionierung) als Ausgangsmaterial wird in Abschnitt 6.8 beschrieben.

3.4 Die Qualifizierung der Lieferanten, einschließlich der Audits, sollte durch den Fraktionierer / Hersteller des Fertigprodukts nach schriftlichen Verfahren durchgeführt werden. Requalifizierungen der Lieferanten sollten in festgelegten Intervallen durchgeführt werden, unter Berücksichtigung einer risikobasierten Herangehensweise.

3.5 Der Fraktionierer / Hersteller des Fertigprodukts sollte mit den Blutspendeeinrichtungen schriftliche Verträge abschließen. Mindestens die folgenden grundlegenden Aspekte sollten dabei berücksichtigt werden:

- Festlegung der Pflichten und entsprechenden Verantwortlichkeiten
- Qualitätssystem und Dokumentationsanforderungen
- Spenderauswahlkriterien und -testung
- Anforderungen an die Auftrennung des Blutes in Blutkomponenten / -plasma
- Einfrieren des Plasma
- Lagerung und Transport des Plasmas
- Rückverfolgbarkeit und Maßnahmen nach der Entnahme (einschließlich ernster Zwischenfälle).

Die Testergebnisse aller von der Blutspendeeinrichtung gelieferten Plasmaeinheiten sollten dem Fraktionierer / Hersteller des Arzneimittels zur Verfügung stehen. Außerdem sollte jeder Fraktionierungsschritt, der durch Subunternehmen erfolgt, in einem schriftlichen Vertrag festgelegt werden.

3.6 Es sollte ein formales Änderungsmanagementsystem vorhanden sein für die Planung, Auswertung und Dokumentation aller Änderungen, die die Qualität oder Sicherheit der Produkte oder deren Rückverfolgbarkeit beeinflussen könnten.

3.7 Es sollte eine angemessene Strategie vorhanden sein, um das Risiko infektiöser Agenzien und entstehender infektiöser Agenzien zu minimieren. Diese Strategie sollte eine Risikoabschätzung einbeziehen, die

- einen Zeitrahmen für das Vorhalten eines Lagerbestands festlegt (interner Quarantänezeitraum) vor der Verarbeitung des Plasma, z.B. um Look back Einheiten herauszusuchen²
- alle Aspekte der Virusreduktion und / oder der Testung auf infektiöse Agenzien oder Surrogate beachtet
- die Virusreduktionsmöglichkeiten beachtet, die Poolgröße und andere relevante Aspekte des Herstellungsprozesses.

² Plasmaeinheiten, die von einem Spender in einem (auf nationaler oder EU-Ebene festgelegten) Zeitraum gespendet wurden, bevor herausgefunden wurde, dass eine Spende von einem risikoreichen Spender hätte ausgeschlossen werden müssen, z.B. infolge eines positiven Testergebnisses.

4 Rückverfolgbarkeit und Maßnahmen nach der Entnahme

- 4.1 Es muss ein System vorhanden sein mit dem jede Spende rückverfolgt werden kann, vom Spender und der Spende über die Blutspendeeinrichtung bis zur Charge des Arzneimittels und umgekehrt.
- 4.2 Verantwortlichkeiten für die Rückverfolgbarkeit sollten festgelegt werden (es sollten keine Lücken vorhanden sein):
- vom Spender und der Spende in der Blutspendeeinrichtung zum Fraktionierungsbetrieb (dies ist die Verantwortung der Verantwortlichen Person in der Blutspendeeinrichtung)
 - vom Fraktionierungsbetrieb zum Hersteller des Arzneimittels und jeder anderen nachgeordneten Firma, ob Arzneimittelhersteller oder Hersteller eines Medizinproduktes (das ist die Verantwortung der Sachkundigen Person).
- 4.3 Daten, die zur vollständigen Rückverfolgbarkeit benötigt werden, müssen entsprechend Artikel 4 der Richtlinie 2005/61/EG und Artikel 14 der Richtlinie 2002/98/EG³ mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden.
- 4.4 Die Verträge (wie in 3.5. aufgeführt) zwischen der Blutspendeeinrichtung (einschließlich der Testlaboratorien) und dem Fraktionierungsbetrieb / Hersteller sollten sicherstellen, dass die Rückverfolgbarkeit und Maßnahmen nach der Spende die vollständige Kette abdecken von der Gewinnung des Plasmas bis zu allen Herstellern, die für die Freigabe der Fertigprodukte verantwortlich sind.
- 4.5 Die Blutspendeeinrichtungen sollten dem Fraktionierungsbetrieb / Hersteller jeden Vorfall anzeigen, der die Qualität oder Sicherheit des Produkts beeinflussen könnte, einschließlich der in Anhang II Teil A und Anhang III Teil A der Richtlinie 2005/61/EG aufgeführten Vorfälle, sowie anderer relevanter Informationen, die im Anschluss an die Spenderakzeptanz oder die Freigabe des Plasmas gefunden wurden, z.B. Look back Informationen⁴. Wenn der Fraktionierungsbetrieb / Hersteller in einem Drittland ansässig ist, sollte die Information an die für die Freigabe in der EU / im Europäischen Wirtschaftsraum jeglicher daraus hergestellter Produkte verantwortlichen Her-

