

# Genehmigung von autologen und gerichteten allogenen Stammzellzubereitungen aus Knochenmark, peripherem Blut bzw. Nabelschnurblut nach § 21a AMG



**Margarethe Heiden  
Helga Marie Huber**

**Paul-Ehrlich-Institut**

Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen  
GERMANY  
<http://www.pei.de>

Informationsveranstaltung PEI  
20.11.2007



## Modul 1.3 Produktinformation – Zusammenfassung Merkmale

- Bezeichnung der Stammzellzubereitung
- Darreichungsform
- Art der Anwendung
- Anwendungsgebiete
- Gegenanzeigen
- Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
- Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Inkompatibilitäten
- Verwendung für besondere Personengruppen (z.B. Säuglinge, Kleinkinder)
- Besondere Hinweise zur Anwendung (Dosierung, Überdosierung, Behandlungsdauer, Häufigkeit der Verabreichung, Notfallmaßnahmen)
- Unerwünschte Reaktionen
- Wirkungsweise, pharmakologische und toxikologische Eigenschaften
- Qualitative und quantitative Zusammensetzung
- Angaben zur Haltbarkeit
- Lager- und Transportbedingungen
- Primärbehältnis (inkl. Handhabung, Entsorgung)
- Inhaber der Genehmigung



## Modul 1.3 Produktinformation - Behältnisbeschriftung

- Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers
- Bezeichnung des Arzneimittels, z.B. „Humane (ggf. autologe) Blutstammzellen XYZ“
- Präparatenummer (Identifikationsnummer des Präparates), einschließlich der eindeutige Kennung bei Transplantaten aus mehreren Endproduktbeuteln
- Entnahmedatum: TT.MM.JJJJ2; Uhrzeit; ggf. Ende der Entnahme, Zeitzone
- Verfalldatum: TT.MM.JJJJ; Uhrzeit; Zeitzone, ggf. zusätzlich: zur sofortigen Transfusion nach Auftauen (und Waschen)
- Empfängeridentifikation
  - ☑ bei autologen Präparaten: Nur zur autologen Anwendung für: “Name, Vorname, Geb.-Datum“, ggf. Unterschrift des Empfängers, Anschrift des Transplantationszentrum (Tel.-Nr., Fax-Nr., ggf. Ansprechpartner)
  - ☑ bei allogenen, gerichteten Präparaten: Zur Anwendung für Patient „Empfängeridentifikation: Name, Vorname, Geb.-Datum“ Anschrift des Transplantationszentrum (Tel.-Nr., Fax-Nr., ggf. Ansprechpartner)



# Modul 1.3 Produktinformation - Behältnisbeschriftung

- Hinweise:
  - ☑ „Biologische Gefahr“ ( infektiös oder fehlendes Testergebnis)
  - ☑ Entsorgung nicht verwendeter Präparate
  - ☑ „Menschliche Zellen für die Transplantation, nicht bestrahlen
  - ☑ Begleitschein beachten
- AB0- und Rh-Blutgruppe (ggf. HLA-Merkmale für allogene gerichtete CBSC)
- Darreichungsform: Suspension
- Inhalt: Individuelles Packungsvolumen (... ml Suspension)
- Zusammensetzung: CD34+ und NC/Packung, Art und Menge der Stabilisatorlösung, weitere Zusätze (z.B. Kryokonservierungsmittel)
- Lagerung und Transport: +2 bis +6°C bzw. ≤ 140°C
- Gen.-Nr.: PEI.HG.00000.01.1
- Beschriftung der Kryoetiketten und des Transportbehältnisses
- Sicherstellung der Produktzuordnung zu Spender, Patient, Begleitschein



# Modul 1.5 – Risiken der Stammzellzubereitungen

## Vigilanzsystem

- Beschreibung des Verfahrens, wie in der Einrichtung auf Verdachtsfälle von Zwischenfällen und/oder unerwünschten Reaktionen reagiert wird (§ 63c AMG)
  - ☑ Dokumentation
  - ☑ Risikobeurteilung
  - ☑ Verfahren Produktrückrufe
  - ☑ Meldung



# Modul 1.5 – Risiken der Stammzellzubereitungen

## Qualitäts-Risikomanagementsystem

- Festlegung der für die gewünschte (Patient, Herstellung) konstante Produktqualität akzeptierten Abweichungen im Prozess auf Basis der Erfahrungen aus der Produktentwicklung und Herstellung (und Anwendung)
- Beschreibung, wo im Prozess mit welcher Häufigkeit Schaden welchen Ausmaßes entstehen kann
- Im Ergebnis Unterstützung von praktischen Entscheidungen auf wissenschaftlich fundierter Basis, daraus resultierende Änderungen, Verbesserungen als Teil des hinterlegten Systems
- siehe auch ICH Q8, 9 und 10



