



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)^a

Vom 27. September 2019

Gemäß § 2 Nummer 3 AMWHV macht das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die jeweils aktuelle Fassung des EU-GMP-Leitfadens in deutscher Sprache im Bundesanzeiger bekannt. Der EU-GMP-Leitfaden ist der Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate einschließlich seiner Anhänge, mit dem die Kommission der Europäischen Gemeinschaften die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG^b und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG^c veröffentlicht hat. Der Leitfaden (Einleitung, Teil I und II) wurde vom BMG mit der Bekanntmachung vom 27. Oktober 2006 (BAnz. S. 6887) in deutscher Sprache bekannt gemacht.

Hiermit werden folgende Änderungen des vom BMG in die deutsche Sprache übersetzten EU-GMP-Leitfadens (Anlage) gemäß § 2 Nummer 3 AMWHV bekannt gemacht:

Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMPs).

Der Leitfaden und die Anhänge in deutscher Sprache sind auch auf der Internetseite des BMG, www.bmg.bund.de, abrufbar.

Bonn, den 27. September 2019
114-41031/001

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag
Dr. Oliver Onusseit

^a Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 3 Buchstabe a des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202).

^b Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 S. 67, Ber. 2003 ABl. L 302 vom 20.11.2003, S. 40, 2014 ABl. L 239 vom 12.8.2014, S. 81), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung (EU) 2019/1243 vom 20. Juni 2019 (ABl. L 198 vom 25.7.2019, S. 241).

^c Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), aufgehoben durch Artikel 149 Absatz 1 der Änderung der Verordnung (EU) 2019/6 vom 11. Dezember 2018 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 43).



EudraLex
Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Band 4
Gute Herstellungspraxis

**Leitlinien
für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien
(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)**

Geschichte des Dokuments	
Verabschiedung durch die Europäische Kommission	22. November 2017
Datum des Inkrafttretens	Hersteller von ATMPs sollten diese Leitlinien spätestens bis 22. Mai 2018 einhalten.

Diese Leitlinien gelten speziell für ATMPs. Andere in Band 4 enthaltene Dokumente mit Anforderungen der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel gelten nur dann für ATMPs, sofern in diesen Leitlinien ausdrücklich darauf Bezug genommen wird.

**Leitlinien
vom 22. November 2017
Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien
(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)**
(Text von Bedeutung für den EWR)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Geltungsbereich
- 1.2 Allgemeine Grundsätze

2 Risikobasierter Ansatz (RBA)

- 2.1 Einleitung
- 2.2 Anwendung des risikobasierten Ansatzes durch Hersteller von ATMPs
- 2.3 Beispiele für die Anwendung des risikobasierten Ansatzes
 - 2.3.1 Der RBA im Zusammenhang mit Rohstoffen
 - 2.3.2 Der RBA in Zusammenhang mit der Prüfstrategie
 - 2.3.3 Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich ATMPs, die nicht substanziell bearbeitet werden
 - 2.3.4 Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich ATMP-Prüfpräparaten

3 Personal

- 3.1 Allgemeine Grundsätze
- 3.2 Schulung
- 3.3 Hygiene
- 3.4 Personal in Schlüsselstellungen

4 Räumlichkeiten

- 4.1 Allgemeine Grundsätze
- 4.2 Mehrprodukt-Betriebsstätte
 - 4.2.1 Räumliche Trennung
 - 4.2.2 Zeitliche Trennung
- 4.3 Produktionsbereiche
 - 4.3.1 Design und Bauart
 - 4.3.2 Aseptische Umgebung
 - 4.3.3 Überwachung der Umgebung
 - 4.3.4 Abflüsse
- 4.4 Lagerbereiche



4.5 Qualitätskontrollbereiche

4.6 Nebenbereiche

5 Ausrüstung

5.1 Allgemeine Grundsätze

5.2 Wartung, Reinigung, Reparatur

6 Dokumentation

6.1 Allgemeine Grundsätze

6.2 Spezifikationen und Anweisungen

6.3 Protokolle/Berichte

6.4 Sonstige Dokumente

6.5 Aufbewahrung der Dokumente

6.6 Daten zur Rückverfolgbarkeit

7 Ausgangs- und Rohstoffe

7.1 Allgemeine Grundsätze

7.2 Rohstoffe

7.3 Ausgangsstoffe

8 Saatgut und Zellbanksystem

9 Produktion

9.1 Allgemeine Grundsätze

9.2 Umgang mit eingehenden Materialien und Produkten

9.3 Betriebsmittel

9.3.1 Wasser

9.3.2 Medizinische Gase

9.3.3 Reindampf

9.4 Vermeidung von Kreuzkontamination in der Produktion

9.5 Aseptische Herstellung

9.5.1 Allgemeine Grundsätze

9.5.2 Validierung aseptischer Verfahren

9.5.3 Sterilisation

9.6 Weitere Arbeitsgrundsätze

9.7 Verpackung

9.8 Fertigprodukte

9.9 Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

10 Qualifizierung und Validierung

10.1 Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung

10.1.1 Allgemeine Grundsätze

10.1.2 Schritte des Qualifizierungsverfahrens

10.2 Reinigungsvalidierung

10.3 Prozessvalidierung

10.4 Validierung der Prüfmethoden

10.5 Validierung der Transportbedingungen

11 Sachkundige Person und Chargenfreigabe

11.1 Allgemeine Grundsätze

11.2 Sachkundige Person

11.3 Chargenfreigabe

11.3.1 Chargenfreigabeprozess

11.3.2 Chargenfreigabe vor Erhalt der Ergebnisse der Qualitätskontrollen

11.3.3 Chargenfreigabeprozess bei dezentraler Herstellung

11.4 Umgang mit ungeplanten Abweichungen

11.5 Verabreichung von außerhalb der Spezifikationen liegenden Produkten



12 Qualitätskontrolle

- 12.1 Allgemeine Grundsätze
- 12.2 Probenahme
 - 12.2.1 Allgemeine Grundsätze
 - 12.2.2 Rückstellmuster
- 12.3 Testung
- 12.4 Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

13 Ausgelagerte Tätigkeiten

- 13.1 Allgemeine Grundsätze
- 13.2 Verpflichtungen des Auftraggebers
- 13.3 Verpflichtungen des Auftragnehmers

14 Qualitätsmängel und Produktrückrufe

- 14.1 Qualitätsmängel
- 14.2 Produktrückrufe und andere risikomindernde Maßnahmen

15 Maßnahmen der Umgebungskontrolle für ATMPs, die genetisch veränderte Organismen (GMO) enthalten oder aus solchen bestehen

16 Rekonstitution von Produkten nach Chargenfreigabe

- 16.1 Rekonstitutionstätigkeiten
- 16.2 Verpflichtungen des ATMP-Herstellers in Zusammenhang mit Rekonstitutionstätigkeiten

17 Automatisierte Produktion von ATMPs

- 17.1 Allgemeine Grundsätze
- 17.2 Automatisierte Ausrüstung
- 17.3 Personal
- 17.4 Räumlichkeiten
- 17.5 Produktion und Prozessvalidierung
- 17.6 Sachkundige Person und Chargenzertifizierung

Glossar

1 Einleitung

1.1 Geltungsbereich

1.10 Die Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) ist für alle Arzneimittel, für die eine Arzneimittelzulassung erteilt wurde, zwingend erforderlich. Ebenso muss die Herstellung von Prüfpräparaten mit der Guten Herstellungspraxis übereinstimmen. Arzneimittel für neuartige Therapien, die Patienten gemäß Artikel 3 Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG¹ verabreicht werden (sogenannte „Krankenhausaussnahme“), müssen nach Qualitätsstandards hergestellt werden, die denen der Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien mit einer Arzneimittelzulassung gleichwertig sind.

1.11 Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007² beauftragt die Kommission, Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) zu erstellen. Artikel 63 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014³ erteilt der Kommission außerdem die Befugnis, ausführliche Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate zu erlassen und zu veröffentlichen.

1.12 Diese Leitlinien arbeiten die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis heraus, die bei der Herstellung von ATMPs, für die eine Arzneimittelzulassung erteilt wurde, sowie von ATMPs, die in klinischen Prüfungen verwendet werden, angewendet werden sollten. Diese Leitlinien gelten nicht für Arzneimittel, die keine ATMPs sind. Dahingegen gelten die ausführlichen Leitlinien, auf die im zweiten Absatz von Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG⁴ und in Artikel 63 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Bezug genommen wird, nicht für ATMPs, es sei denn, in diesen Leitlinien wird ausdrücklich darauf verwiesen.

1.13 In diesen Leitlinien sind unter dem Begriff „ATMP“ sowohl Arzneimittel für neuartige Therapien zu verstehen, für die eine Arzneimittelzulassung erteilt wurde, als auch Arzneimittel für neuartige Therapien, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet werden (Arzneimittel für neuartige Therapien als Prüfpräparate). Sofern

¹ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).

² Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121).

³ Verordnung (EG) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1).

⁴ Die Leitlinien wurden in EudraLex Band 4 (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en) veröffentlicht.



spezifische Bestimmungen nur auf Arzneimittel für neuartige Therapien zutreffen, für die eine Arzneimittelzulassung erteilt wurde, wird der Begriff „zugelassene ATMPs“ verwendet. Sofern spezifische Bestimmungen nur auf Arzneimittel für neuartige Therapien als Prüfpräparate zutreffen, wird der Begriff „ATMP-Prüfpräparate“ verwendet.

1.14 Keine Bestimmung dieser Leitlinien (einschließlich der Bestimmungen zum risikobasierten Ansatz) darf als Abweichung von den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung betrachtet werden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass an den in den Unterlagen zum Prüfpräparat aufgeführten Verfahren und Informationen nichtsignifikante Änderungen ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörden vorgenommen werden können.⁵ In diesem Dokument ist der Begriff „Genehmigung der klinischen Prüfung“ so zu verstehen, dass er auch nichtsignifikante Änderungen umfasst, die an den Unterlagen zum Prüfpräparat vorgenommen wurden.

1.15 Zweck dieser Leitlinien ist es nicht, der Entwicklung neuer Technologiekonzepte Einschränkungen aufzuerlegen. In diesem Dokument werden die standardmäßigen Anforderungen beschrieben, jedoch können Hersteller alternative Ansätze implementieren, wenn nachgewiesen wird, dass der alternative Ansatz geeignet ist, das gleiche Ergebnis zu erzielen. Alle vorgenommenen Anpassungen müssen mit dem Erfordernis vereinbar sein, die Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Rückverfolgbarkeit des Produkts sicherzustellen. Des Weiteren wird betont, dass die Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung eingehalten werden sollten.

Rolle des Zulassungsinhabers/Sponsors

1.16 Die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis durch den Hersteller erfordert die Zusammenarbeit zwischen dem Hersteller und dem Zulassungsinhaber (bzw. im Fall von ATMP-Prüfpräparaten zwischen dem Hersteller und dem Sponsor).

1.17 Der Hersteller sollte die durch den Sponsor/Zulassungsinhaber bereitgestellten Spezifikationen und Anweisungen einhalten. Es liegt in der Verantwortung des Sponsors/Zulassungsinhabers, sicherzustellen, dass die dem Hersteller übermittelten Spezifikationen und Anweisungen mit den Bestimmungen der Genehmigung der klinischen Prüfung/Arzneimittelzulassung übereinstimmen. Diesbezügliche Änderungen sollten unverzüglich angezeigt werden.

1.18 Es ist wichtig, dass die Zulassungsinhaber/Sponsoren dem Hersteller umgehend sämtliche Informationen, die für den Herstellungsprozess von Bedeutung sind, sowie sämtliche Informationen, die Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben können, mitteilen (z. B. die Historie der Zelllinie). Die übermittelten Informationen sollten vollständig sein.

1.19 Im Gegenzug sollten die Hersteller dem Zulassungsinhaber/Sponsor sämtliche Informationen übermitteln, die im Rahmen der Herstellungstätigkeiten erlangt werden und die für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels von Bedeutung sind.

1.20 Die Verpflichtungen des Zulassungsinhabers/Sponsors und des Herstellers sowie ihre gegenseitigen Verpflichtungen sollten schriftlich festgelegt werden. Bei Prüfpräparaten sollte die Vereinbarung zwischen dem Sponsor und dem Hersteller insbesondere den Austausch von Inspektionsberichten und von Informationen über Qualitätsprobleme vorsehen.

1.2 Allgemeine Grundsätze

1.21 Qualität spielt im Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von ATMPs eine wesentliche Rolle. Der Hersteller des ATMP hat dafür zu sorgen, dass geeignete Maßnahmen getroffen werden, um die Qualität des Produkts sicherzustellen (das sogenannte „Pharmazeutische Qualitätssystem“).

Pharmazeutisches Qualitätssystem

1.22 „Pharmazeutisches Qualitätssystem“ bedeutet die Gesamtheit aller Maßnahmen, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen.

1.23 Die Größe und die Vielschichtigkeit der Aktivitäten einer Firma sollten berücksichtigt werden, wenn ein Pharmazeutisches Qualitätssystem geplant wird. Die Geschäftsleitung sollte aktiv mit einbezogen werden, um die Effektivität des Pharmazeutischen Qualitätssystems sicherzustellen. Während einige Aspekte firmenweit gültig sein können, wird die Funktionsfähigkeit des Pharmazeutischen Qualitätssystems normalerweise in der Betriebsstätte nachgewiesen.

1.24 Die Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis (GMP) ist ein wesentlicher Bestandteil des Pharmazeutischen Qualitätssystems. Insbesondere sollte durch das Pharmazeutische Qualitätssystem sichergestellt werden, dass:

- (i) das Personal entsprechend geschult ist und die Verantwortlichkeiten eindeutig zugewiesen sind;
- (ii) die Räumlichkeiten und Ausrüstung für den vorgesehenen Zweck geeignet sind und angemessen instand gehalten werden;
- (iii) ein geeignetes Dokumentationssystem vorhanden ist, durch das sichergestellt wird, dass angemessene Spezifikationen für Materialien, Zwischenprodukte, Bulkware und das Fertigprodukt festgelegt werden, der Produktionsprozess eindeutig verstanden wird und entsprechende Protokolle geführt werden;
- (iv) der Herstellungsprozess geeignet ist, eine gleichbleibende Produktion (der jeweiligen Entwicklungsphase angemessen), die Qualität des Produkts und dessen Übereinstimmung mit den jeweiligen Spezifikationen sicherzustellen;
- (v) ein Qualitätskontrollsystem vorhanden ist, das betrieblich unabhängig von der Herstellung ist;

⁵ Verordnung (EU) Nr. 536/2014.



- (vi) Vereinbarungen getroffen sind für eine prospektive Beurteilung geplanter Änderungen und ihre Genehmigung vor der Einführung, unter Beachtung behördlicher Anforderungen (d. h. Änderungsverfahren bei zugelassenen ATMPs oder Genehmigungsverfahren für eine wesentliche Änderung einer klinischen Prüfung bei ATMP-Prüfpräparaten), sowie für die Auswertung der eingeführten Änderungen;
- (vii) Qualitätsmängel und Prozessabweichungen schnellstmöglich ermittelt, die Ursachen untersucht und entsprechende Korrektur- und/oder Vorbeugemaßnahmen getroffen werden; und
- (viii) geeignete Systeme implementiert werden, um die Rückverfolgbarkeit der ATMPs und ihrer Ausgangs- und kritischen Rohstoffe sicherzustellen.

1.25 Die kontinuierliche Überprüfung der Effektivität des Qualitätssicherungssystems ist wichtig. Die Ergebnisse von Parametern, die als Qualitätsmerkmale oder als kritisch identifiziert wurden, sollten daraufhin geprüft werden, ob ein Trend vorliegt, und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Der Hersteller sollte im Rahmen des Pharmazeutischen Qualitätssystems Selbstinspektionen durchführen, um die Umsetzung und Beachtung der Guten Herstellungspraxis zu überwachen und erforderliche Korrektur- bzw. Vorbeugungsmaßnahmen vorzuschlagen. Über diese Selbstinspektionen sollten Aufzeichnungen angefertigt und die Korrekturmaßnahmen im Anschluss getroffen werden.