³ Beide Richtlinien hängen eng mit Artikel 109 der Richtlinie 2001/83/EG zusammen durch die Festlegung spezifischer Regelungen für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma

⁴ Informationen, die auftreten, wenn ein zuvor auf Virusmarker negativ gestesteter Spender auf irgendeinen der Virusmarker positiv getestet wurde oder andere Risikofaktoren, die eine virale Infektion hervorrufen könnten.

steller gehen. In beiden Fällen sollte die Information, soweit diese für die Qualität und Sicherheit der Endprodukte relevant sind, auch an die für den Fraktionierungsbetrieb / Hersteller zuständige Behörde⁵ gehen.

- 4.6 Die Anzeigepflicht wie in 4.5 beschrieben gilt auch dann, wenn eine Inspektion einer Blutspendeeinrichtung durch eine zuständige Behörde zu einer Rücknahme einer bestehenden Lizenz / eines Zertifikats oder einer Genehmigung geführt hat.
- 4.7 Die Handhabung der Information nach der Entnahme sollte in einer Verfahrensbeschreibung festgelegt sein und Verpflichtungen und Verfahren zur Information der zuständigen Behörde mit berücksichtigen. Informationen nach der Entnahme sollten verfügbar sein entsprechend der aktuellen Fassung der Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products“, die vom Ausschuss für Arzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) angenommen und von der Europäischen Arzneimittelagentur veröffentlicht wurde⁶.

5 Räume und Einrichtungen

- 5.1. Um die mikrobiologische Kontamination oder das Einbringen fremder Materialien in den Plasmapool zu minimieren, sollte das Auftauen und Poolen von Plasma in einer Umgebung erfolgen, die mindestens den Grad D Anforderungen entspricht, die in Anhang 1 des EG-GMP Leitfadens definiert sind. Geeignete Schutzkleidung, einschließlich Gesichtsmasken und Handschuhe, sollten getragen werden. Alle anderen offenen Handhabungen während des Herstellungsprozesses sollten gemäß den entsprechenden Bedingungen des Anhangs 1 zum EG-GMP Leitfaden durchgeführt werden.
- 5.2 Die Überwachung der Umgebungsbedingungen sollte regelmäßig in Übereinstimmung mit Anhang 1 des EG-GMP Leitfadens durchgeführt werden, insbesondere während des Öffnens der Plasmabehältnisse und während des anschließenden Prozesses des Auftauens und Poolens. Es sollten Akzeptanzgrenzwerte festgelegt werden.
- 5.3 Während der Produktion von aus Plasma hergestellten Arzneimitteln werden geeignete Virusinaktivierungs- oder Virusentfernungsmaßnahmen eingesetzt und die er-

⁵ Entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG

⁶ aktuelle Version am Tag der Veröffentlichung: CPMP/BWP/296/95

forderliche Schritte sollten vorgenommen werden zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen behandelter Produkte mit unbehandelten Produkten. Speziell dafür vorgesehene und eigene Räume und Einrichtungen sollten für Herstellungsschritte nach der Virusinaktivierungsmaßnahme eingesetzt werden.

- 5.4 Um die Routineherstellung vor dem Risiko einer Kontamination mit Viren zu schützen, die während der Validierungsstudien eingesetzt werden, sollte die Validierung der Methoden zur Virusreduktion nicht in den Herstellungsgebäuden durchgeführt werden. Die Validierung sollte durchgeführt werden gemäß der „Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses“ in ihrer aktuellen Version, wie sie vom Ausschuss für Arzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) angenommen und von der Europäischen Arzneimittelagentur veröffentlicht wurde⁷.

