www.pei.de

Plasma zur Fraktionierung

- Inspektionen in den USA -

Sabine Wegehaupt
Fachgebiet Inspektionen
biomedizinische Arzneimittel

Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

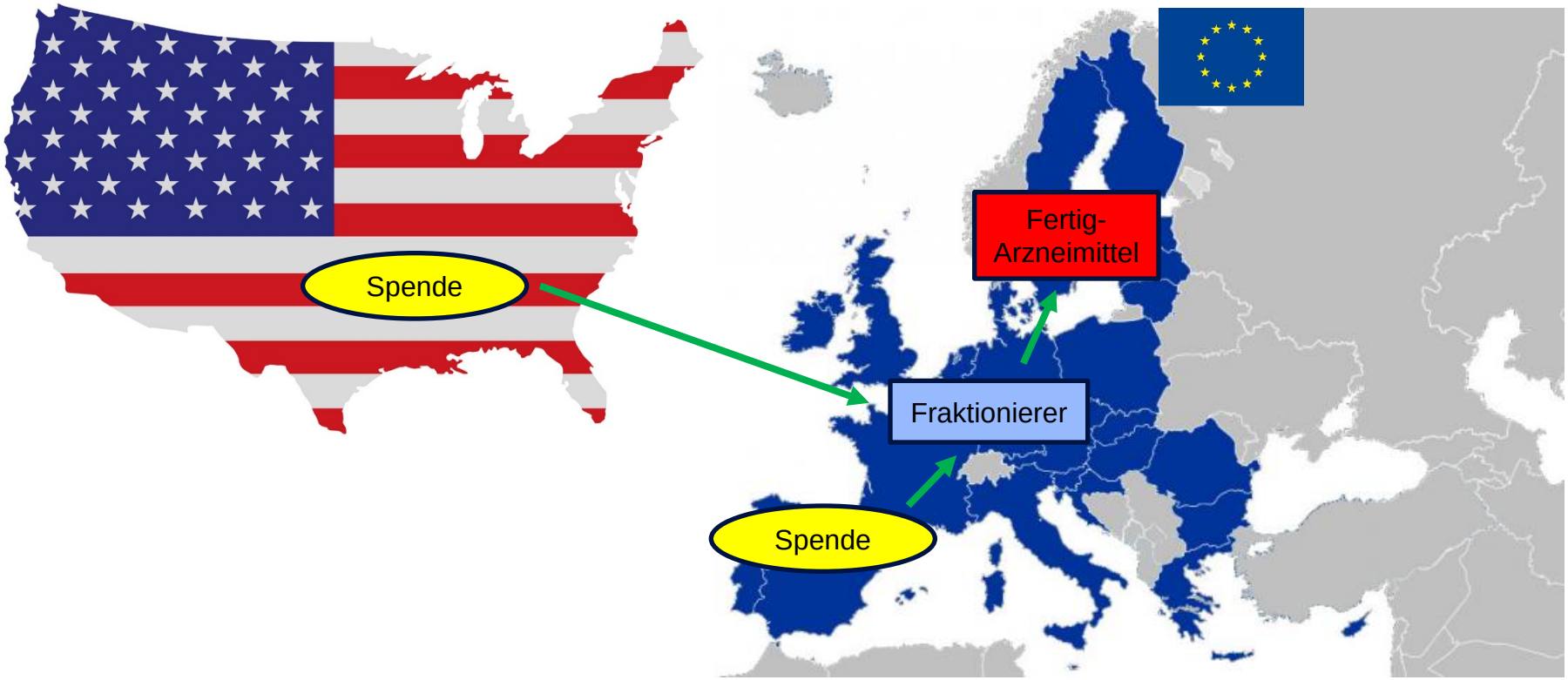
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

Plasma Fraktionierung in der EU
- **Welche Programme gibt es?** -

- Third Country Contract Fractionation → Fertigarzneimittel nicht für den EU Markt

- **Herstellung von Plasmaderivaten für den EU Markt**

Plasma - Gewinnung & Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt



Plasma Master File (PMF) - Zertifizierung
- **Inhalt** -

- Wesentliche Informationen zur **Qualität** und **Sicherheit** des Ausgangsstoffs Plasma (**Spende** → **erster homogener Pool**), z.B.
  - **Spendezentren** (Adressen, Inspektionsstatus, etc.)
  - **Spenderauswahl**
  - **Epidemiologie**
  - **Testung** der Spenden & des ersten homogenen Pools (Verfahren, Validierung, Labore)
  - **Rückverfolgbarkeit** (Spender ↔ Spende ↔ Produkt)
  - **Lagerung & Transport** (Bedingungen, Inspektionsstatus etc.)