1.26 Für zugelassene ATMPs sollten jährlich Qualitätsüberprüfungen durchgeführt werden, um die Geeignetheit und Beständigkeit der gegenwärtigen Prozesse zu verifizieren, eventuelle Trends hervorzuheben und Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte bzw. Abläufe zu identifizieren. Der Umfang der Qualitätsüberprüfungen sollte durch die Menge der hergestellten Produkte und dadurch bestimmt werden, ob am Herstellungsprozess Änderungen vorgenommen wurden (d. h., die Qualitätsüberprüfung muss bei großen Stückzahlen/Produktmengen ausführlicher sein als bei geringen Stückzahlen/Produktmengen; außerdem sollte, wenn während des laufenden Jahres Änderungen am Herstellungsprozess vorgenommen wurden, die Qualitätsüberprüfung ausführlicher sein als wenn keine Änderungen vorgenommen wurden). Qualitätsüberprüfungen können, wenn dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist, nach Produkttyp gruppiert werden.

1.27 Der Hersteller und – wenn es sich um eine andere juristische Person handelt – der Zulassungsinhaber sollte(n) die Ergebnisse der Überprüfung evaluieren und beurteilen, ob Korrektur- bzw. Vorbeugemaßnahmen erforderlich sind.

2 Risikobasierter Ansatz (RBA)

2.1 Einleitung

2.10 ATMPs sind komplexe Produkte und die mit ihnen verbundenen Risiken können sich je nach Produktart, Beschaffenheit/Eigenschaften der Ausgangsstoffe und Komplexität des Herstellungsprozesses unterscheiden. Zudem wird anerkannt, dass das Fertigprodukt aufgrund der Verwendung von biologischen Materialien und/oder komplexer Schritte des Bearbeitungsverfahrens (z. B. Kultivierung von Zellen, Bearbeitungsverfahren, die die Funktion der Zellen ändern, etc.) einen gewissen Grad an Variabilität aufweisen kann. Darüber hinaus stellen die Herstellung und Prüfung autologer ATMPs (und allogener Produkte für eine gerichtete Anwendung) spezifische Herausforderungen dar und die zur Sicherstellung eines hohen Qualitätsstandards implementierten Strategien müssen an die Bedingungen des Herstellungsprozesses, begrenzte Chargengrößen und die inhärente Variabilität der Ausgangsstoffe angepasst werden.

2.11 ATMPs stehen an vorderster Stelle wissenschaftlicher Innovation. Die rasanten technologischen Veränderungen auf diesem Gebiet wirken sich auch auf die Herstellungsprozesse aus. So entstehen beispielsweise neue Herstellungsmodelle zur Bewältigung der besonderen Herausforderungen von ATMPs (z. B. dezentrale Herstellung autologer Produkte). Außerdem werden ATMPs oft im Universitäts- oder Krankenhausbereich entwickelt, die nach anderen als den für die Herstellung konventioneller Arzneimittel normalerweise geforderten Qualitätssystemen arbeiten.

2.12 Daraus folgt, dass bei der Festlegung der für ATMPs geltenden Anforderungen der Guten Herstellungspraxis ein gewisses Maß an Flexibilität berücksichtigt werden muss, damit der Hersteller des ATMP diejenigen Maßnahmen implementieren kann, die mit Blick auf bestimmte Merkmale des Herstellungsprozesses und des Produkts am besten geeignet sind. Dies gilt insbesondere für ATMP-Prüfpräparate und hier vor allem in den frühen Phasen der klinischen Prüfungen (Phase I und Phase I/II) aufgrund der oft unvollständigen Kenntnis des Produkts (z. B. dessen Wirksamkeit) und der sich weiterentwickelnden Abläufe (zwecks Anpassung des Herstellungsprozesses an das zunehmende Wissen über das Produkt).

2.2 Anwendung des risikobasierten Ansatzes durch Hersteller von ATMPs

2.13 Der risikobasierte Ansatz („RBA“) ist auf alle Arten von ATMPs anwendbar. Er gilt für alle Anwendungsbereiche gleichermaßen. Die Eigenschaften der ATMPs hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit sowie die Einhaltung der guten Herstellungspraxis sollten für alle ATMPs sichergestellt werden, unabhängig davon, ob diese im Krankenhaus-, Universitäts- oder industriellen Bereich entwickelt werden.

2.14 Die Hersteller sind für die Qualität der von ihnen produzierten ATMPs verantwortlich. Der risikobasierte Ansatz erlaubt es dem Hersteller, entsprechend den spezifischen Risiken des Produkts und des Herstellungsprozesses die organisatorischen, technischen und strukturellen Maßnahmen zu entwickeln, die zum Einsatz kommen, um die Gute Herstellungspraxis einzuhalten und so für Qualität zu sorgen. Der risikobasierte Ansatz bietet Flexibilität, bedeutet aber auch, dass der Hersteller dafür verantwortlich ist, die Kontroll-/Vorbeugungsmaßnahmen zu treffen, die im Hinblick auf die spezifischen Risiken des Produkts und des Herstellungsprozesses erforderlich sind.



2.15 Die mit einem ATMP verbundenen Qualitätsrisiken hängen stark von den biologischen Eigenschaften und der Herkunft der Zellen/Gewebe, den biologischen Eigenschaften der Vektoren (z. B. Replikationsfähigkeit oder reverse Transkription) und Transgene, der Menge und den Eigenschaften des exprimierten Proteins (für Gentherapeutika), den Eigenschaften anderer nicht-zellulärer Komponenten (Rohstoffe, Matrizen) und dem Herstellungsprozess ab.

2.16 Bei der Identifizierung der in jedem einzelnen Fall am besten geeigneten Kontroll-/Vorbeugungsmaßnahmen sollte der Hersteller des ATMP alle potenziellen Risiken in Betracht ziehen, die mit dem Produkt oder dem Herstellungsprozess verbunden sind. Grundlage hierfür sind alle verfügbaren Informationen, einschließlich einer Beurteilung der potenziellen Auswirkungen auf das Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Produkts sowie anderer verbundener Risiken für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt. Wenn neue Informationen verfügbar werden, die sich auf die Risiken auswirken können, sollte eine Bewertung vorgenommen werden, ob die Kontrollstrategie (die Gesamtheit der angewandten Kontroll- und Vorbeugungsmaßnahmen) weiterhin geeignet ist.

2.17 Die Bewertung der Risiken und der Effektivität der Kontroll-/Vorbeugungsmaßnahmen sollte auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und den bis dahin gewonnenen Erfahrungen basieren. Letztendlich steht diese Bewertung in direktem Zusammenhang mit dem Schutz der Patienten.

2.18 Der Grad des Aufwandes und der Dokumentation sollte in einem angemessenen Verhältnis zum Grad des Risikos stehen. Es ist nicht immer angemessen und erforderlich, einen formellen Risikomanagementprozess (unter Nutzung anerkannter Instrumente und/oder interner Verfahren, z. B. Standardarbeitsanweisungen) zu verwenden. Die Verwendung eines informellen Risikomanagementprozesses (mit empirischen Instrumenten und/oder internen Verfahren) kann ebenfalls als zulässig betrachtet werden.

2.19 Die Anwendung eines risikobasierten Ansatzes kann die Einhaltung der einschlägigen regulatorischen Anforderungen erleichtern, entbindet den Hersteller jedoch nicht von seiner Pflicht, diese zu erfüllen und zu zeigen, dass er zu einem angemessenen Umgang mit den Risiken des Produkts/Herstellungsprozesses in der Lage ist. Auch die entsprechende Kommunikation mit den Behörden wird dadurch nicht ersetzt.

ATMP-Prüfpräparate

2.20 Die Anwendung der Guten Herstellungspraxis auf ATMP-Prüfpräparate bezweckt den Schutz der Probanden der klinischen Prüfung. Außerdem ist es für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung wichtig, dass diese, insbesondere durch Sicherstellung der Beständigkeit des Produkts, nicht durch eine unzulängliche Herstellung beeinträchtigt werden, und dass Änderungen am Produkt im Laufe von dessen Entwicklung entsprechend dokumentiert werden.

2.21 Es ist wichtig, sicherzustellen, dass die in den frühen Phasen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten in den nachfolgenden Phasen der Entwicklung verwendet werden können. Daher sollte für die Herstellung von ATMP-Prüfpräparaten ein funktionsfähiges Qualitätssystem vorhanden sein.

2.22 Die Qualität und Sicherheit des Produkts müssen von den ersten Entwicklungsphasen an sichergestellt werden. Es wird jedoch anerkannt, dass die Produktkenntnis schrittweise zunimmt und dass sich der Grad der Bemühungen bei der Planung und Einführung der Qualitätssicherungsstrategie schrittweise erhöht. Daher wird davon ausgegangen, dass die Herstellungsverfahren und Kontrollmethoden in den späteren Phasen der klinischen Prüfung detaillierter und präziser werden.

2.23 Während die Verantwortung für die Anwendung des risikobasierten Ansatzes beim Hersteller liegt, wird empfohlen, im Zusammenhang mit der Implementierung des risikobasierten Ansatzes für ATMP-Prüfpräparate und insbesondere im Hinblick auf die frühen Phasen der klinischen Prüfungen den Rat der zuständigen Behörden einzuholen. Die Anwendung des risikobasierten Ansatzes sollte mit den Bestimmungen der Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen. Die Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen im Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung sollte, soweit erforderlich, die Qualitätsstrategie des Herstellers bei Anwendung des risikobasierten Ansatzes erklären.

2.24 Hinsichtlich Aspekten, die von der Genehmigung der klinischen Prüfung nicht ausdrücklich geregelt werden, obliegt es dem Hersteller, die Gründe für den implementierten Ansatz zu dokumentieren und zu begründen, dass die Gesamtheit der angewandten Maßnahmen geeignet ist, die Qualität des Produkts sicherzustellen. Diesbezüglich wird erneut darauf hingewiesen, dass alternative Ansätze zu den in diesen Leitlinien erläuterten Anforderungen nur dann zulässig sind, wenn sie geeignet sind, das gleiche Ergebnis zu erzielen.

Zugelassene ATMPs

2.25 Bei zugelassenen ATMPs sollte die Anwendung des risikobasierten Ansatzes mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung übereinstimmen. Bei der Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen im Antrag auf Arzneimittelzulassung (oder, falls zutreffend, bei Einreichung einer Änderungsanzeige) können die spezifischen Eigenschaften des Produkts/Herstellungsprozesses berücksichtigt werden, um die Anpassung/Abweichung von den standardmäßigen Anforderungen zu begründen. Somit sollte die Strategie für den Umgang mit bestimmten Einschränkungen, die gegebenenfalls im Zusammenhang mit dem Herstellungsprozess, einschließlich Kontrollen der Roh- und Ausgangsstoffe, den Produktionsanlagen und der Herstellungsausrüstung, den Prüfungen und Akzeptanzkriterien, der Prozessvalidierung, den Freigabespezifikationen oder den Stabilitätsdaten bestehen, als Teil der Arzneimittelzulassung vereinbart werden.



2.26 Hinsichtlich Aspekten, die von der Arzneimittelzulassung nicht ausdrücklich geregelt werden, obliegt es dem Hersteller, bei Anwendung des risikobasierten Ansatzes die Gründe für den implementierten Ansatz zu dokumentieren und zu begründen, dass die Gesamtheit der angewandten Maßnahmen geeignet ist, die Qualität des Produkts sicherzustellen. Diesbezüglich wird erneut darauf hingewiesen, dass alternative Ansätze zu den in diesen Leitlinien erläuterten Anforderungen nur dann zulässig sind, wenn sie geeignet sind, das gleiche Ergebnis zu erzielen.

2.3 Beispiele für die Anwendung des risikobasierten Ansatzes

2.27 Dieser Abschnitt enthält eine nicht abschließende Aufzählung von Beispielen, die der Veranschaulichung einiger Möglichkeiten und Einschränkungen des risikobasierten Ansatzes dienen.

2.3.1 Der RBA im Zusammenhang mit Rohstoffen

2.28 Die Anwendung des risikobasierten Ansatzes bei der Bestimmung der Strategie zur Sicherstellung der Qualität der Rohstoffe wird in Abschnitt 7.2 erläutert.

2.29 Die Anwendung des risikobasierten Ansatzes erfordert vom Hersteller gute Kenntnisse der Bedeutung der Rohstoffe im Herstellungsprozess und insbesondere derjenigen Eigenschaften der Rohstoffe, die im Herstellungsprozess und für die endgültige Qualität des Produkts von zentraler Bedeutung sind.

2.30 Darüber hinaus ist es wichtig, den Risikograd der Rohstoffe zu berücksichtigen, aufgrund der spezifischen Eigenschaften der Rohstoffe (z. B. Wachstumsfaktoren im Vergleich zu Basismedien, Kulturmedien mit Zytokinen im Vergleich zu Kulturmedien ohne Zytokine, Rohstoffe tierischen Ursprungs im Vergleich zu autologem Plasma etc.) oder aufgrund der Verwendung der Rohstoffe im Herstellungsprozess (höheres Risiko, wenn die Rohstoffe mit den Ausgangsstoffen in Kontakt kommen).

2.31 Letztlich muss beurteilt werden, ob die Kontrollstrategie (z. B. Lieferantenqualifizierung, Ausführung geeigneter Funktionsprüfungen etc.) ausreichend ist, um die Risiken zu eliminieren oder sie auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren.

2.3.2 Der RBA in Zusammenhang mit der Prüfstrategie

2.32 Es wird anerkannt, dass es in einigen Fällen nicht möglich sein kann, die Freigabeproofungen für den Wirkstoff oder das Fertigprodukt durchzuführen, z. B. aufgrund technischer Ursachen (z. B. kann es unmöglich sein, die Freigabeproofungen an den kombinierten Bestandteilen bestimmter kombinierter Produkte durchzuführen), zeitlicher Einschränkungen (wenn das Produkt sofort nach Abschluss der Herstellung verabreicht werden muss) oder wenn sich die verfügbare Produktmenge auf die klinische Dosis beschränkt.

2.33 In diesen Fällen sollte eine geeignete Kontrollstrategie entwickelt werden. Beispielsweise können folgende Optionen in Betracht gezogen werden:

2.34 Prüfung der wichtigsten Zwischenprodukte (anstelle des Fertigprodukts) oder Inprozesskontrollen (anstelle von Chargenfreigabeproofungen), wenn die Relevanz der Ergebnisse dieser Prüfungen für die kritischen Qualitätsmerkmale des Fertigprodukts gezeigt werden kann.

2.35 Echtzeitprüfung im Falle von Materialien/Produkten mit kurzer Haltbarkeitsdauer.

2.36 Verstärktes Verlassen auf die Prozessvalidierung. Wenn die Möglichkeiten der Freigabekontrollen durch Knappheit der Materialien oder sehr kurze Haltbarkeitsdauer eingeschränkt werden, sollten diese Einschränkungen durch eine verstärkte Prozessvalidierung kompensiert werden (z. B. können zusätzliche Assays, wie z. B. Wirksamkeitsprüfungen oder Proliferationsassays, nach der Chargenfreigabe durchgeführt werden, als unterstützende Daten für die Prozessvalidierung). Für ATMP-Prüfpräparate kann auch Folgendes relevant sein: Obgleich die Prozessvalidierung für Prüfpräparate nicht erwartet wird (siehe Abschnitt 10.3), kann sie wichtig sein, wenn routinemäßige Inprozess- oder Freigabeproofungen nur eingeschränkt oder gar nicht möglich sind.

2.37 Es wird betont, dass die Strategie für die Freigabeproofung in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung durchgeführt werden sollte.

2.38 Außerdem können folgende Beispiele in Betracht gezogen werden:

2.39 Die Anwendung der Prüfung auf Sterilität auf das Fertigprodukt in Übereinstimmung mit dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. Abschnitt 2.6.1) kann aufgrund der Knappheit der verfügbaren Materialien nicht in jedem Fall möglich sein, oder es kann unmöglich sein, aufgrund der kurzen Haltbarkeitsdauer oder medizinischer Notwendigkeit auf das Endergebnis der Prüfung zu warten, bevor das Produkt freigegeben wird. In diesen Fällen muss die Strategie in Bezug auf die Sicherheit der Sterilität angepasst werden. Beispielsweise kann die Verwendung alternativer Methoden für vorläufige Ergebnisse in Kombination mit Sterilitätsprüfungen von Medien oder Zwischenprodukten zu späteren (relevanten) Zeitpunkten in Betracht gezogen werden.