6 Herstellung

Ausgangsmaterial

- 6.1 Das Ausgangsmaterial sollte allen Anforderungen aller relevanten Monographien des Europäischen Arzneibuchs und den Bedingungen, die in dem jeweiligen Dossier der Zulassung, einschließlich der Plasma Stammdokumentation, niedergelegt sind, entsprechen. Diese Anforderungen sollten in dem schriftlichen Vertrag (siehe 3.5) zwischen der Blutspendeeinrichtung und dem Fraktionierungsbetrieb / Hersteller festgelegt sein und durch das Qualitätssystem kontrolliert werden.
- 6.2 Das Ausgangsmaterial für ein vertragliches Drittland-Fraktionierungsprogramm sollte den in 2.4 festgelegten Anforderungen entsprechen.
- 6.3 Abhängig von der Art der Gewinnung (z.B. entweder Vollblutentnahme oder automatische Apherese) können unterschiedliche Verarbeitungsschritte notwendig sein. Alle Verarbeitungsschritte (z.B. Zentrifugation und / oder Auftrennung, Probeentnahme, Kennzeichnung, Einfrieren) sollten in schriftlichen Verfahren festgelegt sein.

⁷ aktuelle Version zur Zeit der Veröffentlichung: CHMP/BWP/268/95

- 6.4 Jede Verwechslung der Plasmaeinheiten und der Proben, insbesondere während der Kennzeichnung, sowie jede Kontamination, z.B. beim Abschneiden der Schlauchabschnitte / Versiegeln der Behälter, muss vermieden werden.
- 6.5 Das Einfrieren ist ein kritischer Schritt für die Gewinnung von Proteinen, die im Plasma labil sind, z.B. die Gerinnungsfaktoren. Das Einfrieren muss daher so schnell wie möglich nach der Gewinnung nach validierten Verfahren erfolgen (siehe Monographie Nummer 0853 des Europäischen Arzneibuchs „Humanplasma zur Fraktionierung“ und soweit relevant, Monographie Nummer 1646 „Plasma vom Menschen (gepoolt und Virusinaktivierung“).
- 6.6 Die Lagerung und der Transport von Blut oder Plasma sollten auf jeder Stufe in der Transportkette zum Fraktionierungsbetrieb festgelegt und aufgezeichnet werden. Jede Abweichung von der festgelegten Temperatur sollte dem Fraktionierungsbetrieb angezeigt werden. Es sollten qualifizierte Ausrüstung und validierte Verfahren eingesetzt werden.

Zertifizierung / Freigabe von Plasma zur Fraktionierung als Ausgangsmaterial

- 6.7 Plasma zur Fraktionierung sollte, z.B. vom Quarantänestatus, nur durch Systeme und Verfahren freigegeben werden, die die Qualität sicherstellen, wie sie vom Hersteller des Fertigproduktes benötigt wird. Es sollte nur zum Fraktionierungsbetrieb / Hersteller ausgeliefert werden, nachdem die Verantwortliche Person (oder im Falle der Blut-/ Plasmagewinnung in Drittstaaten eine Person mit vergleichbaren Verantwortlichkeiten und Qualifikationen) dokumentiert hat, dass das Plasma zur Fraktionierung den in schriftlichen Verträgen festgelegten Anforderungen und Spezifikationen entspricht und dass alle Schritte in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis und den entsprechenden GMP-Leitlinien durchgeführt wurden.
- 6.8 Nach Eingang im Fraktionierungsbetrieb sollten die Plasmaeinheiten unter der Verantwortung der Sachkundigen Person für die Fraktionierung freigegeben werden. Die Sachkundige Person sollte bestätigen, dass das Plasma den Anforderungen aller relevanten Monographien und den im entsprechenden Zulassungsdossier festgelegten Anforderungen, einschließlich der Plasma Stammdokumentation, oder im Falle des Vertraglichen Drittland-Fraktionierungsprogramms den Anforderungen unter 2.4 entspricht.