Plasma Master File (PMF) - Zertifizierung
- **Verfahren** -

- Zentral von der **EMA gesteuertes** Verfahren
- **Jährlich** durch den *PMF Holder* **aktualisiert** (zusätzliche Änderungsanzeigen sind jederzeit möglich)
- ***Stand alone*** Dokument → verknüpfbar mit Zulassungsdossiers der Fertigarzneimittel
- Gültig in allen EU-Mitgliedstaaten

➡ **Weniger Arbeitsaufwand** für

- ➢ den Zulassungsinhaber
- ➢ den Assessor

Plasma Master File (PMF) - Zertifizierung
- **Einbindung des PEI in US-Inspektionen** -

GRIFOLS

CSL Behring
Biotherapies for Life™

Shire

Biotest
From Nature for Life

→ Aktuell **9 zertifizierte PMFs** in der EU mit **Spendezentren in den USA**

KEDRION
BIOPHARMA

omrix
Biopharmaceuticals Ltd.

octapharma
For the safe and optimal use of human proteins

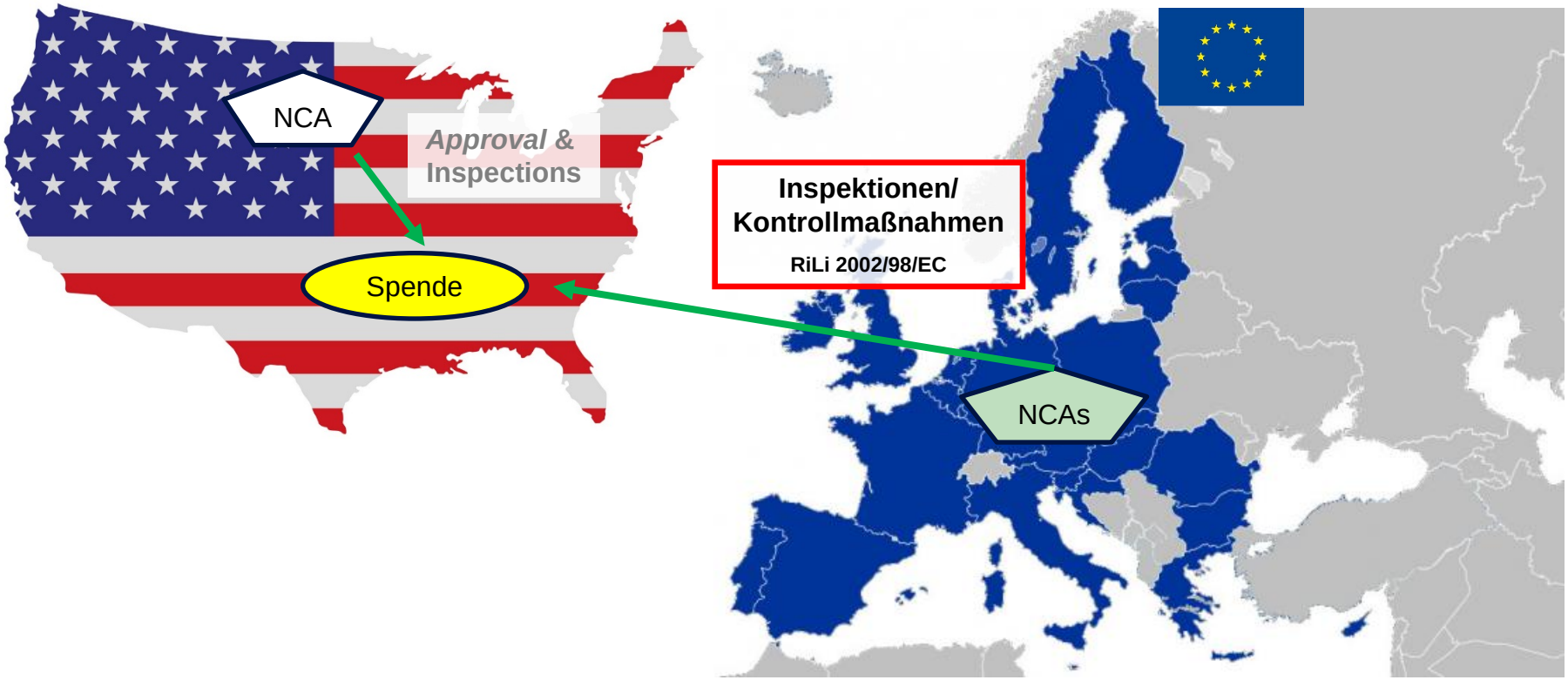
bpl
Bio Products Laboratory

LFB
BIOMÉDICAMENTS

EMA Lead-/Co-Inspektor Sachverständiger

Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt

- **Warum wird in den USA inspiziert?** -



Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt

- **Warum wird in den USA inspiziert?** -

- MRA mit den USA