## **Modul 2 – Zusammenfassungen - Qualität**

### **Zusammenfassende Beurteilung der Qualitätsdaten (Analytisches Gutachten)**

- **Bewertung der Qualität durch den Antragsteller auf Basis der Erkenntnisse der retrospektiven Daten bzw. der Daten zur Prozessvalidierung und der Erkenntnisse aus dem Qualitätsrisikomanagement.**



# Modul 2 – Zusammenfassungen: Bezug auf zentrale Gutachten

## Einleitung

- Erläuterung, dass es sich um eine Stammzellzubereitung handelt, deren Gewinnung, Herstellung und Prüfung, ebenso wie deren Risiken und Anwendung in der Klinik bekannt und etabliert und in der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur hinreichend beschrieben sind.
- Erklärung, dass auf Basis der Ausführungen zur Beurteilung der Qualität gezeigt werden kann, dass die wesentlichen Merkmale der zur Genehmigung beantragten Stammzellzubereitung sich nicht von denen in der zentral hinterlegten Beurteilung der „Risiken“ und „Funktionalität“ der Stammzellzubereitung unterscheidet.



# Modul 2 – Zusammenfassungen Präklinik („Risiken“)

- **Präklinischer Überblick allgemein**

- Übersicht zu pharmakokinetischen Studien mit SC in Tiermodellen (homöostase, Verteilung),
- Übersicht über tierexperimentelle Studien zur Pharmakodynamik von SC
- Darstellung des toxikologischen Profils der SC
- Sicherheitsprofil von DMSO und, soweit notwendig, von anderen Bestandteilen
- Diskussion der präklinischen wissenschaftlichen Erkenntnisse



# Modul 2 – Zusammenfassungen Präklinik („Risiken“)

## ● Struktur des Gutachtens

1. Einleitung: Zusammensetzung muss alle Arten der SC-Zubereitungen umfassen, wichtig ist maximal verabreichte Menge DMSO pro Transplantat
2. Eigenschaften (Chemisch-physikalisch u. biologisch)
3. Natürliches Vorkommen
4. Verwendung in Medizin
5. Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)
6. Pharmakokinetik (Adsorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion)
7. Toxikologie (Art und Dosisabhängigkeit der tox. Effekte)
8. Zusammenfassende Risikobewertung: Im Ergebnis klare Einschätzung der Sicherheit des AM für die Anwendung in Berücksichtigung aller pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Ergebnisse
9. Relevante wissenschaftliche Literatur



# Modul 2 – Zusammenfassungen Klinik („Funktionalität“)

## ● Struktur des Gutachtens

1. Einleitung: Klinische Entwicklungsstrategie– historische Entwicklung der Stammzelltransplantation
2. Klinische Pharmakologie: Engraftment in Abhängigkeit von Dosis, Mismatch, Erkrankung und Krankheitsstadium, Begleitmedikation u.a.
3. Klinische Indikationen: ausführliche Darlegung, z.B. Hämoblastosen (AML, ALL...), solide Tumoren (mit Beispielen), Autoimmunerkrankungen, ...
4. Übersicht zur Sicherheit: Spenderauswahl und –testung, bakteriologische Sicherheit und klinischer Zustand des Empfängers, Voruntersuchungen von Blutstammzellspendern, gesetzliche Grundlagen
5. Stammzellquellen: KMSZ, PBSZ, NSBSZ
6. Herstellungs- und Prüfverfahren: Unterschiede und Einfluss auf Wirkung und Risiken, z.B. Einschätzung für DMSO - Waschen/Nicht-Waschen abhängig von der Patientengruppe



# Modul 2 – Zusammenfassungen Klinik („Funktionalität“)

## ● Struktur des Gutachtens

7. Zusätzliche Angaben: z.B. Komedikationen wie DLI, MSC

8. Zusammenfassende Risiko/Nutzen – Bewertung

- Ausführliche sachliche Risiko/Nutzen Analyse des AM in der klinischen Anwendung
- Risiken bei der Gewinnung von Stammzellen
- Risiken der Anwendung von Stammzellen, z.B. Häufigkeit und Ausmaß akuter Reaktionen besonders bei allogenen Zellen  
langfristige Auswirkungen, z.B. Induktion von Sekundär-Tumoren
- Diskussion immer für alle 3 Quellen der SZ in der autologen und allogenen Anwendung



# Modul 3 - Qualität

- **Zusammensetzung der Stammzellzubereitung**
  - ☑ Wirkstoffe
  - ☑ sonstigen Bestandteile
  - ☑ Packungsgröße/n
- **Ausgangsstoffe**
  - ☑ Spenderauswahl
  - ☑ Behältnis
  - ☑ Liste Medizinprodukte
  - ☑ Sonstige Ausgangsstoffe
- **Herstellungsverfahren**
  - ☑ **Fließschema der Herstellung**
  - ☑ Liste der verwendeten Geräte
  - ☑ Weitere Angaben zum Herstellungsverfahren
  - ☑ Liste der verwendeten Materialien (Antikörper, Lösungen, etc.)