2.40 Auch der Einsatz validierter alternativer mikrobiologischer Schnellmethoden kann in Betracht gezogen werden. Beispielsweise kann der alleinige Rückgriff auf alternative mikrobiologische Methoden gemäß Ph. Eur. Abschnitt 2.6.27 zulässig sein, wenn dies mit Blick auf die spezifischen Merkmale des Produkts und die verbundenen Risiken gerechtfertigt ist, vorausgesetzt, die Eignung der Methode für das jeweilige Produkt wurde nachgewiesen.

2.41 Falls die Ergebnisse der Sterilitätsprüfung des Produkts bei Freigabe nicht verfügbar sind, sollten geeignete Maßnahmen zur Risikominderung, einschließlich Benachrichtigung des behandelnden Arztes, getroffen werden (siehe Abschnitt 11.3.2).



2.42 Da Zellsuspensionen keine klaren Lösungen sind, ist es zulässig, die Prüfung auf Partikel durch eine Prüfung des Aussehens (z. B. Farbe) zu ersetzen, vorausgesetzt, dass alternative Maßnahmen getroffen werden, wie die Begrenzung der Partikel von Materialien (z. B. Filtration von Rohstofflösungen) und der Ausrüstung, die während der Herstellung verwendet wird, oder die Verifizierung der Eignung des Herstellungsprozesses zur Produktion partikelarmer Produkte mit simulierten Proben (ohne Zellen).

2.43 Es kann gerechtfertigt sein, bei Produkten mit kürzerer Haltbarkeitsdauer auf das fortlaufende Stabilitätsprogramm zu verzichten.

2.3.3 Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich ATMPs, die nicht substanziiell bearbeitet werden

2.44 Herstellungsprozesse von ATMPs, die keine substanziielle Bearbeitung der Zellen/Gewebe umfassen, sind normalerweise mit geringeren Risiken verbunden als die Herstellung von ATMPs mit komplexer substanziieller Bearbeitung. Daraus kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass Prozesse, die nicht als „substanziielle Bearbeitung“ eingestuft werden, frei von Risiken sind, insbesondere, wenn die Verarbeitung der Zellen mit einem langen Kontakt der Zellen/Gewebe zur Umgebung verbunden ist. Daher sollte eine Analyse der Risiken des spezifischen Herstellungsprozesses durchgeführt werden, um die Maßnahmen zu ermitteln, die zur Sicherstellung der Qualität des Produkts notwendig sind.

2.45 Um den Verwaltungsaufwand zu reduzieren, können bei der Anwendung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis auf ATMPs, deren Herstellungsprozess keine substanziielle Bearbeitung umfasst, gleichwertige Standards berücksichtigt werden, die von Herstellern von ATMPs in Übereinstimmung mit anderen gesetzlichen Regelungen angewendet werden. Beispielsweise müssen die Räumlichkeiten und Ausrüstung, die für die Verarbeitung von Zellen/Geweben für Transplantationszwecke in Übereinstimmung mit Standards, die als mit den in diesen Leitlinien⁶ festgelegten Standards vergleichbar betrachtet werden können, ordnungsgemäß validiert wurden, nicht erneut validiert werden (für die gleiche Art von Herstellungsvorgang).

2.46 Jedoch gibt es bestimmte Elemente der Guten Herstellungspraxis, die die Sicherstellung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der ATMPs bezwecken, die in anderen rechtlichen Regelwerken nicht ausdrücklich erwähnt werden, und die daher den Anforderungen in diesen Leitlinien entsprechen sollten, auch wenn der Herstellungsprozess keine substanziielle Bearbeitung umfasst. Insbesondere sollten die Anforderungen an die Produktcharakterisierung (durch Festlegung geeigneter Spezifikationen), Prozessvalidierung (die Anforderungen an ATMP-Prüfpräparate sind in Abschnitt 10.3 beschrieben), Qualitätskontrollen (in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung) und Zertifizierung durch die sachkundige Person eingehalten werden.

2.47 ATMPs, die innerhalb ein und desselben chirurgischen Eingriffs hergestellt und angewendet werden, sind nicht von der ATMP-Verordnung ausgenommen (was die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis somit einschließt).

2.3.4 Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich ATMP-Prüfpräparaten

2.48 Obgleich im Falle von ATMP-Prüfpräparaten zusätzliche Anpassungen bei der Anwendung der Guten Herstellungspraxis gerechtfertigt sein können, wird betont, dass die Qualität, Sicherheit und Rückverfolgbarkeit des Produkts auch im Rahmen von klinischen Prüfungen sichergestellt werden sollten.

2.49 Nachfolgend werden Beispiele für mögliche zusätzliche Anpassungen genannt, die im Falle von ATMP-Prüfpräparaten zulässig sein können:

2.50 Obgleich ATMP-Prüfpräparate in einer Einrichtung hergestellt werden sollten, die den Anforderungen an die Luftqualität gemäß den Anforderungen in den Abschnitten 4.3.2 und 9.5 entspricht, kann es im Fall von ATMP-Prüfpräparaten in sehr frühen Phasen/in Prüfungen zum Nachweis des Wirkprinzips ausnahmsweise möglich sein, das Produkt in einem offenen System in einem kritischen Bereich der Reinheitsklasse A mit einem Bereich der Reinheitsklasse C als Hintergrund herzustellen, wenn die folgenden Bedingungen (kumulativ) erfüllt sind:

- (i) Es wurde eine Risikobewertung durchgeführt und nachgewiesen, dass die implementierten Kontrollmaßnahmen geeignet sind, um die Herstellung des Produkts von geeigneter Qualität sicherzustellen. Darüber hinaus sollte die Kontrollstrategie in den Unterlagen zum Prüfpräparat beschrieben werden.
- (ii) Das Produkt dient zur Behandlung eines lebensbedrohlichen Zustands und es bestehen keine therapeutischen Alternativen.
- (iii) Die jeweils zuständigen Behörden stimmen zu (Zustimmung sowohl der Assessoren der klinischen Prüfung als auch der Inspektoren der Herstellungsstätte).

2.51 In den frühen Phasen der klinischen Forschung (Phasen I und I/II der klinischen Prüfung), in denen die Herstellungsaktivität sehr gering ist, sollten die Kalibrierung, Wartung, Inspektion oder Prüfung von Einrichtungen und Ausrüstung in geeigneten Intervallen durchgeführt werden. Dies kann auf einer Risikoanalyse basieren. Die Eignung jedweder Ausrüstung für den Gebrauch sollte vor deren Verwendung nachgewiesen werden.

2.52 Das Ausmaß an Formalitäten und der Detailgrad der Dokumentation kann an die Entwicklungsphase angepasst werden. Die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit sollten jedoch vollständig implementiert werden.

⁶ Beispielsweise wird die Validierung von Räumlichkeiten/Ausrüstung, die zur Verarbeitung von Zellen/Geweben innerhalb ein und desselben chirurgischen Eingriffs verwendet werden, wie von der Richtlinie 2004/23 gemäß Artikel 2 Absatz 2 ausgenommen, oder die für Forschungszwecke verwendet werden, nicht als mit den in diesen Leitlinien festgelegten Standards vergleichbar betrachtet. Daher ist es vor Herstellung von ATMPs in solchen Räumlichkeiten erforderlich, dass die Räumlichkeiten und Ausrüstung in Übereinstimmung mit diesen Leitlinien validiert wurden.



2.53 Während der frühen Phasen der klinischen Entwicklung (Phasen I und I/II der klinischen Prüfung) können die Spezifikationen auf weiter gefassten Akzeptanzkriterien basieren, die das bestehende Wissen über die Risiken berücksichtigen und von der für die Genehmigung der klinischen Prüfung zuständigen Behörde genehmigt wurden.

2.54 Mögliche Anpassungen hinsichtlich der Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung, Reinigungsvalidierung, Prozessvalidierung und Validierung der analytischen Methoden werden in Abschnitt 10 beschrieben.

3 Personal

3.1 Allgemeine Grundsätze

3.10 Der Hersteller des ATMP sollte über Personal in ausreichender Anzahl und mit angemessenen Qualifikationen und praktischen Erfahrungen verfügen, die für die beabsichtigten Tätigkeiten relevant sind.

3.11 Sämtliche an der Herstellung oder Prüfung eines ATMP beteiligten Personen sollten über ein klares Verständnis ihrer Aufgaben und Verantwortlichkeiten verfügen, einschließlich der für die zugewiesenen Aufgaben entsprechenden Produktkenntnisse.

3.2 Schulung

3.12 Alle Mitarbeiter sollten in den für sie zutreffenden und für ihre Aufgaben relevanten Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis zu Beginn ihrer Tätigkeit und fortlaufend geschult werden.

3.13 Es sollten geeignete (und regelmäßige) Schulungen zu den für die Herstellung, Prüfung und Rückverfolgbarkeit des Produkts spezifischen Anforderungen durchgeführt werden.

3.14 Personal, das in reinen Bereichen arbeitet, sollte eine spezielle Schulung zur aseptischen Herstellung, einschließlich grundlegender Aspekte der Mikrobiologie, erhalten.

3.15 Vor der Mitarbeit an routinemäßigen aseptischen Herstellungsvorgängen sollte das Personal an einer erfolgreichen Prozesssimulation teilnehmen (siehe Abschnitt 9.5.2). Außerdem sind Schulungen zu den Bekleidungsanforderungen gemäß Abschnitt 3.3 erforderlich. Die Kompetenzen des Personals, das in Bereichen der Reinheitsklassen A/B arbeitet, hinsichtlich der Einhaltung der Bekleidungsanforderungen sollten mindestens jährlich neu bewertet werden.

3.16 Die mikrobiologische Kontrolle von Personal, das in Bereichen der Reinheitsklassen A/B arbeitet, sollte nach kritischen Arbeitsgängen und beim Verlassen der Bereiche der Reinheitsklassen A/B durchgeführt werden. Ein System des Ausschlusses von Personal sollte auf der Grundlage der Ergebnisse des Kontrollprogramms sowie anderer relevanter Parameter erstellt werden. Nach Ausschluss ist eine erneute Schulung/Qualifizierung erforderlich, bevor der Mitarbeiter wieder in aseptischen Herstellungstätigkeiten eingebunden werden kann. Es wird empfohlen, dass die erneute Schulung/Qualifizierung die Teilnahme an einer erfolgreichen Prozesssimulation umfasst.

3.17 Darüber hinaus sollten geeignete Schulungen durchgeführt werden, um die Übertragung von ansteckenden Krankheiten von biologischen Roh- und Ausgangsstoffen auf die Mitarbeiter und umgekehrt zu verhindern. Personal, das mit genetisch veränderten Organismen („GVOs“) arbeitet, muss zusätzlich geschult werden, um Risiken der Kreuzkontamination und potenzielle Auswirkungen auf die Umwelt zu verhindern.

3.18 Auch das Reinigungs- und Wartungspersonal sollte den ausgeführten Aufgaben entsprechend geschult werden, insbesondere zu Maßnahmen zur Vermeidung von Risiken für das Produkt, die Umwelt und die Gesundheit.

3.19 Die Schulungen können vor Ort durchgeführt werden. Die Effizienz der Schulungen sollte regelmäßig bewertet werden. Es sollten Aufzeichnungen über die Schulungen aufbewahrt werden.

3.3 Hygiene

3.20 Ein hoher Standard an persönlicher Hygiene und Sauberkeit ist unerlässlich. Es sollten Hygieneprogramme etabliert sein.

3.21 Essen, Trinken, Kaugummikauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen oder Medikamenten für den persönlichen Gebrauch sollten im Produktions- und Lagerbereich verboten sein.

3.22 Der direkte Kontakt zwischen den Händen eines Mitarbeiters und dem offenen Produkt sollte ebenso vermieden werden wie der direkte Kontakt mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit den Produkten in Berührung kommt.

3.23 Jede Person, die die Herstellungsbereiche betritt, sollte saubere, für die von ihr vorgenommenen Herstellungsaktivitäten geeignete Kleidung tragen, die im Bedarfsfall gewechselt wird. Zusätzliche, den jeweils auszuführenden Arbeiten angepasste, Schutzkleidung (wie z. B. Kopf-, Gesichts-, Hand- und/oder Armbedeckungen) sollte, wenn nötig getragen werden.

3.24 Die Kleidung und deren Qualität müssen dem Herstellungsprozess und der Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs angepasst sein. Sie ist so zu tragen, dass der Mitarbeiter und das Produkt vor Kontamination geschützt sind.

3.25 Nachfolgend wird die in den einzelnen reinen Bereichen erforderliche Kleidung beschrieben:

- Reinheitsklasse D: Haar und gegebenenfalls Bart bzw. Schnurrbart sollten bedeckt sein. Es sollten allgemein übliche Schutzkleidung und geeignete Schuhe oder Überschuhe getragen werden. Geeignete Maßnahmen sollten ergriffen werden, um jegliche Kontamination von außerhalb des reinen Bereichs zu vermeiden.
- Reinheitsklasse C: Haar und gegebenenfalls Bart bzw. Schnurrbart sollten bedeckt sein. Es sollten ein- oder zweiteiliger Anzug mit geschlossenem Bund an den Handgelenken und hohem Kragen sowie geeignete Schuhe oder Überschuhe getragen werden. Die Kleidungsstücke sollten nahezu keine Fasern oder Partikel abgeben.



– Reinheitsklasse A/B: Eine sterile Kopfbedeckung sollte Haar und gegebenenfalls Bart bzw. Schnurrbart vollständig abdecken. Sie sollte in den Kragen des Anzugs gesteckt werden. Eine sterile Gesichtsmaske und sterile Augenabdeckungen⁷ sollten getragen werden, um eine Abgabe von Tröpfchen und Partikeln zu verhindern. Es sollten geeignete sterilisierte, nicht gepuderte Gummi- oder Plastikhandschuhe und sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk getragen werden. Die Hosenbeine sollten in das Schuhwerk und die Ärmel in die Handschuhe gesteckt werden. Die Schutzkleidung sollte nahezu keine Fasern oder Partikel abgeben und vom Körper abgegebene Partikel zurückhalten.

3.26 Straßenkleidung sollte nicht in Umkleieräume gebracht werden, die zu Räumen der Reinheitsklassen B und C führen. Jedem Mitarbeiter in einem Bereich der Reinheitsklasse A/B sollte für jedes Betreten des reinen Bereichs saubere (sterilisierte) Schutzkleidung (einschließlich Gesichtsmasken und Augenabdeckung⁷) zur Verfügung gestellt werden. Die Notwendigkeit, den reinen Bereich für einen anderen Herstellungsschritt/eine andere Charge zu verlassen und erneut zu betreten, sollte durch das Risiko der Aktivität bestimmt werden. Handschuhe sollten während der Arbeit regelmäßig desinfiziert werden. Beim Verlassen eines reinen Bereichs sollte eine visuelle Prüfung der Unversehrtheit der Kleidung durchgeführt werden.

3.27 Reinraumkleidung sollte so gereinigt und gehandhabt werden, dass sie keine zusätzlichen Verunreinigungen aufnimmt, die später wieder abgegeben werden können. Wird in einem Containment-Bereich gearbeitet, sollte die Schutzkleidung vor dem Verlassen des Containment-Bereichs abgelegt werden.

3.28 Armbanduhren, Make-up und Schmuck sollten in reinen Bereichen nicht getragen werden.

3.29 Wo das Risiko einer Kreuzkontamination minimiert werden muss, sollten Einschränkungen der Bewegungsfreiheit des Personals angewendet werden. Grundsätzlich sollte das Personal (oder andere Personen) nicht direkt aus Bereichen, in denen es dem Kontakt mit lebenden Mikroorganismen, genetisch veränderten Organismen, Toxinen oder Tieren ausgesetzt ist, in Bereiche herübergehen, wo mit anderen Produkten, inaktivierten Produkten oder anderen Organismen gearbeitet wird. Lässt sich ein solcher Übergang nicht vermeiden, sollten geeignete Kontrollmaßnahmen (unter Berücksichtigung des Risikos) angewendet werden. Wenn sich eine Person von einem Reinraum mit höherer Reinheitsklasse in einen Reinraum mit niedrigerer Reinheitsklasse oder umgekehrt bewegt, sollten geeignete Desinfektionsmaßnahmen angewendet werden. Die für die jeweilige Reinheitsklasse geltenden Anforderungen an die Bekleidung sollten beachtet werden.