  - Gegenseitige Anerkennung von Inspektionen
  - Ausgeschlossen: […] menschliches Blut & Plasma
  - Spätere Aufnahme: von […] Plasmaderivaten möglich – Prüfung bis zum 15.07.2022
  - Gegenseitige Anerkennung für Deutschland noch nicht abgeschlossen

➡ **Inspektionen durch die EU**

Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den-EU Markt

- **Wer wird in den USA inspiziert?** -

- **Spendezentren**
- Labore (Serologie & NAT)
- Plasma-Logistik-Zentren
- Transporteure

Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt

- **Wo wird in den USA inspiziert?** -

Keine zu inspizierenden Einrichtungen

Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt

- **Wer inspiziert in den USA?** -

- Derzeit 5 Behörden aus 4 EU-Mitgliedstaaten
- EMA Inspektionen → PEI als Lead- und/oder Co-Inspektor
- Auf nationaler Basis → PEI als Sachverständige
- Teilweise Teilnahme von Kollegen der US FDA vor Ort
- EMA Inspektionen durch das PEI:
  - Zweier Teams
  - ~ 5 Touren/Jahr
  - ~ 2 Wochen/Tour

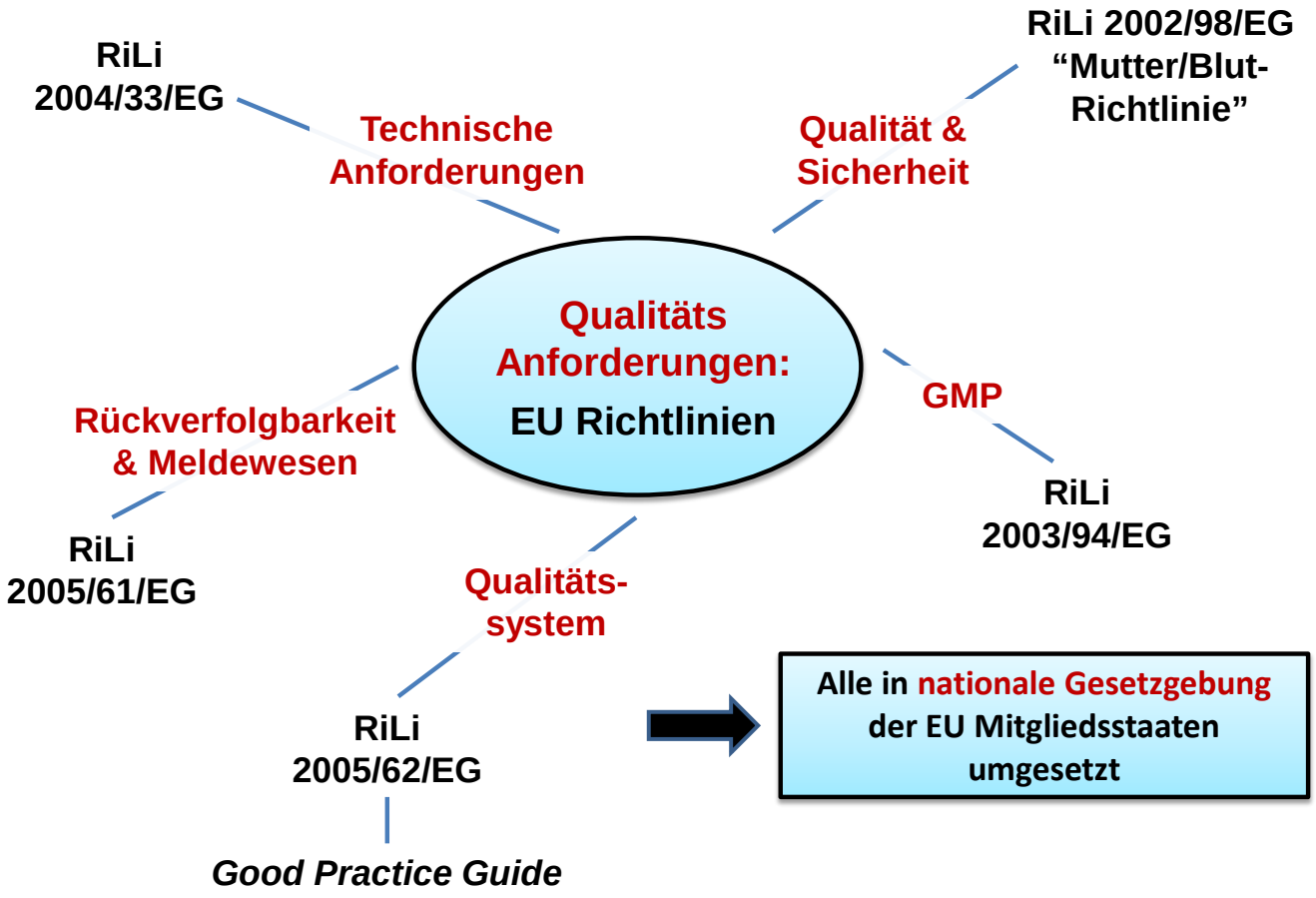
Plasma - Gewinnung zur Herstellung von Plasmaderivaten
- **Regulatorische Anforderungen** -