# Modul 3 – Qualität: Fließschema autologe PBSC

Prozess	Kontrollen	Prozessdauer
Eignung zur Stammzellentnahme vor Mobilisierung <sup>4</sup>	Bestätigung der Eignung	.... Tage vor Stammzellentnahme
Tauglichkeit zur Stammzellentnahme	Bestätigung der Tauglichkeit	am Tag vor / am Tag der Stammzellentnahme
Spende	Spenderidentität	vor Punktion
Ggf. Entnahme einer Blutprobe für Infektionstestung		
Auswahl des Apheresesets und der Lösungen	Identität, Qualität des Apheresesets und der Lösungen, Geräteeinstellungen	
Desinfektion der Punktionsstelle	Einhaltung der Vorgaben zur Desinfektion	



## Modul 3 – Qualität: Fließschema autologe PBSC

Prozess	Kontrollen	Prozessdauer
Blutstammzellentnahme ggf. Predonation Sampling	Spenderidentität Spendebeginn t=0 Spendedauer:	maximal 5 h
Abschweißen des Aphereseprodukts	Dichtigkeit Volumen/Wägung	
Probenentnahme zur Bestimmung der Thrombozytenzahl des allogenen Spenders	nach Apherese nicht unter 80.000 / $\mu\text{l}$	
Probenentnahme aus dem Aphereseprodukt	Bestimmung der Zahl CD 34+ Zellen und Entscheidung für ggf. weitere Blutstammzellentnahme/n	
Etikettierung	Kennzeichnung	
ggf. Transport	- Temperatur: von ... bis ... °C - Dauer: von ... bis ... h	



# Modul 3 – Qualität: Fließschema autologe PBSC

Prozess	Kontrollen	Prozessdauer
Auswahl der Materialien	Identität Qualität	
Antikörperinkubation	Inkubationsbedingungen: - Temperatur: von ... bis ...°C - Dauer: ... min Besonderheiten: .....	
Separation	Separationsbedingungen:- Temperatur: von ... bis ...°C- Dauer: ... min ggf. Waschen: ... ml ggf. FACS-Analyse Anzahl der Läufe: ... Besonderheiten: .....	
Elution	Elutionsbedingungen:- Temperatur: von ... bis ...°C- Dauer: ... min ggf. Elutionsvolumen: ... ml Besonderheiten: .....	



# Modul 3 - Qualität

- Prüfverfahren
  - ☑ Grundsätzliche Anforderungen
  - ☑ Prüfverfahren zur Kontrolle der Ausgangsstoffe
  - ☑ Prüfverfahren zur Kontrolle der Endprodukte
  - ☑ **Qualitätsbestimmende Produkteigenschaften**
  - ☑ Prüfung von kryokonservierten Präparaten
  - ☑ Maßnahmen zur Vermeidung einer Infektionsgefährdung
- Qualität und Haltbarkeit
  - ☑ **Haltbarkeitsdaten**
  - ☑ Methodenbeschreibung
  - ☑ Zusammenfassung, Schlussfolgerungen
- Sonstige Angaben, Literatur, Referenzen



## Modul 3 – Qualität: Produkteigenschaften (allogene SC)

Prüfparameter	Spezifikation	Prüfhäufigkeit	Prüfzeitpunkt
ABO, RhD,	bestimmt/deklariert	100 %	am Spenderblut bis max. 30 d vor Spende <sup>1</sup>
irreguläre Ak	bestimmt/deklariert	100 %	dito <sup>2</sup>
HBs-Antigen	negativ	100%	dito <sup>2,5</sup>
Anti-HBc-Ak <sup>4</sup>	negativ <sup>4</sup>	100%	dito <sup>2,5</sup>
ggf. HBV-Genom	negativ	100%	dito <sup>1,5</sup>
Anti-HCV-Ak	negativ	100%	dito <sup>2,5</sup>
HCV-Genom	negativ	100%	dito <sup>1,5</sup>
Anti-HIV-1/2-Ak	negativ	100%	dito <sup>2,5</sup>
HIV-1-Genom	negativ	100%	dito <sup>1,5</sup>
Anti-T. pallidum-Ak	negativ	100%	dito <sup>2,5</sup>
Anti-CMV-IgG	bestimmt/deklariert	100 %	dito <sup>2,5</sup>
Anti-CMV-IgM	bestimmt/deklariert	100%	dito <sup>2,5</sup>



