ARGE Plasmapherese – Göttingen im November 2018

Qualifizierung von Plasma Lieferanten im globalen Umfeld

Globalisierung

- Welche Herausforderungen werden an den Prozess der Lieferantenqualifizierung und damit an die Auditoren gestellt, insbesondere im Hinblick auf die Möglichkeiten, **neue EU-Märkte auf Grund von Globalisierung** zu erschließen**.**
- Kann erwartet werden, dass GMP-Standards bereits von den jeweiligen nationalen Behörden gefordert werden und **in nationalen Gesetzen** verankert sind? Wie sieht es mit der Umsetzung aus?
- Kann erwartet werden, dass die **GPG/GMP-Standards** bei **Behördeninspektionen** überprüft werden?
- Gibt es ein einheitliches, standardisiertes Verfahren für die Ausstellung von **Akkreditierungs- und Autorisierungsdokumenten** (Zulassung/ Herstellungserlaubnis)?
- Welcher **Qualitätsstandard** können überhaupt erwartet werden?
- Wie können **Qualitätsschwächen** beim Lieferanten erkannt werden?
- Wie wird sichergestellt, dass der Qualitätsstandard gehalten wird und damit die **Lieferfähigkeit** bestehen bleibt?

Umsetzung der EU Regularien in Nationale Gesetze

Beispiel 1:
Anhang 14 zum Leitfaden der Guten Herstellungspraxis gültig seit 30. November 2011

- Umsetzung in nationales Dänisches Recht erfolgte in 2012 **ohne** Implementierungsdatum. In 2018 erfolgte die erste GMP-Inspektion.

Beispiel 2:
EU Direktive 2016/1214, gültig seit 15. Juli 2016

- Die Direktive fordert die Umsetzung der GPG Standards bis spätestens zum 15. Februar 2018. → Die Implementierung von EU GMP Richtlinien wurde durch die Italienische Regierung verzögert → Ein nationales Gesetz zur Einführung der GPG Standards wurde am 20. März 2018 publiziert.

CSL Plasma

Umsetzung der EU Regularien in Nationale Gesetze

Welchen Einfluss hat eine verspätete Implementierung der EU Regularien auf den Qualitätsstandard der Plasmalieferanten und insbesondere auf die Umsetzung von GPG/GMP-Anforderungen?

- Mangelnde Kenntnisse der EU Regularien **und** auch der nationalen Anforderungen
- Fehlende Akzeptanz der Anforderungen
- „Angst“ vor GMP
- Niedriger Qualitätsstandard im Bereich Dokumentation und Rückverfolgbarkeit können die Folge sein

Durchführung von Inspektionen durch die nationalen Behörden

Richtlinie zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Blut- und Blutbestandteilen…… 2002 / 98 EG, Artikel 8 Punkt 2

„*Die zuständige Behörde veranlasst regelmäßig Inspektionen und Kontrollmaßnahmen. Der Abstand zwischen zwei (2) Inspektionen und Kontrollmaßnahmen darf zwei (2) Jahre nicht übersteigen.*“

Durchführung von Inspektionen durch die nationalen Behörden

Ist diese Forderung in allen EU-Ländern erfüllt und wie und von wem werden Inspektionen durchgeführt?

In der Regel wird die Forderung einer zweijährigen Inspektion erfüllt.

Aber:

- bei Behördeninspektionen erfolgt keine Überwachung der erfolgreichen Implementierung von GPG/GMP-Standards
  → Grund dafür ist eine fehlende Qualifikation der Inspektoren
- es existiert kein einheitliches Verfahren für die Erstellung von Zulassungsdokumenten auf Grund regionaler Unterschiede

Folge:

- Mangelnde Kenntnisse der EU Regularien und der nationalen Anforderungen
- Plasmalieferant hat kaum Erfahrung mit Inspektionen
- Fehlender Kontrollmechanismus zur Umsetzung der EU Regularien

Durchführung von Inspektionen durch die nationalen Behörden

Welche Standards stehen zur Verfügung?

Das **EuBIS** (European Blood Inspection System) Projekt wurde 2006 von der European Commission mit gestartet, um einen Europäischen Standard mit einheitlichen Prüfkriterien für Inspektionen von Blutspendeeinrichtungen zu etablieren. An diesem Projekt sind 19 EU-Mitgliedsstaaten oder EFTA-Staaten beteiligt. In 2009 lag ein erster Entwurf eines Handbuches und eines Training Leitfadens vor. In 2011 wurde das EuBIS Handbuch zum ersten mal in mehr als 52 Länders weltweit verschickt. Jährlich werden Seminare und Trainings angeboten.