- **Plasma gewonnen in den USA**
- **Herstellung von Fertigarzneimittel für den EU Markt**

→ **EU-GMP Leitfaden Annex 14**

Qualitätsanforderungen in der EU
- Überblick-

- **Alle Anforderungen der EU**, z.B.



Qualitätsanforderungen in der EU
- Überblick-

- **Alle Anforderungen der EU**, z.B.
  - EU-GMP & Annices
  - Europäisches Arzneibuch – Monographie 0853 “Human Plasma zur Fraktionierung”
- **Plasma Master File-**Anforderungen
- **Qualitätsvereinbarungen** → Anforderungen zwischen dem Fraktionierer & der Plasmaspendeeinrichtung

Inspektionsablauf

- Eröffnungsbesprechung
  - Vorstellungsrunde
  - Inspektionsauslöser (i.d.R. Routineinspektion)
  - Relevante Regularien
  - SMF
  - (geplante) Änderungen etc.

- Rundgang
  - Aufnahme & Auswahl des Spenders (Anamnese & Vitalparameter)
  - Körperliche Untersuchung
  - Spendeprozess
  - Verarbeitung
  - Lagerung etc.

Inspektionsablauf

- Dokumentenprüfung
- Abschlußbesprechung
  - Besprechung der festgestellten Mängel
- Bericht
  - Berichtsentwurf
  - Firmenantwort
  - Finaler Bericht → Einreichung bei der EMA

Anmeldung & Spenderauswahl

- Identifizierung des Spenders
- Spenderverwaltungssoftware (DMS, eProgesa etc.)
- Aufklärung des Spenders → Spendenablauf, mögliche Risiken, Einverständniserklärung etc.
- Auswahl des Spenders
  - Anamnese (elektronisch oder papierbasiert)
  - Gewicht
  - Blutdruck & Puls
  - Gesamtprotein
  - Hämoglobin/Hämatokrit-Wert
  - Ausschlusskriterien & Rückstellungszeiträume, etc.

NDDR und CDCS

- Systeme der PPTA → *approved* durch die US FDA

- NDDR (National Donor Deferral Registry) – seit Dezember 1993
  - Erfassung aller wiederholt reaktiven Spender (HIV, HCV, HBV)
  - Umfasst die USA und Kanada (IQPP-zertifizierte Zentren)
  - Datenbankabfrage für alle Erstspender

- CDCS (Cross Donation Check System) – seit Februar 2015
  - Erfassung aller Spender am Ende des Arbeitstages
  - Datenbankabfrage mind. für alle Neuspender und Wiederkehrer
  - Wechselspender ohne Verstoß gegen die Spendefrequenz → Aufklärung (z.B. über Gesundheitsrisiken bei zu häufiger Spende)
  - Wechselspender mit Verstoß gegen die Spendefrequenz → permanente Spendersperre

Körperliche Untersuchung des Spenders

- Frequenz
  - Initial
  - 1-mal jährlich bzw. nach einer Spendepause > 6 Monate
- Fokus
  - Anamnese
  - Untersuchung von Herz, Lunge, Nase, Augen, Ohren, Rachen, Lymphknoten, Abdomen, Reflexe etc.
  - Teilweise Urinprobe, z.B. Zucker-/Proteinwerte und/oder Drogenscreening
  - Erfassung von Tattoos, Piercings etc. (sog. Body Map)

Spende & Verarbeitung

- Spendeprozess
  - Identifikation des Spenders
  - Eindeutige Identifikation der Spende (Barcodes)
  - Aufrüsten der Maschine → Konnektion des Entnahmesets
  - Punktion → Einhalten der Desinfektionszeiten etc.
  - Handling von Spenderreaktionen, Umpunktierungen etc.
  - Handling von Verbrauchsmaterialien → Chargenwechsel, Defekte etc.

