

Herstellung von Zellprodukten: regulatorische Bedingungen

Rostock, 10.9.2004

Prof. Dr. V. Kiefel

Abteilung Transfusionsmedizin
Klinik für Innere Medizin
Universität Rostock

Gesetze und Richtlinien I

- **Richtlinie 2004/23/EC** des Europäischen Parlaments und des Rates (31.3.2004) [1]
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln [2] (**Arzneimittelgesetz**, 12. Novelle)
- **Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells** (Council of Europe Publishing) [3]
- Gesetz über die die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (**Transplantationsgesetz** – TPG) [4]

Gesetze und Richtlinien II

- Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) [5, Seite 23]
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) [6]
- Pharmazeutische Inspektions-Convention PIC: Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte [5, Seite 110] und ergänzende Leitlinien z. B. für die Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte [5, Seite 150]

Richtlinie 2004/23/EG

Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union vom 31. März 2004 zur Festlegung von **Qualitäts- und Sicherheitsstandards** für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von **menschlichen Geweben und Zellen**

Arzneimittelgesetz – Begriffsbestimmungen (§ 4): spezielle Arzneimittel zur Anwendung am Menschen

- **Somatische Zelltherapeutika**: in ihren biologischen Eigenschaften anders als durch genetische Modifikation verändert ausgenommen Blutzubereitungen: Transfusion, hämatopoetische Rekonstitution
- **Gentransfer-Arzneimittel**: genetische Modifikation von Körperzellen durch Transfer genetischen Materials¹
- **Xenogene Zelltherapeutika**: enthalten genetisch modifizierte oder in biologischen Eigenschaften veränderte tierische Körperzellen

¹nackte Nukleinsäuren, virale, nichtvirale Vektoren, rekombinante Mikroorganismen

Arzneimittelgesetz – Begriffsbestimmungen (§ 4)

- **Klinische Prüfung beim Menschen** ... jede Untersuchung beim Menschen ... Ziel ... klinische und pharmakologische **Wirkungen** von Arzneimitteln zu erforschen ... **Nebenwirkungen** festzustellen
- **Fertigarzneimittel** werden „im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe ... bestimmten Packung in den Verkehr gebracht“

Arzneimittelgesetz – Klinische Prüfung

- **Klinische Prüfungen**¹ sind vom Sponsor bei der nach Landesrecht zuständigen Ethikkommission zu beantragen
- bei Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimitteln darf mit der Prüfung erst dann beginnen werden, wenn die **zuständige Bundesoberbehörde** dem Sponsor eine schriftliche Genehmigung erteilt hat (AMG § 42 (2))

Antragsformulare für klinische Prüfungen werden z. Zt. auf der Webseite des PEI zur Stellungnahme in Fachkreisen veröffentlicht: www.pei.de

¹Hier setzt das AMG die Richtlinie 2001/20/EG ... zur Durchführung **klinischer Prüfungen** mit **Humanarzneimitteln** um

Formale Voraussetzungen für die Herstellung von Arzneimitteln, Fertigarzneimitteln

- **Herstellung von Arzneimitteln** bedarf gem. § 13 einer **Herstellungserlaubnis** der zuständigen Behörde (Bundesland)¹
Bei Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, **Gen-transfer-Arzneimitteln, Zelltherapeutika**: Erlaubnis nach Abstimmung mit der **zuständigen Bundesoberbehörde**
- Für **Fertigarzneimittel** besteht nach § 21 AMG eine **Zulassungspflicht**

¹in M/V: AMÜSt Schwerin

Herstellung von Arzneimitteln – zuständige Bundesoberbehörden

- **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**
- ... Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen ... **somatischen, xenogenen Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimitteln: Paul-Ehrlich-Institut**
- Tierarzneimittel: **Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit**

Herstellung von Arzneimitteln: zu benennendes Personal

- Pharmazeutischer Unternehmer
- Herstellungsleiter
- Prüfung der Arzneimittel unter Leitung des **Kontrolleitors**
- Vertriebsleiter
- **Stufenplanbeauftragter** sammelt, bewertet Meldungen über Arzneimittelrisiken, koordiniert notwendige Maßnahmen

Formale Qualifikationen: Herstellungsleiter, Kontrolleiter

- Approbation als Apotheker oder abgeschlossenes Studium der Humanmedizin, Vet.-medizin, Chemie, Biologie + zweijährige praktische Tätigkeit in der Herstellung/Prüfung
- Herstellung von **Gentransfer-Arzneimitteln**: mindestens zweijährige Tätigkeit auf einem medizinisch relevanten Gebiet der Gentechnik

Transplantate: dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiet der Gewebetransplantation¹

¹Zelltherapeutika werden an dieser Stelle nicht ausdrücklich benannt

Richtlinie 2004/23/EG

- **Geltung** für Gewebe und Zellen, einschließlich **hämatopoetischer Stammzellen** (periph. Blut, Nabelschnurblut, Knochenmark), **fötale Gewebe und Stammzellen**, **adulte und embryonale Stammzellen**
- **ausgenommen sind:**
 - Blut und Blutprodukte
 - menschliche Organe,
 - Gewebe, die innerhalb eines operativen Eingriffs transplantiert werden

Qualitätsmanagementsystem (Richtlinie 2004/23/EG, Guide to safety ...)