Aber:
Inspektoren folgen keinen einheitlichen Standards

Gesetzliche Vorgabe zur Qualifizierung von Lieferanten

- **Anhang 14 zum Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Kapitel 3 Qualitätsmanagement, Punkt 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.“

- **AMWHV §11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung**

  „Die Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe und primäre und sekundäre Verpackungsmaterialien, die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, ist im Rahmen des QM Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich oder elektronisch festgelegten Verfahren durchzuführen.“

Qualifizierung von Lieferanten

Aktive Qualifizierung über den Audit Prozess

+

Kontinuierliche Überwachung aller Lieferanten-Aktivitäten, welche direkten Einfluss auf den Qualifizierungs-Status haben

CSL Plasma

Gesetzliche Grundlage für Qualifizierungsaudits in EU-Ländern

EU GMP Guidelines mit Annex 14 und 16
PIC/S PE 009-12 „GMP Guide“
PIC/S PE 005-3 “GMP Guide for Blood Establishments”
EU Directive 2002/98/EC
EU Directive 2004/33/EC
EU Directive 2005/61/EC
EU Directive 2005/62/EC
EU Directive 2016/1214
European Pharmacopeia
EMA/CHMP/BWP/706271/2010 „Guideline on Plasma-Derived Medicinal Products“

Herausforderungen in der Qualifizierung und Überwachung von Plasmalieferanten

- Unterschiedliche Ansätze bei der Durchführung von Inspektionen durch die „nationalen“ Behörden
- Nationale und Internationale Anforderungen an die Fraktionierung von Plasma
- Komplexe Strukturen der Blutspende-Organisationen in den verschiedenen EU Ländern
- Auswirkungen der verspäteten Implementierung der EU Regularien auf den Qualitätsstandard der Plasmalieferanten und insbesondere auf die Umsetzung von GPG/GMP-Anforderungen

Nationale und Internationale Anforderungen an die Fraktionierung von Plasma

Nationales Gesetz im Ursprungsland des Plasma verbietet die Fraktionierung des Plasma in Ländern, in denen eine Aufwandsentschädigung für die Spende gewährt wird → bei Fraktionierung in einem „Alternativland“ kann dies Einfluss auf das Portfolio der Pharmazeutika haben….

Komplexe Strukturen der Blutspende-Organisationen in den verschiedenen EU Ländern

- Dezentrale Strukturen der Blutspendedienste
  - Hohe Anzahl von Produktionsstandorten
  - Hohe Anzahl von Laboren
  - Hohe Anzahl von Spendeeinrichtungen

- Verschiedene QA-Systeme innerhalb einer Organisation
  - Beispiel: ISO Zertifizierung des Krankenhauses
  - + GPG für den Plasmaabnehmer

- Anforderungen auf regionaler Ebene und nicht auf nationaler Ebene (abhängig von Staatsstruktur)

Qualifizierung und Überwachung von Plasma Lieferanten

Beispiel 1:
Gemäß 2002/98 EG Artikel 9 “Verantwortliche Personen” ist gefordert *“…..Die Blutspendeeinrichtungen benennen eine Person (Verantwortliche Person / Responsible Person), die dafür verantwortlich ist, daß Gewinnung,Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung nach den Rechtsvorschriften fgewährleistet wird….”*

Folge:
Fehlende Praktische Umsetzung – Beispiel: Fehlende Vorgaben zur Besetzung der geforderten verantwortlichen Personen (z. B. Leiter der Herstellung, Leiter der Qualitätskontrolle, Leiter der Qualitätssicherung) durch die regionalen Gesundheitsbehörden.

Qualifizierung und Überwachung von Plasma Lieferanten

Beispiel 2:

- Fehlende Erfahrung in Behördeninspektionen
- Fehlende Auditerfahrung durch vorherigen Abnehmer

Folge:

Die Notwendigkeit eines kontinulierlichen Prozesses zur Qualifizierung und Überwachung von Plasma Lieferanten wird nicht gesehen. Überzeugungsarbeit muss geleistet werden.
Nicht zufriedenstellende Abarbeitung von Korrekturmaß-nahmenplänen.

Qualifizierung und Überwachung von Plasma Lieferanten

Beispiel 3:
Gute Dokumentationspraxis gemäß EU GMP Leitfaden Teil I, Kapitel 4 Dokumentation + ALCOA Prinzip gem. WHO Richtlinie

Folge:

- Fehlendes GMP Verständnis führt dazu, dass die Dokumentation im Allgemeinen eine einwandfreie Rückverfolgbarkeit der Herstellungsprozesse nicht sicherstellt und zulässt.
- Fehlende Unterstützung der Leitung des Blutspendedienstes
- Mangelhafte bis gar keine Kontrolle durch verantwortliche Personen / Teamleiter

Qualifizierung und Überwachung von Plasma Lieferanten

Lösungsansatz

- Einsatz von erfahrenen Auditoren
- Vertrauensbasis aufbauen und Unterstützung anbieten
- Während der Audits ggfs. Lösungsvorschläge für beobachtete Mängel unterbreiten / Hilfestellung leisten
- Erhöhte Auditfrequenz um kritische Mängel erfolgreich abzustellen und schwerwiegende Mängel zu reduzieren
- Engmaschige und kontinuierliche Betreuung des Plasmalieferanten gewährleisten
- Optional: Workshops mit Trainingseinheiten anbieten