3.30 Tätigkeiten in reinen Bereichen, besonders wenn aseptische Arbeitsvorgänge im Gange sind, sollten auf ein Minimum reduziert werden. Die übermäßige Abgabe von Partikeln und Organismen durch übertrieben starke Aktivität sollte vermieden werden.

3.31 In reinen Bereichen sollte nur die unbedingt nötige Zahl von Personen anwesend sein. Inspektionen und Kontrollen sollten so weit wie möglich von außen erfolgen.

3.32 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, die sicherstellen, dass der Gesundheitszustand des Personals, der für die Qualität des ATMP relevant sein könnte, gemeldet wird, und dass an der Herstellung von ATMPs niemand beteiligt ist, der an einer ansteckenden Krankheit leidet, welche sich negativ auf die Qualität des Produkts auswirken könnte, oder der offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen aufweist.

3.33 Die Gesundheitskontrollen des Personals sollten im Verhältnis zu den Risiken stehen. Wo es im Hinblick auf die spezifischen Risiken des Produkts erforderlich ist, sollten die bei der Produktion, Wartung, Prüfung und internen Kontrolle sowie Tierpflege beschäftigten Personen geimpft werden. Gegebenenfalls müssen zum Schutz des Personals entsprechend der bekannten Risiken des Produkts und der bei dessen Herstellung verwendeten Materialien weitere Maßnahmen getroffen werden.

3.4 Personal in Schlüsselstellungen

3.34 Aufgrund ihrer zentralen Rolle im Qualitätssystem sollten der Leiter der Herstellung, der Leiter der Qualitätskontrolle und die sachkundige Person (Qualified Person, „QP“) von der Geschäftsführung bestimmt werden. Im Falle von ATMPs, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, sollte auch der Beauftragte für die Biologische Sicherheit von der Geschäftsführung ernannt werden.

3.35 Die Rollen und Verantwortlichkeiten des Personals in Schlüsselstellungen sollten klar definiert und innerhalb der Organisation kommuniziert werden.

3.36 Der Leiter der Herstellung hat die Verantwortung, mindestens sicherzustellen, dass die Herstellung gemäß den relevanten Spezifikationen/Anweisungen erfolgt und dass Qualifizierung und Wartung der für die Herstellungsvorgänge verwendeten Räumlichkeiten und Ausrüstung sowie die notwendigen Validierungen durchgeführt werden. Die Verantwortlichkeiten des Leiters der Qualitätskontrolle sind in Abschnitt 12.1 und die Verantwortlichkeiten der sachkundigen Person in Abschnitt 11.2 aufgeführt.

3.37 Außerdem kann, abhängig von der Größe und Organisationsstruktur der Firma, eine eigenständige Organisationseinheit mit Verantwortung für die Qualitätssicherung eingerichtet werden. In diesem Fall werden die Verantwortlichkeiten des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle gemeinsam mit der für die Qualitätssicherung verantwortlichen Person getragen.

⁷ Augenabdeckungen sind nicht erforderlich, wenn ihre Verwendung das Personal bei der Ausführung der zugewiesenen Aufgabe (z. B. Visualisierung durch das Mikroskop) beeinträchtigt.



3.38 Der Leiter der Herstellung, der Leiter der Qualitätskontrolle und – wo zutreffend – die für die Qualitätssicherung verantwortliche Person tragen gemeinsam einige Verantwortlichkeiten der Gestaltung und Umsetzung des Pharmazeutischen Qualitätssystems, insbesondere hinsichtlich Schulungen, Dokumentationspflichten, Prozessvalidierung, Validierung der Transportbedingungen und des Rekonstitutionsprozesses (falls zutreffend), Kontrolle der Herstellungsumgebung, Kontrolle der ausgelagerten Tätigkeiten und Qualitätsuntersuchungen.

3.39 Obgleich die Aufgaben der Mitarbeiter in Schlüsselstellungen an Personen mit geeigneter Qualifikation delegiert werden können, sollten zwischen den Verantwortungsbereichen des Personals in Schlüsselstellungen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen.

3.40 Die Rolle des Leiters der Qualitätskontrolle und der sachkundigen Person kann von ein und derselben Person erfüllt werden. Die sachkundige Person kann auch Leiter der Herstellung sein. Der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle dürfen jedoch nicht ein- und dieselbe Person sein. In kleinen Organisationen mit mehrfach qualifizierten Teams, die sowohl zu Qualitätskontrolle als auch Herstellung geschult sind, ist es zulässig, dass ein und dieselbe Person in Bezug auf verschiedene Chargen für beide Rollen (Herstellung und Qualitätskontrolle) verantwortlich ist. Bei jeder einzelnen Charge muss die Verantwortung für die Herstellung und die Qualitätskontrolle jedoch von zwei verschiedenen Personen getragen werden. Daher ist es besonders wichtig, dass die Unabhängigkeit der bei ein und derselben Charge vorgenommenen Qualitätskontrollaktivitäten von den Herstellungsaktivitäten durch geeignete, schriftlich fixierte Verfahren klar festgelegt wird.

4 Räumlichkeiten

4.1 Allgemeine Grundsätze

4.10 Die Räumlichkeiten müssen für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Insbesondere sollten sie so gestaltet sein, dass die Möglichkeit der Fremdkontamination, der Kreuzkontamination, das Risiko von Fehlern und ganz allgemein jeder die Qualität des Produktes beeinträchtigende Effekt minimiert werden.

4.11 Es ist wichtig, dass folgende allgemeine Grundsätze implementiert werden:

- (i) Die Räumlichkeiten sollten sauber gehalten (und gegebenenfalls desinfiziert) werden.
- (ii) Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instand gehalten werden, sodass sichergestellt ist, dass Reparatur- und Wartungsarbeiten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen.
- (iii) Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sollten für die ausgeführten Aktivitäten geeignet sein und weder die ATMPs noch das Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.
- (iv) Es sollten geeignete Maßnahmen für die Überwachung wichtiger Umgebungsbedingungen getroffen werden.
- (v) Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.
- (vi) Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um den Zutritt Unbefugter zu verhindern. Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden. Lässt sich eine solche Passage nicht vermeiden, sollten geeignete Kontrollmaßnahmen angewendet werden.
- (vii) Die Herstellung technischer Gifte, wie Pestizide und Herbizide, sollte in Räumlichkeiten, die zur Herstellung von ATMPs genutzt werden, nicht erlaubt sein.

4.12 Für die Produktion von ATMPs sollten die Räumlichkeiten qualifiziert sein (siehe Abschnitt 10.1).

4.2 Mehrprodukt-Betriebsstätte

4.13 Die Herstellung von ATMPs in Mehrprodukt-Betriebsstätten ist zulässig, wenn geeignete, mit dem Risiko in Einklang stehende Maßnahmen zur Risikominimierung implementiert werden, um Verwechslungen und Kreuzkontamination zu verhindern. Weitere Erläuterungen finden sich in Abschnitt 9.4.

4.14 Wenn die Herstellungsstätte neben ATMPs noch weitere Arzneimittel herstellt, muss die Herstellung der ATMPs, basierend auf einer Risikobewertung, gegebenenfalls in einem fest zugeordneten Bereich der Einrichtung erfolgen.

4.15 Für die Herstellung von ATMPs, die ein durch operative und/oder technische Maßnahmen nicht ausreichend kontrollierbares Risiko darstellen, sollten abgetrennte Produktionsbereiche verwendet werden. Sind keine separaten Produktionsbereiche vorhanden, sollte ein gründliches Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit validierter Wirksamkeit stattfinden, bevor eine weitere Herstellung im selben Bereich durchgeführt werden kann (zeitliche Trennung).

4.16 Bei Herstellungsaktivitäten unter Verwendung infektiöser viraler Vektoren (z. B. onkolytischer Viren) sollten besondere Vorkehrungen getroffen werden: Diese Aktivitäten sollten in einem abgetrennten Bereich stattfinden.

Gleichzeitige Herstellung verschiedener Chargen/Produkte

4.17 Herstellungsaktivitäten, die verschiedene Ausgangsstoffe und/oder Fertigprodukte betreffen, sollten entweder räumlich oder zeitlich getrennt werden.

4.2.1 Räumliche Trennung:

4.18 Die gleichzeitige Herstellung von zwei verschiedenen ATMPs/Chargen im selben Bereich ist nicht zulässig. Jedoch können geschlossene Systeme folgendermaßen genutzt werden, um die Aktivitäten voneinander zu trennen:



4.19

- a) Die Verwendung von mehr als einem geschlossenen Isolator (oder anderer geschlossener Systeme) im selben Raum zur selben Zeit ist zulässig, vorausgesetzt, es werden geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen, um die Kreuzkontamination oder Vermischung von Materialien zu verhindern, einschließlich der getrennten Abführung der Abluft aus den Isolatoren und der regelmäßigen Überprüfung der Unversehrtheit des Isolators.

4.20 Werden zwei Isolatoren zur Verarbeitung verschiedener viraler Vektoren innerhalb ein und desselben Raums verwendet, sollte die Luft zu 100 % aus dem Raum und der Einrichtung abgeführt werden (d. h. keine Rezirkulation). In anderen Fällen kann eine Filterung der Luft zulässig sein. Im Falle der gleichzeitigen Herstellung viraler Vektoren ist es außerdem erforderlich, für eine geschlossene, separate und unidirektionale Behandlung der Abfälle zu sorgen.

4.21

- b) Die Verwendung von mehr als einer Biosicherheitswerkbank in ein und demselben Raum ist nur zulässig, wenn effektive technische und organisatorische Maßnahmen zur Trennung der Aktivitäten implementiert werden (z. B. streng definierter Material- und Personalfluss, keine Überkreuzungen des Flusses bei der Verwendung von Ausrüstung in demselben Raum etc.). Es wird betont, dass die gleichzeitige Verwendung von mehr als einer Biosicherheitswerkbank zusätzliche Risiken birgt. Daher sollte gezeigt werden, dass die implementierten Maßnahmen effektiv zur Vermeidung von Risiken für die Produktqualität und von Vermischungen beitragen.

4.22

- c) Es ist zulässig, eine Herstellungsaktivität in einem Reinraum auszuführen, in dem sich ein Inkubator befindet, der für eine andere Charge/ein anderes Produkt verwendet wird, wenn die Abführung der Abluft aus dem Inkubator getrennt erfolgt. Auf die Vermeidung von Verwechslungen ist besonders zu achten.

4.23

- d) Die gleichzeitige Inkubation/Lagerung verschiedener Chargen innerhalb ein und desselben Inkubators ist nur zulässig, wenn diese physisch getrennt sind (z. B. verschiedene Zellkulturen in verschlossenen Gefäßen). Wenn eine gleichzeitige Inkubation/Lagerung verschiedener Chargen wie oben beschrieben stattfindet, sollte der Hersteller die möglichen Risiken bewerten und geeignete Maßnahmen implementieren, um Vermischungen von Materialien zu verhindern.

4.24 Die gleichzeitige Inkubation/Lagerung von replikationsfähigen Vektoren/darauf basierenden Produkten oder von infiziertem Material/darauf basierenden Produkten zusammen mit anderen Materialien/Produkten ist jedoch nicht zulässig.

4.25

- e) Aufgrund ihres geringeren Risikoprofils kann die gleichzeitige Produktion nichtviraler Vektoren in getrennten Laminar-Flow-Hauben, die sich in ein und demselben Raum befinden, zulässig sein, wenn geeignete Maßnahmen implementiert werden, um Verwechslungen zu verhindern.

4.2.2 Zeitliche Trennung:

4.26 Die gesamte Herstellungseinrichtung oder ein in sich geschlossener Produktionsbereich kann der Herstellung eines bestimmten Produkts auf Kampagnenbasis fest zugeordnet sein, gefolgt von einem Reinigungsprozess mit validierter Wirksamkeit (siehe Abschnitt 10.2).

4.3 Produktionsbereiche

4.3.1 Design und Bauart

4.27 Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten so auszugestalten, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den erforderlichen Reinheitsklassen. Ebenso sollten die Arbeitsumgebung sowie Ausrüstung und Materialien so angeordnet sein, dass die Gefahr einer Verwechslung unterschiedlicher Produkte oder ihrer Bestandteile minimiert, Kreuzkontamination vermieden und die Gefahr der Auslassung oder falschen Anwendung eines Produktions- oder Kontrollschritts verringert werden.

4.28 Die Anordnung der Räumlichkeiten sollte die Trennung der Flüsse nicht steriler und gebrauchter Materialien/Ausrüstung von denen sterilisierter Materialien/Ausrüstung erlauben. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Umgang mit nicht sterilen und gebrauchten Materialien/Ausrüstung zeitlich getrennt erfolgen und geeignete Reinigungsmaßnahmen angewendet werden.

4.29 Produktionsbereiche sollten wirkungsvoll belüftet sein, mit Belüftungssystemen (einschließlich Temperatur- und, falls nötig, Luftfeuchtigkeits- und Filterkontrollsystemen), die den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sind.

4.30 Lüftungsanlagen sollten so konzipiert, konstruiert und gewartet werden, dass die Gefahr einer Kreuzkontamination zwischen verschiedenen Bereichen der Herstellungstätte verhindert wird. Es können spezielle Anlagen für spezielle Bereiche notwendig sein. Abhängig von den spezifischen Risiken des Produkts sollte die Anwendung von Außenluft-Systemen in Betracht gezogen werden.

4.31 In reinen Bereichen sollten alle exponierten Oberflächen glatt, undurchlässig und ohne Risse sein, um eine Abgabe oder Ansammlung von Partikeln oder Mikroorganismen möglichst gering zu halten und die wiederholte Anwendung von Reinigungs- und gegebenenfalls Desinfektionsmitteln zu ermöglichen.



4.32 Um die Ansammlung von Staub zu vermindern und das Reinigen zu erleichtern, sollten keine unzugänglichen Nischen und möglichst wenig vorstehende Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsgegenstände vorhanden sein. Türen sollten so konstruiert sein, dass für die Reinigung unzugängliche Stellen vermieden werden. Schiebetüren sind aus diesem Grund unerwünscht.

4.33 Eingezogene Decken sollten versiegelt sein, um Verunreinigungen aus dem darüberliegenden Raum zu verhindern.

4.34 Rohre und Leitungen sollten so verlegt sein, dass keine schwer zu reinigenden Nischen, unversiegelten Öffnungen und Oberflächen entstehen.

4.35 Der Zugang zu reinen Bereichen/Containment-Bereichen sollte über eine Schleuse mit gegenseitig verriegelbaren Türen erfolgen, oder es sollten geeignete Kontrollmaßnahmen angewendet werden, um sicherzustellen, dass beide Türen nicht gleichzeitig geöffnet werden. Die letzte Zone der Schleuse sollte im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse aufweisen wie der anschließende Bereich.

4.36 Umkleideräume sollten als Schleusen ausgelegt sein und so genutzt werden, dass die einzelnen Umkleidevorgänge voneinander getrennt erfolgen und auf diese Weise die Kontamination der Schutzkleidung mit Mikroorganismen und Partikeln möglichst gering ist. Sie sollten von gefilterter Luft wirksam durchströmt werden. Zuweilen sind separate Umkleideräume zum Betreten und Verlassen der reinen Bereiche wünschenswert. Handwaschbecken sollten im Allgemeinen nur im ersten Teil der Umkleideräume vorhanden sein.

4.3.2 Aseptische Umgebung

4.37 Die Räumlichkeiten sollten für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein und ausreichend kontrolliert werden, um eine aseptische Umgebung zu gewährleisten. Die zur Sicherstellung aseptischer Umgebungsbedingungen implementierten Maßnahmen sollten bezüglich aller spezifischen Risiken des Produkts und des Herstellungsprozesses geeignet sein. Besondere Aufmerksamkeit ist geboten, wenn das Fertigprodukt nicht mehr im Endbehältnis sterilisiert wird.

Reine Bereiche

4.38 Ein kritischer reiner Bereich ist ein Bereich, in dem das Produkt Umgebungsbedingungen ausgesetzt ist und der so ausgelegt sein muss, dass aseptische Bedingungen sichergestellt sind. Die Luft in dem direkt an den kritischen reinen Bereich angrenzenden Bereich (Umgebung des reinen Bereichs) sollte ebenfalls ausreichend kontrolliert werden. Die Belüftung der reinen Bereiche sollte über Filter angemessener Wirksamkeit erfolgen. Die angemessene Klassifizierung der Luft sollte mit Blick auf die spezifischen Risiken unter Berücksichtigung der Art des Produkts und des Herstellungsprozesses bestimmt werden, insbesondere, wenn die Verarbeitung in einem offenen oder geschlossenen System stattfindet (siehe Abschnitt 9.5.1).