## Modul 3 – Qualität: Produkteigenschaften (allogene SC)

Prüfparameter	Spezifikation	Prüfhäufigkeit	Prüfzeitpunkt
ggf. Anti-HTLV-I/II-Ak	bestimmt/deklariert	100%	am Spenderblut bis max. 30 d vor Spende <sup>2,5</sup>
ggf. CMV-Genom	bestimmt/deklariert	100%	dito <sup>1,5</sup>
ggf. Parvovirus-B19-Genom	bestimmt/deklariert	100%	dito <sup>1,5</sup>
Volumen	bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
NC/Endproduktbeutel	gemäß Anforderung bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
NC/Transplantat	gemäß Anforderung bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
CD34+/Endproduktbeutel	gemäß Anforderung bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
CD34+/Transplantat	gemäß Anforderung bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
Sterilität	steril bzw. Antibiogramm	100 %	aus jedem Endproduktbeutel <sup>3,5</sup>



## Modul 3 – Qualität: Produkteigenschaften (allogene SC)

Prüfparameter	Spezifikation	Prüfhäufigkeit	Prüfzeitpunkt
Vitalität der NC	mindestens ... %	100 % (Präparat nicht innerhalb von 24 h nach Entnahme transfundiert)	...h nach Entnahme
		100 %	kryokonservierte Präparate: unmittelbar vor Konditionierung des Patienten
Proliferationsfähigkeit (Koloniebildung)	bestimmt	nach Festlegung	Prozessvalidierung Änderungen im Prozess
Resterythrozyten	bestimmt/deklariert	100 %	nach Herstellung
Visuelle Kontrolle	Unversehrtheit	100%	vor Abgabe oder Kryokonservierung



# Modul 3 – Qualität: Produkteigenschaften (allogene SC)

## Anmerkungen

- 1) Besonderheit von CBSC: Blutgruppen und CMV-Genom aus Nabelschnurvollblut, andere NAT-Tests aus Nabelschnurplasma, Bestimmung vor Freigabe zur Einlagerung
- 2) Besonderheit für CBSC: aus mütterlichem Blut, entnommen bei Entbindung  $\pm$  2 Tage, Bestimmung vor Freigabe zur Einlagerung
- 3) Bei steriler Portionierung nach DMSO-Zugabe genügt die Entnahme nur einer Probe für die Testung auf Sterilität
- 4) Das Transplantat kann trotz wiederholt reaktiver Anti-HBc-Ergebnisse des Spenders freigegeben werden, wenn eine zusätzliche Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-Surface-Antigen (Anti-HBs-Antikörper) eine Konzentration von  $\geq 100$  IU / L ergibt und eine Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität 12 IU / ml) ein negatives Ergebnis erbringt.
- 5) Ergebnisse bei nicht-kryokonservierten Präparaten, die erst nach Freigabe des Präparats vorliegen, werden dem Anwender unverzüglich nachgereicht



# Modul 3 - Qualität

- Prüfverfahren
  - ☑ Grundsätzliche Anforderungen
  - ☑ Prüfverfahren zur Kontrolle der Ausgangsstoffe
  - ☑ Prüfverfahren zur Kontrolle der Endprodukte
  - ☑ **Qualitätsbestimmende Produkteigenschaften**
  - ☑ Prüfung von kryokonservierten Präparaten
  - ☑ Maßnahmen zur Vermeidung einer Infektionsgefährdung
- Qualität und Haltbarkeit
  - ☑ **Haltbarkeitsdaten**
  - ☑ Methodenbeschreibung
  - ☑ Zusammenfassung, Schlussfolgerungen
- Sonstige Angaben, Literatur, Referenzen



## Modul 3 – Qualität: Haltbarkeitsdaten

- ☑ Zusammenstellung retrospektiv erhobener Präparatedaten bzw. von Daten aus der Prozessvalidierung.
- ☑ Die für die Datenerhebung verwendeten Präparate sollen entsprechend dem beantragten Herstellungsverfahren hergestellt worden sein.
- ☑ Werden alternativ verschiedene Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet, sind Daten für Präparate jedes Herstellungsverfahrens zusammenzustellen.
- ☑ Es ist eine möglichst große Anzahl von Daten der in den letzten Monaten hergestellten Präparate einzureichen. Bei sehr seltenen Verfahren sollten möglichst Daten von mindestens 12 Präparaten eingereicht werden.
- ☑ Die Prüfergebnisse sollten als Einzelwerte in Tabellen und ggf. ausgewertet in Form von Grafiken vorgelegt werden.





## **Fachgebiet 7/4: Transfusionsmedizin**

**[transfusionsmedizin@pei.de](mailto:transfusionsmedizin@pei.de)**