- Verarbeitung
  - Probenzug → Spendentestung (HIV, HCV, HBV: Serologie & NAT Minipool) → NAT Ergebnisse ebenfalls freigaberelevant
  - Einfrierprozess → gemäß Monographie 0853 & Validierung
  - FDA-Vorgabe: max. 2 Stunden zwischen Spendeende und Start des Einfrierprozesses

Lagerung, Freigabe & Transport

- Lagerung (Plasma und Verbrauchsmaterial)
  - Kennzeichnung → Quarantäne, freigegeben, nicht freigegeben, etc.
  - Definierte Temperaturgrenzen → (Plasma: gemäß Monographie 0853)
  - FiFo- oder FeFo-Prinzip (Verbrauchsmaterial)

- Freigabe
  - Verantwortlichkeiten
  - Definierte Freigabekriterien → Plasma: Testergebnisse (HIV, HCV, HBV: Serologie & NAT Minipool), Einfrieren & Lagerung gemäß Validierung/ Monographie 0853, Betrachtung/Meldung von Temperaturabweichungen etc.

Lagerung, Freigabe & Transport

- Transport
  - Transport-Validierung → max. Dauer, Verpackungsmaterial, etc.
  - Einhaltung der Kühlkette → definierte Temperaturgrenzen

Personal

- Organigramm → Klare Abgrenzung der Verantwortlichkeiten, adequate Anzahl an Mitarbeitern
- Schulungen & Dokumente
- Medizinische Betreuung
  - Anwesenheit des Arztes/des medizinischen Personals
  - Zertifizierung des medizinischen Personals (sog. *Physician Substitutes*)
  - Einbindung des Arztes in die Schulung des medizinischen Personals
  - Fachlicher Austausch des medizinischen Personals mit dem Arzt → Konsultation bei speziellen medizinischen Fragen, Teamsitzungen etc.

Räumlichkeiten & Ausrüstung

- Räumlichkeiten
  - Geeignet nach Art, Größe & Ausrüstung → Temperaturüberwachung, Reinigung, Vermeidung von Kontaminationen
  - Zugangskontrollen
  - Abgegrenzte Bereiche für Spenderscreening, Spende, Verarbeitung, Lagerung, etc.
- Geräte
  - Qualifizierung→ Arbeitsanweisungen, Protokolle
  - Kalibrierung→ Frequenz, anerkannter internationaler Standard
  - Wartung → Reinigung, Reparturen, vorbeugende Maßnahmen
  - Gerätebücher→ Historie (z.B. Qualifizierungen, Reperaturen, Wartung, Fehlermeldungen, Ausfälle)
  - Handling defekter Geräte → Kennzeichnung

Rückverfolgbarkeit & Look Backs

- Rückverfolgbarkeit

  Spender ↔ Spende ↔ Einfrieren ↔ Testergebnis ↔ Lagerung ↔ Fraktionierer

- Look Backs
  - Prozesse & Verantwortlichkeiten
  - Reaktive Testergebnisse
  - Post Donation Information (z.B. Tattoos/ Piercings, Mitbewohner HBV positiver Spender, Sexpartern HIV/HCV positiver Spender, IV Drogenmissbrauch, Gefängnisaufenthalt)
  - Identifizierung von Vorspenden → Betrachtungszeitraum gemäß EU-Vorgaben (mind. 4 - 6 Monate vor der letzten negativen Spende, auch bei "*NAT only*")
  - Umgang mit reaktiven Spenden & Vorspenden im Zentrum
  - Benachrichtigung des Fraktionierers und der Zentren im Einzugsgebiet

Zusammenfassung

- MRA mit den USA nimmt menschliches Blut & Plasma aus
- Alle US-Plasmazentren, die Plasma zur Fraktionierung zur Herstellung von Plasmaderivaten für den EU-Markt gewinnen, unterliegen neben der Überwachung durch die FDA auch den Inspektionen durch die EU
- Initiale Inspektion durch eine EU-Behörde vor Aufnahme des Exports in die EU → gefolgt von regelmäßigen Routineinspektionen
- Die US-Plasmazentren unterliegen ebenso wie die deutschen Zentren den EU-Regularien

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Paul-Ehrlich-Institut

Langen

Fachgebiet 1/1

- Inspektionen biomedizinische Arzneimittel -