4.39 Die Klassifizierung der Reinräume/Reinluftanlagen sollte in Übereinstimmung mit der Norm ISO 14644-1 erfolgen. Für die Klassifizierung sollten Luftpartikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ gemessen werden. Die Messung sollte im Ruhezustand und im Betriebszustand erfolgen. Nachfolgend ist die maximal erlaubte Zahl von Partikeln in der Umgebungsluft für jede Reinheitsklasse aufgeführt:

Reinheitsklasse:	Maximal erlaubte Zahl von Partikeln $\geq 0,5 \mu\text{m}$		
	Ruhezustand (pro m^3)	Betriebszustand (pro m^3)	Klassifizierung nach ISO (Ruhezustand/Betriebszustand)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Nicht festgelegt	8

4.40 Im Rahmen der Qualifizierung der Reinräume sollte die mikrobiologische Belastung des Reinraums im Betriebszustand gemessen werden. Nachfolgend sind die empfohlenen Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination für jede Reinheitsklasse aufgeführt:

Klasse:	Luftprobe KBE/ m^3	Sedimentationsplatten (Durchm. 90 mm) KBE/4 Stunden*	Kontaktplatten (Durchm. 55 mm) KBE/Platte
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Einzelne Sedimentationsplatten können weniger als vier Stunden exponiert werden. Werden Sedimentationsplatten weniger als vier Stunden exponiert, sollten die Grenzwerte dennoch verwendet werden. Die Sedimentationsplatten sollten für die Dauer der kritischen Arbeitsgänge exponiert und gegebenenfalls nach vier Stunden ausgewechselt werden.

** Es wird darauf hingewiesen, dass das erwartete Ergebnis für die Reinheitsklasse A 0 gefundene KBE beträgt. Bei Funden von 1 KBE oder höher sollte eine Untersuchung durchgeführt werden.

4.41 Die Verwendung von Behältnissen und/oder Materialien, die leicht Partikel abgeben können, sollte in reinen Bereichen minimiert werden.



4.42 Die ausreichende Reinigung/Betriebshygiene in reinen Bereichen, einschließlich der Entfernung von Reinigungs-/Desinfektionsmittelrückständen, ist außerordentlich wichtig. Begasung kann nützlich sein, um eine mikrobiologische Kontamination an unzugänglichen Stellen zu verringern. Wenn Desinfektionsmittel verwendet werden, sollte deren Wirksamkeit überprüft werden. Es ist außerdem ratsam, mehrere Typen zu verwenden, um die Entwicklung resistenter Stämme zu verhindern und eine Dekontaminationsaktivität von größerer Bandbreite zu erreichen. In reinen Bereichen der Reinheitsklassen A und B verwendete Desinfektionsmittel, Detergenzien und Reinigungsmaterialien sollten steril sein.

4.3.3 Überwachung der Umgebung

4.43 Programme zur Umgebungsüberwachung sind ein wichtiges Instrument zur Bewertung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle und Ermittlung spezifischer Gefahren für die Reinheit der Produkte. Das Programm zur Umgebungsüberwachung sollte die folgenden Parameter umfassen: Kontamination durch nicht lebensfähige/lebensfähige Partikel, Luftdruckunterschiede und – wenn eine entsprechende Kontrolle für den Prozess erforderlich ist – Temperatur und relative Feuchte. Die Ergebnisse sollten auf Trends überprüft werden.

4.44 Die Überwachungspunkte sollten ausgehend von den Risiken (z. B. Orte mit dem höchsten Kontaminationsrisiko) und den bei der Qualifizierung der Räumlichkeiten erhaltenen Ergebnissen festgelegt werden.

4.45 Die Anzahl der Proben, der Umfang, die Häufigkeit der Überwachung sowie die Warn- und Aktionslimits sollten im Hinblick auf die Risiken und die gesamte Kontrollstrategie der Herstellungsstätte geeignet sein. Die Probenahme-methoden sollten kein Kontaminationsrisiko für die Herstellungsvorgänge darstellen.

Überwachung nicht lebensfähiger Partikel

4.46 Es sollten Systeme zur Überwachung von Partikeln in der Umgebungsluft eingerichtet werden, um Daten für die Bewertung potenzieller Kontaminationsrisiken zu erhalten und eine aseptische Umgebung im Reinraum sicherzustellen. Die Umgebungsüberwachung wird auch für Isolatoren und Biosicherheitswerkbänke erwartet.

4.47 Der Grad der Umgebungskontrolle auf nicht lebensfähige Partikel und die Auswahl des Überwachungssystems sollten an die spezifischen Risiken des Produkts und des Herstellungsprozesses (z. B. lebende Organismen) angepasst sein. Die Häufigkeit, das Probenahmenvolumen bzw. die Probenahmedauer, die Warnlimits und die Korrekturmaßnahmen sollten von Fall zu Fall und unter Berücksichtigung der Risiken festgelegt werden. Das Probevolumen muss nicht notwendigerweise das gleiche sein wie im Falle der Klassifizierung des Reinraums.

4.48 Es sollten geeignete Warn- und Aktionslimits definiert werden. Um potenzielle Veränderungen zu identifizieren, die negative Auswirkungen auf den Prozess haben können, sollten die Warnlimits für die Reinheitsklassen B bis D unter den Aktionslimits liegen und auf der Leistung des Bereichs basieren.

4.49 Durch das Überwachungssystem sollte sichergestellt werden, dass, wenn Warnlimits überschritten werden, das Vorkommnis rasch identifiziert wird (z. B. Alarmeinstellungen). Werden Aktionslimits überschritten, sollten geeignete Korrekturmaßnahmen getroffen werden. Diese sollten dokumentiert werden.

4.50 Nachfolgend sind die empfohlenen Aktionslimits aufgeführt:

Klasse:	Empfohlene Obergrenzen für Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Empfohlene Obergrenzen für Partikel $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Festlegung der Obergrenze basierend auf der Risikobewertung	3 520 000	Festlegung der Obergrenze basierend auf der Risikobewertung	29 000

* Aufgrund von Einschränkungen der Überwachungsgeräte wurde ein Wert von 20 beibehalten. Auch sollten häufige, dauerhafte Wiederfindungsraten unter diesem Wert eine Untersuchung auslösen.

4.51 Klasse A-Bereiche sollten während der gesamten Dauer kritischer Fertigung einschließlich des Einrüstens der Anlage überwacht werden, außer in hinreichend begründeten Ausnahmefällen (z. B. wenn im Prozessverlauf Verunreinigungen den Partikelzähler beschädigen könnten oder eine Gefährdung darstellen, z. B. durch lebende pathogene Organismen). In solchen Fällen sollte die Überwachung während der Anlageneinrüstung durchgeführt werden (d. h., bevor das Produkt der Gefahr ausgesetzt ist). Die Überwachung sollte ebenfalls während simulierter Abläufe durchgeführt werden.

4.52 Klasse B-Bereiche sollten während kritischer Arbeitsschritte überwacht werden, wobei die Überwachung nicht während der gesamten Dauer kritischer Fertigung erfolgen muss. Der Klasse B-Bereich sollte so häufig und mit angemessenem Probevolumen überwacht werden, dass Änderungen im Level der Kontamination identifiziert werden können.

4.53 Die Überwachungsstrategie für die Reinraumklassen C und D sollte mit Blick auf die Risiken und insbesondere die Art der durchgeführten Tätigkeiten festgelegt werden.



4.54 Finden keine kritischen Arbeitsschritte statt (d. h. im Ruhezustand), sollten in geeigneten Abständen Proben entnommen werden. Das Heiz-, Lüftungs- und Klimatisierungssystem (HVAC-System) sollte im Ruhezustand nicht angehalten werden, da dies die Notwendigkeit einer Requalifizierung auslösen könnte. Im Fall einer Unterbrechung sollte eine Risikobewertung durchgeführt werden, um unter Berücksichtigung der in den betroffenen Bereichen ausgeführten Tätigkeiten gegebenenfalls erforderliche Maßnahmen zu bestimmen (z. B. zusätzliche Überwachung).

4.55 Obgleich in Bereichen der Klassen A und B die Überwachung der Zahl der Partikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ für Qualifizierungszwecke nicht erforderlich ist, muss sie im Rahmen der Routineüberwachung durchgeführt werden, da sie ein wichtiges Nachweisinstrument für die frühzeitige Aufdeckung von Fehlern ist. Während eine gelegentliche Anzeige von gezählten Partikeln $\geq 5,0 \mu\text{m}$ fehlerhaft sein kann, ist eine aufeinander folgende oder regelmäßige niedrige Zählrate ein Anzeichen einer möglichen Kontamination und sollte untersucht werden. Solche Ereignisse könnten z. B. frühzeitig Fehler im HVAC-System oder bei der Abfüllausrüstung anzeigen oder können Anzeichen eines mangelhaften Vorgehens bei der Maschineneinrüstung oder im Routinebetrieb darstellen.

Überwachung lebensfähiger Partikel

4.56 Überprüfungen des reinen Bereichs auf die Anwesenheit spezifischer Mikroorganismen (z. B. Hefen, Schimmelpilze etc.) sollten je nach Bedarf durchgeführt werden. Die Überwachung auf lebensfähige Partikel wird auch für Isolatoren und Biosicherheitswerkbänke erwartet.

4.57 Wo aseptische Arbeitsgänge ausgeführt werden, sollten häufige Kontrollen, beispielsweise unter Verwendung von Sedimentationsplatten, und Entnahmen von volumetrischen Luft- und Oberflächenproben durchgeführt werden (z. B. Wischtests und Kontaktplatten). Mikrobiologische Schnelltests sollten in Betracht gezogen werden und können nach Validierung der Räumlichkeiten angewendet werden.

4.58 Eine kontinuierliche Überwachung ist während kritischer Arbeitsgänge erforderlich, bei denen das Produkt der Umgebung ausgesetzt ist. Oberflächen und das Personal sollten nach kritischen Arbeitsgängen überwacht werden. Zusätzliche mikrobiologische Überwachung kann abhängig von den Risiken auch außerhalb der Produktionsvorgänge erforderlich sein.

4.59 Es gelten folgende empfohlene Obergrenzen für die mikrobiologische Überwachung reiner Bereiche im Betriebszustand:

Reinheitsklasse:	Luftprobe KBE/m ³	Sedimentationsplatten (Durchm. 90 mm) KBE/4 Stunden*	Kontaktplatten (Durchm. 55 mm) KBE/Platte	Handschuhabdruck 5 Finger KBE/Handschuh
A**	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

* Einzelne Sedimentationsplatten können weniger als vier Stunden exponiert werden. Werden Sedimentationsplatten weniger als vier Stunden exponiert, sollten die Grenzwerte dennoch verwendet werden. Die Sedimentationsplatten sollten für die Dauer der kritischen Arbeitsgänge exponiert und gegebenenfalls nach vier Stunden ausgewechselt werden.

** Es wird darauf hingewiesen, dass das erwartete Ergebnis für die Reinheitsklasse A 0 gefundene KBE sind. Bei Funden von 1 KBE oder höher sollte eine Untersuchung durchgeführt werden.

4.60 Es sollten geeignete Warn- und Aktionslimits definiert werden. Um potenzielle Veränderungen zu identifizieren, die negative Auswirkungen auf den Prozess haben können, sollten die Warnlimits für die Reinheitsklassen B bis D unter den Aktionslimits liegen und auf der Leistung des Bereichs basieren. Werden Aktionslimits überschritten, sollten geeignete Korrekturmaßnahmen getroffen werden. Diese sollten dokumentiert werden.

4.61 Werden in einem Klasse A-Bereich Mikroorganismen nachgewiesen, sollten diese bis auf die Speziesebene bestimmt und ihre Auswirkungen auf die Produktqualität und auf die Eignung der Räumlichkeiten für die vorgesehenen Arbeitsgänge bewertet werden.

Luftdruck

4.62 Sehr wichtig für die Kontaminationsprävention ist die entsprechende Abtrennung von Betriebsbereichen. Um die Luftqualität zu erhalten, ist es wichtig, eine ordnungsgemäße Luftströmung von Bereichen mit höherer Reinheit zu angrenzenden, weniger reinen Bereichen zu erzielen. Für Räume mit höherer Luftreinheit ist es von grundlegender Bedeutung, einen substanziellen, positiven Druckunterschied zu angrenzenden Räumen niedrigerer Luftreinheit zu haben. Diese Druckkaskaden sollten klar definiert sein und einer ständigen Überwachung mit entsprechenden Methoden (z. B. Alarminstellungen) unterliegen. Angrenzende Räume unterschiedlicher Reinheitsklassen sollten einen Druckunterschied von 10 bis 15 Pascal (Pa) (Richtwert) haben.

4.63 Jedoch kann in bestimmten Bereichen aus Einschließungsgründen ein Unterdruck erforderlich sein (z. B., wenn replikationsfähige Vektoren oder pathogene Bakterien verwendet werden). In solchen Fällen sollten die Unterdruckbereiche von einem Reinraum mit Überdruck und mit geeigneter Reinheitsklasse umgeben sein.



4.3.4 Abflüsse

4.64 Abflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappe versehen sein. Drainagesysteme müssen so konstruiert sein, dass Ausflüsse wirksam neutralisiert oder dekontaminiert werden können, um das Risiko einer Kreuzkontamination zu minimieren. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie jedoch erforderlich sind, sollten sie flach sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können. Hersteller werden darauf hingewiesen, dass für die mit biogefährdenden Abfällen verbundenen Risiken die örtlichen Bestimmungen eingehalten werden sollten.

4.65 In Bereichen der Reinheitsklassen A und B sollten keine Ausgüsse und Abflüsse installiert sein.

4.4 Lagerbereiche

4.66 Die Lagerräume sollten ausreichend groß sein, um eine ordnungsgemäße Lagerung der verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten zu erlauben: Ausgangs- und Rohstoffe, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte, in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Produkte.

4.67 Die Lagerräume sollten sauber und trocken sein sowie in einem angemessenen Temperaturbereich gehalten werden. Wenn besondere Lagerungsbedingungen (z. B. hinsichtlich Temperatur, Luftfeuchtigkeit) erforderlich sind, so sollten diese festgelegt und überwacht werden.

4.68 Wenn der Quarantänestatus durch Lagerung in abgetrennten Bereichen gewährleistet wird, sollten diese deutlich gekennzeichnet und der Zugang zu ihnen auf befugtes Personal beschränkt sein. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System sollte die gleiche Sicherheit bieten.

4.69 Zurückgerufene und zurückgegebene Materialien/Produkte sollten in abgesonderten Bereichen gelagert werden, es sei denn, die Kontrolle dieser Materialien/Produkte wird mit elektronischen Mitteln sichergestellt. Zurückgewiesene Materialien/Produkte sollten in nicht allgemein zugänglichen (z. B. verschlossenen) Bereichen gelagert werden.

4.70 Hochreaktive Materialien/Produkte sollten in sicheren und geschützten Bereichen gelagert werden.

4.5 Qualitätskontrollbereiche

4.71 Kontrolllaboratorien sollten so konstruiert sein, dass sie sich für die darin vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen ausreichend groß sein, damit Verwechslungen und Kreuzkontamination während der Prüfungen vermieden werden. Für die Aufbewahrung von Proben und Protokollen sollte ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein.

4.72 Kontrolllaboratorien sollten normalerweise von den Produktionsbereichen getrennt sein. Jedoch können Inprozesskontrollen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, vorausgesetzt, dass sie kein Risiko für die Produkte darstellen. Weitere Einzelheiten enthält Abschnitt 12.1.

4.6 Nebenbereiche

4.73 Aufenthalts- und Erfrischungsräume sollten von Produktions-, Lager- und Qualitätskontrollbereichen getrennt sein. Toiletten und Waschräume sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktions-, Lager- und Qualitätskontrollbereichen stehen.