Verarbeitung von Plasma zur Fraktionierung

- 6.9 Die Schritte im Fraktionierungsprozess variieren je nach Produkt und Hersteller und schließen üblicherweise verschiedene Fraktionierungs-/ Reinigungsverfahren ein, von denen einige zur Inaktivierung und / oder Entfernung potentieller Verunreinigungen beitragen können.
- 6.10 Anforderungen an die Prozesse des Poolens, der Poolprobenahme und der Fraktionierung / Reinigung und Virusinaktivierung und / oder -entfernung sollten definiert und sorgfältig eingehalten werden.
- 6.11 Die im Virusinaktivierungsprozess verwendeten Methoden sollten unter strikter Einhaltung der validierten Verfahren und in Übereinstimmung mit den in den Validierungsstudien verwendeten Verfahren vorgenommen werden. Es sollten detaillierte Untersuchungen von Fehlern in den Virusinaktivierungsprozessen vorgenommen werden. Die Einhaltung des validierten Herstellungsprozesses ist insbesondere wichtig für die Virusreduktionsverfahren, da jede Abweichung zu einem Sicherheitsrisiko des Endproduktes führen kann. Es sollten Verfahren vorhanden sein, die dieses Risiko berücksichtigen.
- 6.12 Jede erneute Aufarbeitung und jede Umarbeitung darf nur nach einer Prüfung im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements und unter Einsatz von Verarbeitungsschritten, die in der betreffenden Zulassung festgelegt sind, erfolgen.
- 6.13 Es sollte ein System vorhanden sein zur klaren Abtrennung / Unterscheidung zwischen Produkten oder Zwischenerzeugnissen, die einem Verfahren zur Virusreduktion unterzogen wurden, und solchen, für die diese Verfahren nicht durchgeführt wurden.
- 6.14 Abhängig vom Ergebnis eines sorgfältigen Risikomanagementprozesses (unter Berücksichtigung möglicher Unterschiede in der Epidemiologie) sollte eine Produktion in Kampagnen, einschließlich klarer Abtrennung und festgelegter validierter Reinigungsverfahren eingeführt werden, wenn Plasma / Zwischenerzeugnisse unterschiedlicher Herkunft in der gleichen Firma verarbeitet wird. Die Anforderungen an solche Maßnahmen sollten auf den Empfehlungen der „Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections“⁸ beruhen. Der Risikomanagementprozess sollte be-

⁸ EMEA/CPMP/BWP/125/04

rücksichtigen, ob es notwendig ist, fest zugeordnete Ausrüstung im Falle des Vertraglichen Drittland-Fraktionierungsprogramms zu verwenden.

- 6.15 Für Zwischenerzeugnisse, die gelagert werden sollen, sollte eine Haltbarkeitsdauer, basierend auf Stabilitätsdaten, festgelegt werden.
- 6.16 Die Lagerung und der Transport von Zwischenerzeugnissen und Fertigarzneimitteln sollten auf jeder Stufe der Transportkette definiert und aufgezeichnet werden.

7 Qualitätskontrolle

- 7.1 Die Anforderungen an die Testung auf Viren oder andere infektiöse Agenzien sollten im Lichte der wachsenden Kenntnisse über infektiöse Agenzien und die Verfügbarkeit geeigneter, validierter Testmethoden betrachtet werden.
- 7.2 Der erste homogene Plasmapool (z. B. nach Abtrennung des Kryopräzipitats vom Plasmapool) sollte gemäß der relevanten Monographien des Europäischen Arzneibuchs (z.B. Nummer 0853) mittels einer validierten Prüfmethode von geeigneter Empfindlichkeit und Spezifität getestet werden.

8 Freigabe von Zwischenerzeugnissen und Fertigprodukten

- 8.1 Es sollten nur solche Chargen freigegeben werden, die von Plasmapools stammen, die auf Virusmarker / -antikörper negativ getestet wurden und die in Übereinstimmung mit den relevanten Monographien des Europäischen Arzneibuchs stehen, einschließlich aller Virus Cut-off Grenzwerte, und den genehmigten Spezifikationen (z.B. Plasma-Stammdokumentation).
- 8.2 Die Freigabe von Zwischenerzeugnissen, die zur Weiterverarbeitung im gleichen Betrieb oder zur Weitergabe an andere Betriebsstätten vorgesehen sind, und die Freigabe von Fertigprodukten sollte durch die Sachkundige Person und in Übereinstimmung mit der genehmigten Zulassung durchgeführt werden.
- 8.3 Die Freigabe von Zwischen- und Endprodukten, die in Vertraglichen Drittland-Fraktionierungsprogrammen eingesetzt werden sollen, sollte von der Sachkundigen

Person auf der Basis von mit dem Auftraggeber vereinbarten Standards und in Übereinstimmung mit den EU-GMP Standards erfolgen. Die Übereinstimmung mit relevanten Monographien des Europäischen Arzneibuchs könnte nicht erforderlich sein, weil diese Produkte nicht zur Verwendung auf dem europäischen Markt vorgesehen sind.