Jede Einrichtung, Gewebe und zelluläre Produkte verarbeitet, hat ein Qualitätsmanagementsystem zu etablieren. Zu erstellen sind:

- Standardarbeitsanleitungen (SOP)
- Leitlinien
- Ausbildungs- und Referenzunterlagen
- Aufzeichnungen über Spender
- Dokumentation aller Herstellungs-, Lagerungs- und Transportvorgänge
- Aufzeichnungen über den Verbleib der Produkte (Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit)

Vorgesehen sind **Inspektionen durch zuständige Behörden**

Spender (Richtlinie 2004/23/EG)

- Spende soll freiwillig und unentgeltlich sein¹
- Informationen und Daten
 - **Daten**, zu denen Dritte Zugang haben (genetische Daten) **anonymisieren**
 - sämtliche Gewebe und Zellen, die beschafft, verarbeitet, gelagert und verteilt werden, müssen vom Spender zum Empfänger und umgekehrt **zurückverfolgt** werden können (Art. 8). → Implementation eines Systems mit einheitlichen Codes
- Aufbewahrungspflicht für Dokumentation: **30 Jahre** nach der klinischen Anwendung² (Art. 8 (4))

¹Aufwandsentschädigungen sind zulässig!

²elektronische Form erlaubt

Spenderuntersuchung (Guide to safety ...)

- **Grundsatz:** unakzeptable Risiken für den Empfänger sind zu vermeiden
- **Spenderevaluation** (mit standardisierten Erhebungsbögen) soll umfassen:
 - Interview mit Familienmitglied oder einer anderen nahestehenden Person, anamnestische Ausschlußkriterien ähneln denen bei Blutspendern
 - Durchsicht und Bewertung der Krankenunterlagen
 - Körperliche Untersuchung
 - Laboruntersuchungen

Spenderuntersuchung: mikrobiologische Testung (Guide to safety ...)

- Anti-HIV 1/2
- HbsAg, Anti-HBc
- Anti-HCV
- Lues-Antikörper
- ggf. (immunsupprimierte Empfänger): Anti-CMV, -EBV, Toxoplasma-Ak

Spender (Transplantationsgesetz)

- **Anwendungsbereich:** Spende und Entnahme von menschlichen Organen, Organteilen oder Geweben
Das TPG **gilt nicht** für Blut, Knochenmark, embryonale Organe und Gewebe
- Beschränkung der Organtransplantation auf Transplantationszentren (§ 10) für Herz, Niere, Leber, Lunge, Pankreas, Darm (§ 9)
- **Organentnahme bei verstorbenen Organspendern** (§ 3–7)
- **Organentnahme bei lebenden Organspendern** (§ 4)
- Verbot des Organhandels (§ 17)

Regulatorische Bedingungen bei der Herstellung von Zellprodukten – Zusammenfassung

- Die allgemeinen Festlegungen der Richtlinie 2004/23/EG werden teilweise durch die 12. Novelle des AMG in deutsches Recht umgesetzt
Im Gegensatz zu Transplantaten gelten somatische Zelltherapeutika und Reagenzien zum Gentransfer als Arzneimittel
- Die zuständige Bundesoberbehörde in diesem Bereich ist das Paul-Ehrlich-Institut, das auch für die Genehmigung klinischer Studien in diesem Bereich zuständig ist
- In Grenzbereichen geltende Gesetze: Transplantationsgesetz, Transfusionsgesetz
- Für den Hersteller von Arzneimitteln: PharmBetrV, PIC-GMP-Leitfaden und ergänzende Leitlinien

Diese Präsentation steht auf der Webseite der Abteilung für Transfusionsmedizin

www.tmed.med.uni-rostock.de

(Link: „Veröffentlichungen/Manuskripte“) zur Verfügung.

Literatur

- [1] Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2004/l_102/l_10220040407de00480058.pdf.
- [2] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG, 12. Novelle). <http://www.pei.de/downloads/amg.pdf>.
- [3] Anonymous, Hg. Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 1. Aufl., 2003.
- [4] Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz – TPG). <http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/tpg/index.html>.
- [5] Feiden K, Hg. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. Rechtsvorschriften mit spezieller Begründung, ergänzenden internationalen Richtlinien und einer Einführung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 6. Aufl., 2003.
- [6] Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG). <http://www.pei.de/downloads/transfu.pdf>.