4.74 Räumlichkeiten, in denen Labortiere gehalten werden, sollten von den Produktions-, Lager- und Qualitätskontrollbereichen isoliert sein und über einen separaten Eingang und separate Belüftungsanlagen verfügen. Es sollten geeignete Einschränkungen der Bewegungsfreiheit von Personal und Materialien eingeführt werden.

5 Ausrüstung

5.1 Allgemeine Grundsätze

5.10 Die für Produktions- oder Kontrollzwecke verwendete Ausrüstung sollte für den vorgesehenen Zweck geeignet sein und kein Risiko für das Produkt darstellen. Teile der Produktionsausrüstung, die mit dem Produkt in Berührung kommen, sollten nicht über unerwünschte reaktive, additive, adsorptive oder absorptive Eigenschaften verfügen, die die Qualität des Produkts beeinträchtigen können. Darüber hinaus sollten Ausrüstungsteile, die mit Zellen/Gewebe in Berührung kommen, steril sein.

5.11 Größere Ausrüstungsgegenstände (z. B. Reaktoren, Lagerbehältnisse) sowie fest installierte Produktionslinien sollten ordnungsgemäß identifiziert sein, um Verwechslungen zu vermeiden.

5.12 Die Integrität der Ausrüstungskomponenten sollte mit Blick auf das spezifische Risiko des Produkts und des angestrebten Herstellungsprozesses je nach Bedarf überprüft werden (z. B. Sicherstellung der strukturellen Integrität beim Einfrieren und Auftauen).

5.13 Der Standort und die Installation der Ausrüstung sollten dazu geeignet sein, die Gefahr von Fehlern oder Kontaminationen zu minimieren. Sollen Konnektierungen unter aseptischen Bedingungen vorgenommen werden, sollten sie in kritischen Bereichen der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung von Reinheitsklasse B ausgeführt werden, es sei denn, anschließend erfolgt eine Dampfsterilisation oder die Konnektierung erfolgt mithilfe eines validierten sterilen Systems (z. B. sterile Schlauchschweißgeräte, aseptische Verbindung mit sterilem Septum).

5.14 Um die Genauigkeit der Wiegeverfahren sicherzustellen, sollten Waagen und Messgeräte mit einem geeigneten Wäge- und Messbereich und mit geeigneter Präzision zur Verfügung stehen.

5.15 Die Qualifizierung der jeweiligen Ausrüstung sollte in Übereinstimmung mit den Grundsätzen aus Abschnitt 10.1 erfolgen.



5.16 Schadhafte Ausrüstung sollte, wenn möglich, aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder zumindest deutlich als schadhaft gekennzeichnet werden.

5.2 Wartung, Reinigung, Reparatur

5.17 Die Ausrüstung sollte in geeigneter Weise gewartet werden:

- (i) Die Ausrüstung sollte in bestimmten Abständen kalibriert, inspiziert oder überprüft werden (je nach Bedarf), um die angemessene Funktionsfähigkeit sicherzustellen. Im Falle computergestützter Systeme sollten die Überprüfungen eine Bewertung der Fähigkeit des Systems zur Gewährleistung von Datenintegrität umfassen. Angemessene Unterlagen über diese Überprüfungen sollten aufbewahrt werden.
- (ii) Luftfilter sollten ausreichend qualifiziert und gewartet sowie in geeigneten Abständen (entsprechend der Kritikalität des Filters festzulegen) gewechselt werden. Die Qualifizierung kann durch den Hersteller oder den Lieferanten/Hersteller des Filters erfolgen. Nach dem Auswechseln sollte der Filter einem Integritätstest unterzogen werden.

5.18 Um die Gefahr einer Kontamination für die Produkte zu vermeiden, ist die adäquate Reinigung und Lagerung der Ausrüstung außerordentlich wichtig. Es sollten möglichst Einweg-Reinigungsmaterialien verwendet werden. Die für Mehrweg-Ausrüstung, welche mit dem Produkt in Berührung kommt, anzuwendenden Reinigungs-/Dekontaminationsverfahren sollten gemäß der Erläuterung in Abschnitt 10.2 validiert werden.

5.19 Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten die Qualität der Produkte nicht in irgendeiner Weise gefährden. Soweit möglich sollten Wartungs- und Reparaturarbeiten außerhalb des reinen Bereichs durchgeführt werden. Wenn Reparatur- oder Reinigungsarbeiten in einem reinen Bereich stattfinden, sollte die Produktion erst wieder gestartet werden, wenn überprüft wurde, dass der Bereich ausreichend gereinigt und der erforderliche Umgebungsstatus wiederhergestellt wurde.

5.20 Wo das Risiko einer Kreuzkontamination minimiert werden muss, sollten Einschränkungen der Bewegung der Ausrüstungsgegenstände angewendet werden. Im Allgemeinen sollte Ausrüstung nicht von Hochrisikobereichen in andere Bereiche oder zwischen Hochrisikobereichen transportiert werden (z. B. Ausrüstung für die Arbeit mit Zellen von infizierten Spendern oder für die Arbeit mit onkolytischen Viren). Findet ein solcher Transport statt, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um die Gefahr einer Kreuzkontamination zu verhindern. Auch der Qualifizierungsstatus der transportierten Ausrüstung sollte erneut betrachtet werden.

6 Dokumentation

6.1 Allgemeine Grundsätze

6.10 Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil des Qualitätssicherungssystems und ein Schlüsselement der Guten Herstellungspraxis. Hauptziel des genutzten Dokumentationssystems muss es sein, alle Aktivitäten, die direkt oder indirekt die Qualität des Arzneimittels beeinflussen können, festzulegen, zu kontrollieren, zu überwachen und aufzuzeichnen. Es sollten auch Aufzeichnungen zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit erstellt werden.

6.11 Es gibt zwei grundsätzliche Dokumentationstypen, die für das Qualitätssicherungssystem relevant sind: Spezifikationen/Vorschriften (einschließlich, soweit zutreffend, technischer Anforderungen, Standardarbeitsanweisungen [SOPs] sowie Verträge) und Protokolle/Berichte.

6.12 Die Dokumentation kann auf vielerlei Weise geführt werden, einschließlich in Papierform, mit elektronischen oder photographischen Medien oder durch Videoaufzeichnungen.

6.13 Ungeachtet der Form, in der die Daten aufbewahrt werden, sollten geeignete Kontrollen zur Sicherstellung der Datenintegrität eingeführt werden, einschließlich:

- (i) Implementierung von Maßnahmen zum Schutz der Daten vor unbeabsichtigtem Verlust oder Beschädigung, z. B. durch Methoden wie Vervielfältigung oder Sicherung und Übertragung auf ein anderes Speichersystem.
- (ii) Implementierung von Maßnahmen zum Schutz der Daten vor Manipulation oder unbefugtem Zugriff. Es sollten physikalische und/oder logische Maßnahmen implementiert sein, um den Zugang zu computergestützten Systemen auf autorisierte Personen zu beschränken. Geeignete Maßnahmen zur Vermeidung unerlaubten Systemzugangs können z. B. die Verwendung von Schlüsseln, Kennkarten, persönlichen Codes mit Kennworten, biometrische Verfahren oder den eingeschränkten Zugang zu Computerausrüstung und Datenspeicherbereichen einschließen. Der Umfang der Sicherheitsmaßnahmen ist von der Kritikalität des computergestützten Systems abhängig.
- (iii) Implementierung von Maßnahmen, um die Genauigkeit, Vollständigkeit, Verfügbarkeit und Lesbarkeit der Dokumente während der Aufbewahrungszeit sicherzustellen.

6.14 Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig sein.

6.15 In Fällen, in denen verschiedene Herstellungsschritte an verschiedenen Standorten unter Aufsicht verschiedener sachkundiger Personen durchgeführt werden, ist es zulässig, getrennte Akten zu führen, die sich auf Informationen beschränken, die für die Aktivitäten am jeweiligen Standort relevant sind.

6.2 Spezifikationen und Anweisungen

6.16 Zweck der Spezifikationen für die Materialien und das Fertigprodukt sowie der Herstellungsanweisungen ist es, die Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung, die Produktkonsistenz (der jeweiligen Entwicklungsphase entsprechend) und das erforderliche Qualitätsniveau sicherzu-



stellen. Daher ist es wichtig, dass die Spezifikationen und Anweisungen ausreichend dokumentiert werden und klar und detailliert genug sind.

6.17 Unterlagen, die Spezifikationen und Anweisungen (einschließlich Änderungen an diesen) enthalten, sollten von dazu befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden. Das Datum des Inkrafttretens sollte festgelegt sein. Es sollten Maßnahmen getroffen werden, um sicherzustellen, dass nur die aktuelle Version eines Dokuments verwendet wird.

6.18 Spezifikationen und Anweisungen sollten während der Produktentwicklung und nach der Zulassung regelmäßig neu überprüft und bei Bedarf aktualisiert werden. Jede neue Version sollte die neuesten Daten, den aktuellen Stand der eingesetzten Technologie sowie die Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung berücksichtigen. Sie sollte außerdem die Rückverfolgbarkeit zur Vorgängerversion ermöglichen.

6.19 Begründungen für Änderungen sollten aufgezeichnet werden und die Konsequenzen, die sich hinsichtlich der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Produkts und, falls zutreffend, für laufende nicht-klinische Studien oder klinische Prüfungen aus einer Änderung ergeben, sollten untersucht und dokumentiert werden. Es wird darauf hingewiesen, dass Änderungen an den Herstellungsvorgaben, die als Teil der Arzneimittelzulassung genehmigt wurden, den zuständigen Behörden vorzulegen sind (Änderungsanzeige)⁸, und dass wesentliche Änderungen am Herstellungsprozess von ATMP-Prüfpräparaten ebenso die Genehmigung der zuständigen Behörden erfordern.⁹

6.20 Mindestens das Folgende sollte dokumentiert werden:

(i) Spezifikationen für Rohstoffe, einschließlich:

- Beschreibung der Rohstoffe, einschließlich Bezugnahme auf die festgesetzte Bezeichnung und anderer Informationen, die zur Vermeidung von Fehlern erforderlich sind (z. B. Verwendung interner Codes). Darüber hinaus sollten für Rohstoffe biologischen Ursprungs auch die Identifizierung der Spezies und der anatomischen Umgebung, aus der die Rohstoffe stammen, beschrieben werden.
- Für kritische Rohstoffe (z. B. Seren, Wachstumsfaktoren, Enzyme [z. B. Trypsin], Zytokine): Qualitätsanforderungen zur Sicherstellung der Eignung für den vorgesehenen Zweck sowie Akzeptanzkriterien (siehe Abschnitt 7.2). Die mit Lieferanten vereinbarten Qualitätsanforderungen sollten aufbewahrt werden (die Erwartungen im Fall von ATMP-Prüfpräparaten werden in Abschnitt 7.2 erläutert).
- Anweisungen für Probenahme und Prüfung, soweit zutreffend (siehe die Abschnitte 7.2, 12.2 und 12.3).
- Lagerungsbedingungen und maximale Lagerungsdauer.
- Transportbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen.

(ii) Spezifikationen für Ausgangsstoffe, einschließlich:

- Beschreibung der Ausgangsstoffe, einschließlich aller relevanten Informationen, die zur Vermeidung von Fehlern erforderlich sind (z. B. Verwendung interner Codes). Für Ausgangsstoffe menschlicher Herkunft sollten auch Angaben zur Identifikation der Bezugsquelle und der anatomischen Umgebung, aus der die Zellen/Gewebe/das Virus stammen (oder, soweit zutreffend, Angaben zur Identifizierung der Zelllinie, Masterzellbank und Saatgut), beschrieben werden.
- Qualitätsanforderungen zur Sicherstellung der Eignung für den vorgesehenen Zweck sowie Akzeptanzkriterien (siehe Abschnitt 7.3). Die mit Lieferanten vereinbarten Verträge und Qualitätsanforderungen sollten aufbewahrt werden.
- Anweisungen für Probenahme und Prüfung (siehe die Abschnitte 7.3, 12.2 und 12.3).
- Lagerungsbedingungen und maximale Lagerungsdauer.
- Transportbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen.

(iii) Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware sollten, sofern zutreffend, zur Verfügung stehen, einschließlich Freigabekriterien und maximaler Lagerungsdauer.

(iv) Spezifikationen für primäres Verpackungsmaterial, einschließlich Freigabekriterien.

(v) Sofern zutreffend, Spezifikationen für andere, im Herstellungsprozess verwendete Materialien, die kritische Auswirkungen auf die Qualität haben können (z. B. in kombinierten ATMPs verwendete Medizinprodukte, Materialien und Verbrauchsmaterialien mit inhärenter biologischer Aktivität, die sich auf Zellen auswirken können, z. B. mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Kulturgefäße oder Beads).

(vi) Chargendefinition. Aus verschiedenen Ausgangsstoffen erzeugte Produkte sollten als unterschiedliche Chargen betrachtet werden.

(vii) Herstellungsanweisungen (einschließlich Beschreibung der wichtigsten zu verwendenden Ausrüstungsgegenstände) und Inprozesskontrollen.

⁸ Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7).

⁹ Die Definition einer „wesentlichen Änderung“ liefert Artikel 2 Absatz 2 (13) der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.



(viii) Spezifikationen für Fertigprodukte, insbesondere:

- Name/Identifikation des Produkts.
- Beschreibung der Darreichungsform.
- Anweisungen für Probenahme und Prüfung (siehe die Abschnitte 12.2 und 12.3).
- Qualitative und quantitative Anforderungen mit Akzeptanzlimits.
- Lagerungs- und Transportbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen. Sofern zutreffend, sollte besonders auf die Anforderungen während der Kryokonservierung geachtet werden (z. B. auf die Temperaturänderungsrate während des Einfrierens oder Auftauens), um die Qualität des Produkts sicherzustellen.
- Haltbarkeitsdauer.

(ix) Sofern zutreffend, die Kontrollstrategie für Fälle, in denen vor der Produktfreigabe keine Prüfergebnisse für Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und/oder das Fertigprodukt zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 11.3.2).

(x) Verpackungsanweisungen für jedes Produkt. Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf gerichtet werden, die Rückverfolgbarkeit des Produkts sicherzustellen. Es wird darauf hingewiesen, dass für zugelassene ATMPs der von der Gewebereinrichtung/Blutspendeeinrichtung erhaltene Spendenidentifizierungscode auf der Umverpackung oder, falls keine Umverpackung vorhanden ist, auf der Primärverpackung angebracht sein sollte. Andere Kennzeichnungsanforderungen sind in den Artikeln 11 und 12 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 festgelegt.

ATMP-Prüfpräparate: Unterlagen über die Produktspezifikation

6.21 Im Falle von ATMP-Prüfpräparaten sollte die Detailgenauigkeit der Spezifikationen und Anweisungen an den Produkttyp und die Entwicklungsphase angepasst werden. Angesichts der für ATMP-Prüfpräparate typischen ständigen Weiterentwicklung/Verbesserung des Herstellungsprozesses und der Qualitätskontrollen ist es wichtig, dass der Grad der Dokumentation ausreichend ist, um die Identifizierung der spezifischen Merkmale jeder Charge zu ermöglichen. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass eine mangelhafte Produktcharakterisierung die Akzeptanz der Ergebnisse der klinischen Prüfung für die Erlangung einer Arzneimittelzulassung erschweren kann.

6.22 Zusätzlich zu den Spezifikationen und Anweisungen sollten die Unterlagen über die Produktspezifikation bei verblindeten Produkten ausreichende Dokumentation zu dem für die Verblindung verwendeten System enthalten. Dieses System sollte sicherstellen, dass die Verblindung erfolgreich erreicht und beibehalten wird, und gleichzeitig eine Identifizierung des Produkts erlauben, falls dies nötig sein sollte. Die Wirksamkeit der Verblindungsverfahren sollte verifiziert werden.

6.23 Außerdem sollten eine Kopie des Herstellungsauftrags und eine Kopie der genehmigten Produktkennzeichnung als Teil der Unterlagen über die Produktspezifikation aufbewahrt werden. Da die Unterlagen über die Produktspezifikation häufig Änderungen unterliegen, sollte im Herstellungsauftrag besonders auf die Angabe der Version geachtet werden, die vom Hersteller eingehalten werden soll.

6.24 Die in den Unterlagen über die Produktspezifikation enthaltenen Informationen sollten die Grundlage für die Bewertung der Eignung einer bestimmten Charge für die Zertifizierung und Freigabe durch die sachkundige Person sein und sollten ihr daher zugänglich sein.