9 Aufbewahrung von Plasmapoolproben

Ein Plasmapool könnte zur Herstellung von mehr als einer Charge und / oder einem Produkt genutzt werden. Rückstellproben und korrespondierende Protokolle jedes Pools sollten mindestens ein Jahr über das Verfalldatum des daraus hergestellten Fertigarzneimittels aufbewahrt werden, das das längste Haltbarkeitsdatum aufweist.

10 Beseitigung von Abfall

Es sollten schriftliche Verfahren vorhanden sein für die sichere und dokumentierte Lagerung und Beseitigung von Abfall, Einmalartikeln und zurückgewiesenen Materialien (z.B. kontaminierte Plasmaeinheiten, Plasmeeinheiten von infizierten Spendern, verfallenes Blut, Plasma, Zwischen- oder Endprodukte).

Anhang

A) Mitgliedstaaten sollten die folgenden Richtlinien und Leitlinien in nationales Recht umgesetzt haben:

1. für die Gewinnung und Testung von Blut und Blutkomponenten:

Richtlinie / Leitlinien	Titel	Anwendungsbereich
Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates	zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG	Artikel 2 legt Standards fest für die Gewinnung und Testung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen unabhängig von deren Verwendungszweck sowie für deren Verarbeitung, Lagerung und Verteilung, sofern sie zur Transfusion bestimmt sind.
Richtlinie 2004/33/EG der Kommission	zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile	Legt die Vorschriften fest über die Informationen, die potenziellen Spendern von Blut und Blutbestandteilen zu erteilen sind und über die von den Spendern durch die Blutspendeeinrichtung bei jeder Spende einzuholenden Informationen (Teil A und B, Anhang II), über die Eignungskriterien für die Spender von Vollblut und Blutbestandteilen (Anhang III), über die Bedingungen für Lagerung, Transport und Verteilung von Blut und Blutbestandteilen (Anhang IV) sowie über die Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen an Blut und Blutbestandteile (Anhang V)
Richtlinie 2005/61/EG der Kommission	zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen	Definiert die Rückverfolgbarkeit von Blutspendeeinrichtungen, Spendern, Blut und Blutbestandteilen und der endgültigen Bestimmungsorte jeder Plasmaeinheit, unabhängig von ihrem Verwendungszweck. Darüber hinaus werden auch die Anforderungen an die Meldung ernster unerwünschter Reaktionen und Zwischenfälle festgelegt.
Richtlinie 2005/62/EG der Kommission	zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen	Definiert die Einführung von Standards und Spezifikationen für das Qualitätssystem gemäß Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG.

1. für die Gewinnung und Vorlage von Daten / Informationen bei der Behörde zu Plasma zur Fraktionierung:

Richtlinie / Leitlinien	Titel	Anwendungsbereich
Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates	zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel	Artikel 2: Humanarzneimittel, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt, einschließlich Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden.
Richtlinie 2003/63/EG der Kommission	zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; ergänzt den Anhang über die Dokumentation von Arzneimitteln	
Richtlinie 2003/94/EG der Kommission	zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate	Artikel 1: Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel sowie für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate.
EG Leitfaden zur Guten Herstellungspraxis	Gibt Interpretationen über die Prinzipien und Leitlinien zu GMP	
EMA/CHMP/BWP /3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Leitlinien über die wissenschaftlichen Daten zur Plasma Stammdokumentation	
EMA/CHMP/BWP /548524/2008 EMA Guideline	Leitlinien über epidemiologische Daten für durch Blut übertragbare Infektionen	

B) andere relevante Dokumente

Richtlinie / Leitlinien	Titel	Anwendungsbereich
Recommendation No. R (95) 15 (Council of Europe)	Guide to the Preparation, use and quality assurance of blood components	
WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Annex 4 in: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941)	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation	Leitfaden zur Produktion, Kontrolle und Regulierung von menschlichem Plasma zur Fraktionierung
WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood Establishments		

Es sollte die jeweils aktuelle Fassung dieser Dokumente beachtet werden.