6.3 Protokolle/Berichte

6.25 Protokolle dienen als Nachweis, dass die jeweiligen Spezifikationen/Anweisungen eingehalten wurden. Protokolle sollten zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs angefertigt oder vervollständigt werden. Jede Änderung an einem Protokoll sollte von dazu befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden.

6.26 Der Grad der Dokumentation hängt vom Produkt und der Entwicklungsphase ab. Die Protokolle sollten die Rückverfolgung der Chargenhistorie ermöglichen. Darüber hinaus sollten die Protokolle/Berichte die Grundlage für die Bewertung der Eignung einer bestimmten Charge für die Zertifizierung und Freigabe bilden. Mindestens das Folgende sollte dokumentiert werden:

- (i) Protokolle über den Eingang jeder Lieferung von Rohstoffen, Ausgangsstoffen, Bulkware, Zwischenprodukten sowie primärer Verpackungsmaterialien. Die Wareneingangsprotokolle sollten Folgendes beinhalten:
- den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen sowie eventuelle firmenintern gebräuchliche Namen und/oder interne Codes, falls zutreffend; den Namen des Lieferanten und des Herstellers;
 - die Chargen- oder Referenznummer des Lieferanten;
 - die erhaltene Gesamtmenge;
 - das Datum des Wareneingangs;
 - die eindeutige, nach dem Eingang zugewiesene Wareneingangsnummer; und
 - besondere Bemerkungen.



(ii) Für jede hergestellte Charge sollte ein Chargenverarbeitungsprotokoll angefertigt werden, das folgende Informationen beinhalten sollte:

- Name des Produkts und Chargennummer;
- Daten und Zeiten des Verarbeitungsbeginns, von kritischen Zwischenstufen und des Verarbeitungsendes;
- Menge und Chargennummer jedes Ausgangsstoffs;
- Menge und Chargennummer der kritischen Rohstoffe;
- sofern zutreffend, Mengen und Chargennummern anderer, im Herstellungsprozess verwendeter Materialien, die kritische Auswirkungen auf die Qualität haben können (z. B. in kombinierten ATMPs verwendete Medizinprodukte oder Materialien und Verbrauchsgegenstände mit inhärenter biologischer Aktivität, die sich auf Zellen auswirken können, z. B. mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Kulturgefäße oder Beads);
- Bestätigung, dass vor Beginn der Herstellungsvorgänge eine vollständige Räumung der Anlage durchgeführt wurde;
- Identifizierung (z. B. durch Namenszeichen oder ein anderes geeignetes System) des Bearbeiters, der die einzelnen signifikanten Schritte ausgeführt hat, und, soweit zutreffend, der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
- ein Protokoll der Inprozesskontrollen;
- Identifizierung des verwendeten Reinraums und wichtiger Ausrüstungsgegenstände;
- die Ausbeute des in den relevanten Herstellungsstufen erzielten Produkts; und
- Angaben zu speziellen Problemen, einschließlich Einzelheiten, mit Unterschrift der Person, die die Abweichung von den Herstellungsanweisungen akzeptiert hat.

(iii) Ergebnisse der Freigabeproofung.

(iv) Protokolle zu den Umgebungskontrollen.

(v) Fortlaufendes Stabilitätsprogramm in Übereinstimmung mit Abschnitt 12.4 (für zugelassene ATMPs).

(vi) Die Ergebnisse der Selbstinspektionen sollten protokolliert werden. Die Protokolle sollten alle während der Inspektion gemachten Beobachtungen und, soweit zutreffend, Vorschläge für Korrekturmaßnahmen enthalten. Über die anschließend ergriffenen Maßnahmen sollten ebenfalls Aufzeichnungen geführt werden.

6.27 Abweichungen sollten protokolliert und untersucht und geeignete Korrekturmaßnahmen getroffen werden.

6.4 Sonstige Dokumente

6.28 Die vom Hersteller anzuwendenden Grundsätze und Verfahren sollten angemessen dokumentiert werden, um die Qualität des Produkts sicherzustellen. Die Aufzeichnungen sollten Folgendes enthalten:

- (i) Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung.
- (ii) Validierung des Herstellungsprozesses (die Erwartungen für ATMP-Prüfpräparate sind in Abschnitt 10.3 beschrieben).
- (iii) Validierung der relevanten analytischen Methoden.
- (iv) Wartung und Kalibrierung der Ausrüstung.
- (v) Reinigungsverfahren.
- (vi) Umgebungskontrollen.
- (vii) Untersuchungen von Abweichungen und Nicht-Übereinstimmungen.
- (viii) Verfahren für den Umgang mit Qualitätsbeanstandungen und Produktrückrufen.

6.29 Für Ausrüstungsgegenstände, die für kritische Herstellungs- und Prüfvorgänge verwendet werden, sollten Logbücher geführt werden.

6.30 Die Dokumentation der genannten Grundsätze und Verfahren sollte an die Entwicklungsphase angepasst werden. Die Dokumentation für klinische Prüfungen der Phasen I und I/II kann weniger umfangreich sein, es wird jedoch erwartet, dass sie in den späteren Entwicklungsphasen umfassender wird.

6.31 Für jede an der Herstellung zugelassener ATMPs beteiligte Herstellungsstätte sollte ein Site Master File erstellt werden. Der Site Master File sollte eine allgemeine Beschreibung der Räumlichkeiten, der vor Ort durchgeführten Aktivitäten und des implementierten Qualitätssystems beinhalten.¹⁰

6.5 Aufbewahrung der Dokumente

6.32 Unbeschadet des Abschnitts 6.6 sollte die Chargendokumentation (d. h. Dokumente im Chargenverarbeitungsprotokoll, Ergebnisse der Freigabeproofung sowie, sofern zutreffend, Daten zu produktbezogenen Abweichungen) ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge oder mindestens fünf Jahre nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person aufbewahrt werden, wobei der längere Zeitraum gilt. Für Prüfpräparate muss die

¹⁰ Hersteller von ATMPs können die Grundsätze der in Eudralex Band 4 veröffentlichten Erläuterungen zur Erstellung eines Site Master File befolgen (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf).



Chargendokumentation mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder formellem Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die Charge eingesetzt wurde, aufbewahrt werden.

6.33 Es ist zulässig, dass bestimmte, zur Chargendokumentation gehörige Daten in einem separaten Dossier aufbewahrt werden, vorausgesetzt, sie stehen ohne Weiteres zur Verfügung und verweisen zweifelsfrei auf die jeweilige Charge.

6.34 Entscheidende Dokumente, einschließlich Rohdaten (z. B. bezüglich der Validierung oder der Stabilität), auf die Angaben in den Zulassungsunterlagen zurückgehen, sollten so lange aufbewahrt werden, wie die Zulassung gültig ist. Es kann jedoch akzeptiert sein, bestimmte Dokumente auszusondern (z. B. Rohdaten, die die Validierungs- oder Stabilitätsberichte unterstützen), wenn diese Daten ersetzt wurden durch ein komplettes Set neuer Daten. Die Rechtfertigung dafür sollte dokumentiert werden und dabei die Anforderungen an die Aufbewahrungszeit der Chargendokumentation berücksichtigen.

6.6 Daten zur Rückverfolgbarkeit

6.35 Es sollte ein System erstellt werden, das die bidirektionale Nachverfolgung der in ATMPs enthaltenen Zellen/Gewebe vom Ort der Spende über die Herstellung bis hin zur Lieferung des Fertigprodukts an den Empfänger ermöglicht. Dieses System kann manuell oder elektronisch geführt werden und sollte ab Beginn der Herstellung von Chargen für die klinische Anwendung bestehen.

6.36 In Übereinstimmung mit Artikel 15 der Verordnung 1394/2007 sollten die Informationen zur Rückverfolgbarkeit auch Rohstoffe und alle Substanzen umfassen, die mit den Zellen oder Geweben in Berührung kommen. In diesem Abschnitt wird die Art und Menge der Daten beschrieben, die durch Hersteller von ATMPs erstellt und aufbewahrt werden muss.

6.37 Der Hersteller sollte sicherstellen, dass folgende Daten über einen Zeitraum von mindestens 30 Jahren nach Ablauf des Verfalldatums des Produkts aufbewahrt werden, es sei denn, in der Arzneimittelzulassung wird ein längerer Zeitraum vorgesehen:

- (i) Von der Gewebereinrichtung/Blutspendeeinrichtung erhaltener Spendenidentifizierungscode. Für Zellen und Gewebe, die nicht unter die Richtlinie 2004/23/EG¹¹ oder die Richtlinie 2002/98/EG¹² fallen, wie z. B. außerhalb der EU erstellte Zelllinien oder Zellbanken, sollten Informationen aufbewahrt werden, die eine Identifizierung des Spenders ermöglichen.
- (ii) Interner Code (oder ein anderes Identifikationssystem), der vom Hersteller generiert wird, um die als Ausgangsstoffe verwendeten Gewebe/Zellen während des gesamten Herstellungsprozesses bis zur Chargenfreigabe zweifelsfrei identifizieren zu können. Der Hersteller muss sicherstellen, dass die Verbindung zwischen dem internen Code und dem Spendenidentifizierungscode stets hergestellt werden kann. Für Ausgangsstoffe, die nicht unter die Richtlinie 2004/23/EG oder die Richtlinie 2002/98/EG fallen, sollte sichergestellt werden, dass die Verbindung zwischen dem internen Code und dem Spendenidentifizierungscode stets hergestellt werden kann.
- (iii) Identifizierung (einschließlich Chargennummer) kritischer Rohstoffe und anderer Substanzen, die mit den als Ausgangsstoffen verwendeten Zellen oder Geweben in Berührung kommen und signifikante Auswirkungen auf die Sicherheit des fertigen ATMP haben können (z. B. Reagenzien biologischen Ursprungs, Gerüst- und Bindesubstanzen). Für biologische Materialien sollten auch Angaben zur Identifikation der Bezugsquelle, der Spezies und der anatomischen Umgebung, aus der die Materialien stammen, beschrieben werden.
- (iv) Sofern zutreffend, Identifizierung (einschließlich Chargennummer) aller anderen Wirkstoffe, die in den ATMPs enthalten sind.

6.38 Werden xenogene Zellen als Ausgangsstoffe für ATMPs verwendet, sollten die Informationen zur Identifizierung des Spendertiers 30 Jahre aufbewahrt werden.

6.39 Die Daten zur Rückverfolgbarkeit sollten als auditierbare Dokumente aufbewahrt werden. Es ist zulässig, dass sie außerhalb des Chargenverarbeitungsprotokolls aufbewahrt werden, vorausgesetzt, sie stehen ohne Weiteres zur Verfügung und verweisen zweifelsfrei auf das jeweilige Arzneimittel. Das Aufbewahrungssystem sollte sicherstellen, dass im Falle einer unerwünschten Reaktion des Patienten ein rascher Zugriff auf die Daten zur Rückverfolgbarkeit möglich ist.

6.40 Die Verantwortung für die Aufbewahrung der Daten zur Rückverfolgbarkeit kann mittels schriftlicher Vereinbarung auf den Zulassungsinhaber/Sponsor übertragen werden.

¹¹ Richtlinie 2004/23 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 (ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48).

¹² Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 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 (ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30).



7 Ausgangs- und Rohstoffe

7.1 Allgemeine Grundsätze

7.10 Die Qualität der Ausgangs- und Rohstoffe ist ein Schlüsselfaktor, der bei der Herstellung von ATMPs berücksichtigt werden muss. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Vermeidung von Kontamination und die weitgehende Minimierung der Variabilität der Ausgangs- und Rohstoffe gerichtet werden. Produktspezifikationen (wie jene in Arzneibuchmonographien, der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung) geben vor, ob und bis zu welchem Grad Substanzen und Materialien eine festgelegte Keimbelastung aufweisen dürfen oder steril sein müssen. Vor dem Einbringen in den Herstellungsprozess sollte die Einhaltung der relevanten Anforderungen überprüft werden.

7.11 Die Verwendung antimikrobieller Stoffe kann zur Reduzierung der Keimbelastung, die mit der Gewinnung lebender Gewebe und Zellen verbunden ist, erforderlich sein. Es wird jedoch betont, dass die Verwendung antimikrobieller Stoffe keinen Ersatz für das Erfordernis einer aseptischen Herstellung darstellt. Werden antimikrobielle Stoffe verwendet, sollten diese so schnell wie möglich entfernt werden, es sei denn, ihr Vorhandensein im Fertigprodukt ist durch die Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung ausdrücklich vorgesehen (z. B. Antibiotika, die Teil der Matrix des Fertigprodukts sind). Darüber hinaus ist es wichtig, sicherzustellen, dass Antibiotika oder antimikrobielle Stoffe die Sterilitätsprüfung nicht beeinträchtigen und im Fertigprodukt nicht vorhanden sind (es sei denn, dies ist durch die Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung ausdrücklich vorgesehen).¹³

7.2 Rohstoffe

7.12 Rohstoffe sollten mit Blick auf den vorgesehenen Zweck von geeigneter Qualität sein. Insbesondere sollten die wachstumsfördernden Eigenschaften der Kulturmedien erwiesenermaßen für den Verwendungszweck geeignet sein.

7.13 Soweit möglich sollte für bei der Herstellung von ATMPs verwendete Rohstoffe das allgemeine Kapitel Abschnitt 5.2.12 des Europäischen Arzneibuchs „Ausgangsstoffe biologischen Ursprungs zur Herstellung von zellbasierten und von gentherapeutischen Arzneimitteln“ (Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products) beachtet werden. Obgleich Rohstoffe von pharmazeutischer Qualität sein sollten, wird anerkannt, dass in einigen Fällen nur Materialien in einer für die Forschung geeigneten Qualität („research grade“) verfügbar sind. Das Risiko der Verwendung von Stoffen der Qualität „research grade“ sollte verstanden werden (einschließlich der Gefahr für die Kontinuität der Versorgung, wenn größere Produktmengen hergestellt werden). Darüber hinaus sollte die Eignung solcher Rohstoffe für den vorgesehenen Zweck sichergestellt werden, einschließlich, sofern zutreffend, mittels Prüfung (z. B. Funktionsprüfung, Unbedenklichkeitsprüfung).

7.14 Die Spezifikationen für Rohstoffe sollten gemäß der Erläuterung in Abschnitt 6.2 festgelegt werden. Im Fall kritischer Rohstoffe sollten die Spezifikationen sowohl Qualitätsanforderungen einschließen, um die Eignung für den vorgesehenen Zweck sicherzustellen, wie auch Akzeptanzkriterien. Für zugelassene ATMPs sollten diese Qualitätsanforderungen mit dem/den Lieferanten vereinbart werden („vereinbarte Spezifikationen“). Für ATMP-Prüfpräparate sollten die technischen Spezifikationen für die kritischen Rohstoffe, soweit möglich, mit den Lieferanten vereinbart werden. Die Beurteilung, ob ein bestimmter Rohstoff kritisch ist, sollte durch den Hersteller (oder, soweit zutreffend, durch den Sponsor oder den Zulassungsinhaber) mit Blick auf die spezifischen Risiken vorgenommen werden. Die getroffenen Entscheidungen sollten dokumentiert werden. Die genehmigten Spezifikationen sollten Aspekte der Herstellung, Prüfung und Kontrolle sowie, soweit zutreffend, andere Aspekte des Umgangs und des Vertriebs umfassen. Die festgelegten Spezifikationen sollten mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen.

7.15 Der Hersteller des ATMP sollte die Übereinstimmung der Materialien des Lieferanten mit den vereinbarten Spezifikationen prüfen. Der Grad der Überwachung und weiteren Prüfung durch den Hersteller des ATMP sollte im Verhältnis zu den Risiken der einzelnen Materialien stehen. Es ist zulässig, sich auf das Analysezertifikat des Lieferanten zu verlassen, wenn alle Risiken hinreichend verstanden und Maßnahmen getroffen wurden, um die Risiken zu eliminieren oder sie auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren (z. B. Qualifizierung der Lieferanten). Für Rohstoffe, die in der EU als Arzneimittel zugelassen sind (z. B. Zytokine, humanes Serumalbumin, rekombinante Proteine), ist das Analysezertifikat des Lieferanten nicht erforderlich. Soweit verfügbar wird die Verwendung zugelassener Arzneimittel empfohlen.

7.16 Das Risiko einer Kontamination von Rohstoffen biologischen Ursprungs im Verlauf der Lieferkette muss mit besonderem Augenmerk auf die Virussicherheit und die mikrobiologische Sicherheit sowie Transmissible Spongiforme Enzephalopathie („TSE“) beurteilt werden. Die Einhaltung der neuesten Version der Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products ist erforderlich.¹⁴ Wenn in Verbindung mit einem Rohstoff ein potenzielles Risiko für eine Kontamination mit Mycoplasmen besteht, sollte der Hersteller des ATMP das Material vor der Verwendung filtern (0,1 µm Filter), es sei denn, der Lieferant des Rohstoffs hat bestätigt, dass der Rohstoff geprüft wurde und frei von Mycoplasmen ist.

7.17 Außerdem sollte das Risiko einer Kontamination durch andere Materialien, die direkt mit der Herstellungsausrüstung oder dem Produkt in Berührung kommen (wie z. B. für Prozesssimulationen verwendete Medien und Schmierstoffe, die mit dem Produkt in Berührung kommen können), berücksichtigt werden.

¹³ In Abschnitt 2.6.1 des Europäischen Arzneibuchs (Sterilitätsprüfung) ist die Verwendung neutralisierender Substanzen für Produkte, die Antibiotika enthalten, beschrieben.

¹⁴ Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (EMA/410/01 Rev. 3) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf (in der jeweils aktuellen Fassung).



7.18 Im Lagerbereich befindliche Rohstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein. Die Kennzeichnung der kritischen Rohstoffe sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- (i) den vorgesehenen Namen des Produkts und den internen Referenzcode (soweit zutreffend);
- (ii) die beim Wareneingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- (iii) die Lagerungsbedingungen;
- (iv) den Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen);
- (v) ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachtestung erforderlich ist.

7.19 Bei vollständig computergesteuerten Lagersystemen müssen die obigen Informationen nicht unbedingt in lesbarer Form auf dem Etikett enthalten sein. Die Verwendung automatisierter Systeme (z. B. die Verwendung von Barcodes) ist zulässig.

7.20 Es sollten nur Rohstoffe verwendet werden, die vom Leiter der Qualitätskontrolle freigegeben wurden.

7.21 Der Hersteller des ATMP sollte geeignete Maßnahmen treffen, die die Rückverfolgung kritischer Rohstoffe erlauben, um erforderlichenfalls einen Rückruf der Produkte zu ermöglichen.

7.3 Ausgangsstoffe

7.22 Die Spende, Beschaffung und Testung von als Ausgangsstoffe verwendeten menschlichen Geweben und Zellen sollten der Richtlinie 2004/23/EG entsprechen. Für aus Blut gewonnene Zellen ist die Einhaltung der Richtlinie 2002/98/EG hinsichtlich Spende, Beschaffung und Testung ebenso zulässig. Außerdem sollten die Akkreditierung, Benennung oder Zulassung des Lieferanten der Ausgangsstoffe bzw. die Erteilung der entsprechenden Erlaubnis an diesen gemäß der obigen Rechtsvorschriften verifiziert werden.

7.23 Wenn die verwendeten Zellen/Gewebe nicht in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2004/23/EG oder – sofern zutreffend – der Richtlinie 2002/98/EG fallen (z. B. außerhalb der EU erstellte Zelllinien/Zellbanken oder vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinien hergestellte Zellen), sollte der Hersteller des ATMP (oder, sofern zutreffend, der Sponsor oder Zulassungsinhaber) in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung geeignete Maßnahmen treffen, um ihre Qualität, Sicherheit und Rückverfolgbarkeit sicherzustellen.

7.24 Der Hersteller des ATMP (oder, sofern zutreffend, der Sponsor oder Zulassungsinhaber) sollte Qualitätsanforderungen für die Ausgangsstoffe (Spezifikationen) aufstellen, die mit dem/den Lieferanten vereinbart werden sollten. Diese vereinbarten Spezifikationen sollten Aspekte der Herstellung, Prüfung, Kontrolle und Lagerung sowie, soweit zutreffend, andere Aspekte des Umgangs und des Vertriebs umfassen. Abhängig von den Eigenschaften des Produkts können zusätzlich zu den in Richtlinie 2004/23/EG (oder – sofern zutreffend – Richtlinie 2002/98/EG) vorgesehenen Prüfungen weitere Prüfungen erforderlich sein. Die vereinbarten Spezifikationen sollten mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen.

7.25 Der Hersteller des ATMP sollte die Übereinstimmung der Materialien des Lieferanten mit den vereinbarten Spezifikationen prüfen. Der Grad der Überwachung und weiteren Prüfung durch den Hersteller des ATMP sollte im Verhältnis zu den Risiken der einzelnen Materialien stehen.

7.26 Für gemäß Richtlinie 2002/98/EG oder Richtlinie 2004/23/EG zugelassene und überwachte Blutspende- und Gewebereinrichtungen sind keine zusätzlichen Audits durch den Hersteller des ATMP hinsichtlich Einhaltung der in den nationalen Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats, in dem sich die Blutspende-/Gewebereinrichtung befindet, vorgesehenen Anforderungen zu Spende, Beschaffung und Testung erforderlich. Es wird jedoch empfohlen, dass die Vereinbarung zwischen dem Hersteller des ATMP und der Blutspende-/Gewebereinrichtung die Möglichkeit eines Audits der Blutspende-/Gewebereinrichtung durch den Hersteller des ATMP vorsieht. Darüber hinaus sollte, falls die vereinbarten Spezifikationen Anforderungen vorsehen, in denen impliziert wird, dass die Blutspende-/Gewebereinrichtung zusätzlich zu den durch die zuständige Behörde gemäß Richtlinie 2002/98/EG oder Richtlinie 2004/23/EG zugelassenen und überwachten Aktivitäten weitere Aktivitäten ausführen sollte (z. B. zusätzliche Prüfungen), eine angemessene Überwachung bezüglich der zusätzlichen Anforderungen erfolgen.

7.27 Zusätzlich zu den Spezifikationen für die Ausgangsstoffe sollte die Vereinbarung zwischen dem Hersteller des ATMP (oder, sofern zutreffend, dem Sponsor oder Zulassungsinhaber) und dem Lieferanten (einschließlich Blutspende- und Gewebereinrichtungen) eindeutige Bestimmungen hinsichtlich der Weitergabe von Informationen über die Ausgangsstoffe enthalten, insbesondere hinsichtlich Ergebnissen von durch den Lieferanten durchgeführten Prüfungen, Daten zur Rückverfolgbarkeit und Übermittlung von Informationen über die Gesundheit des Spenders, die gegebenenfalls nach der Lieferung des Ausgangsstoffs verfügbar werden und Auswirkungen auf die Qualität oder Sicherheit der daraus hergestellten ATMPs haben können.

7.28 Das Risiko einer Kontamination der Ausgangsstoffe im Verlauf der Lieferkette muss mit besonderem Augenmerk auf die Virussicherheit und die mikrobiologische Sicherheit sowie Transmissible Spongiforme Enzephalopathie („TSE“) beurteilt werden. Die Einhaltung der neuesten Version der Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products ist erforderlich.

7.29 Es sollten nur Ausgangsstoffe verwendet werden, die vom Leiter der Qualitätskontrolle freigegeben wurden.

7.30 Wenn die für die Freigabe der Ausgangsstoffe erforderliche(n) Prüfung(en) sehr zeitaufwändig ist/sind (z. B. Sterilitätsprüfung), kann es zulässig sein, mit der Verarbeitung der Ausgangsstoffe zu beginnen, bevor das Prüfergebnis/die Prüfergebnisse vorliegen. Das Risiko, ein potenziell fehlerhaftes Material zu verwenden, sowie die mögliche



Auswirkung auf andere Chargen müssen eindeutig bewertet und verstanden werden. In solchen Fällen sollte das Fertigprodukt nur dann freigegeben werden, wenn die Testergebnisse zufriedenstellend sind, es sei denn, es sind geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung implementiert (siehe auch Abschnitt 11.3.2).

7.31 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein. Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- (i) den vorgesehenen Namen des Produkts und den internen Referenzcode (soweit zutreffend);
- (ii) die beim Wareneingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- (iii) die Lagerungsbedingungen;
- (iv) den Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen);
- (v) ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist.

7.32 Bei vollständig computergesteuerten Lagersystemen müssen die obigen Informationen nicht unbedingt in lesbarer Form auf dem Etikett enthalten sein. Die Verwendung automatisierter Systeme (z. B. die Verwendung von Barcodes) ist zulässig.

Verarbeitung von Ausgangsstoffen

7.33 Die Qualität von ATMPs hängt von der Qualität der Ausgangsstoffe ab. Zellen und Gewebe menschlicher Herkunft müssen die Anforderungen hinsichtlich Spende, Beschaffung und Testung gemäß Richtlinie 2004/23/EG oder – sofern zutreffend – Richtlinie 2002/98/EG erfüllen. Ihre weitere Verarbeitung/Herstellung sollte in einer GMP-Umgebung stattfinden.

7.34 Wenn jedoch Schritte wie z. B. Waschen oder Konservieren erforderlich sind, um die Zellen/Gewebe verfügbar zu machen, kann dies auch in der Gewebereinrichtung/Blutspendeeinrichtung gemäß den Anforderungen von Richtlinie 2004/23/EG oder – sofern zutreffend – Richtlinie 2002/98/EG erfolgen.

7.35 In Ausnahmefällen kann es zulässig sein, die Herstellung eines ATMP aus bereits verfügbaren Zellen oder Geweben zu beginnen, bei denen einige erste Verarbeitungs-/Herstellungsschritte außerhalb der GMP-Umgebung ausgeführt wurden, vorausgesetzt, es ist unmöglich, dieses Material durch GMP-konformes Material zu ersetzen. Die Verwendung von Zellen, die außerhalb einer GMP-Umgebung separiert/isoliert und konserviert wurden, für die Herstellung eines ATMP sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen und ist nur möglich, wenn eine Risikoanalyse durchgeführt wird, um die Prüfanforderungen zu identifizieren, die zur Sicherstellung der Qualität der Ausgangsstoffe erforderlich sind. Die Gesamtverantwortung für die Qualität – wie auch für deren Auswirkungen auf das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Produkts – liegt beim Hersteller des ATMP (bzw., sofern zutreffend, beim Sponsor oder Zulassungsinhaber), auch wenn die Aktivitäten ausgelagert wurden. Die Freigabe solcher Zellen/Gewebe für die Verwendung im Herstellungsprozess sollte nach Überprüfung ihrer Qualität und Sicherheit durch den Leiter der Qualitätskontrolle erfolgen. Darüber hinaus sollten die zuständigen Behörden im Rahmen der Bewertung des Antrags auf Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung der Kontrollstrategie zustimmen.

7.36 Im Falle von Vektoren und nackten Plasmiden als Ausgangsstoffe für die Herstellung von gentherapeutischen Arzneimitteln gelten die GMP-Grundsätze ab dem Bankensystem, das für die Herstellung des für den Gentransfer verwendeten Vektors oder Plasmids genutzt wird.

Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich xenogener Zellen und Gewebe:

7.37 Die Verwendung xenogener Zellen/Gewebe bei der Herstellung von ATMPs birgt zusätzliche Risiken der Übertragung bekannter und unbekannter Pathogene auf Menschen, einschließlich des potenziellen Risikos einer Einschleppung neuer Infektionskrankheiten. Die Auswahl der Spendertiere muss daher streng kontrolliert werden. Ursprungs-/Spendertiere sollten gesund und spezifiziert pathogenfrei (SPF) sein und unter SPF-Bedingungen einschließlich Gesundheitsüberwachung gehalten werden. Das Spender-/Ursprungstier sollte in Gefangenschaft in speziell für diesen Zweck ausgelegten Einrichtungen (Barrierebedingungen) aufgezogen worden sein. Bei der Herstellung von ATMPs ist es nicht zulässig, xenogene Zellen und Gewebe von Wildtieren oder Schlachthöfen zu verwenden. Auch Zellen und Gewebe von Gründertieren sollten nicht verwendet werden.

7.38 Es sollten geeignete Maßnahmen implementiert werden, um Vorfälle zu ermitteln und zu vermeiden, die die Gesundheit der Ursprungs-/Spendertiere beeinträchtigen oder sich negativ auf die Barrierebedingungen der Einrichtung oder den SPF-Status der Ursprungs-/Spendertiere auswirken können. Neben der Einhaltung der Bestimmungen zu TSE sollten andere Fremd-Agenzien von Belang (Zoonosen, Krankheiten der Ursprungstiere) überwacht und protokolliert werden. Bei der Erstellung des Überwachungsprogramms sollten Fachleute hinzugezogen werden.

7.39 Krankheitsfälle in der Herde sollten untersucht werden im Hinblick auf die Eignung in Kontakt stehender Tiere für die weitere Verwendung (in der Herstellung, als Quelle für Ausgangs- und Rohstoffe, in der Qualitätskontrolle und bei Sicherheitsprüfungen). Die getroffenen Entscheidungen müssen protokolliert werden. Ein Look-back-Verfahren sollte vorhanden sein, das den Entscheidungsprozess informiert über die fortbestehende Eignung des biologischen Wirkstoffs oder Arzneimittels, in welchem die Zellen/Gewebe tierischen Ursprungs verwendet oder integriert wurden. Dieser Entscheidungsprozess kann die wiederholte Prüfung von Rückstellungsproben desselben Spendertiers aus vorhergehender Gewinnung (falls zutreffend) umfassen, um die letzte negative Spende zu bestimmen.

7.40 Wartezeiten für Therapeutika, die in der Behandlung der Ursprungs-/Spendertiere eingesetzt werden, müssen dokumentiert und verwendet werden, um entsprechende Tiere für einen festgelegten Zeitraum aus dem Programm zu nehmen.



8 Saatgut und Zellbanksystem

8.10 Es wird empfohlen, das System des Master- und Arbeitssaatguts/der Master- und Arbeitszellbänke für allogene Produkte zu verwenden, die keine Übereinstimmung zwischen Spender und Patient erfordern. Die Etablierung von Saatgut und Zellbänken ist jedoch nicht zwingend erforderlich.

8.11 Werden Saatgut und Zellbänke, einschließlich der Ebene des Master- und Arbeitssaatguts, verwendet, sollten sie unter geeigneten Umständen etabliert werden, einschließlich der Einhaltung der GMP-Grundsätze gemäß dieser Leitlinien. Dazu zählt eine angemessen kontrollierte Umgebung zum Schutz der Saatgut und der Zellbank sowie des damit umgehenden Personals. Während der Etablierung der Saatgut und der Zellbank sollte es keinen gleichzeitigen Umgang mit anderem lebenden oder infektiösen Material (z. B. Viren, Zelllinien oder Zellstämme) im selben Bereich geben.

8.12 Die Anzahl der Generationen (Populationsdopplungen, Passagen) sollte mit den Spezifikationen in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen.

8.13 Für Schritte vor dem Anlegen des Master-Saatguts oder der Zellbank sollte eine entsprechende Dokumentation vorliegen, um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten. Dies schließt Fragen zu Komponenten ein, die während der Entwicklung verwendet werden und die Produktsicherheit möglicherweise beeinflussen (z. B. Reagenzien biologischen Ursprungs), falls zutreffend, ab der initialen Gewinnung und der genetischen Entwicklung.

8.14 Es wird jedoch anerkannt, dass für in der Vergangenheit (d. h. vor Inkrafttreten der Verordnung 1394/2007) etablierte Saatgut und Zellbänke gegebenenfalls keine umfassenden Informationen verfügbar sind. Die Verwendung von Ausgangsstoffen, die von solchen Saatgut/Zellbänken stammen, ist nur in Ausnahmefällen und unter der Voraussetzung zulässig, dass die fehlenden Informationen durch ausführliche Charakterisierung kompensiert werden. Darüber hinaus sollten die zuständigen Behörden im Rahmen der Bewertung des Antrags auf Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung dem Vorgehen zustimmen.

8.15 Die Sicherheitsprüfung und Charakterisierung von Zellbänken sind wichtig für die Chargenkonformität und zur Vermeidung einer Kontamination durch Fremd-Agenzien. Saatgut und Zellbänke sollten so aufbewahrt und verwendet werden, dass die Risiken einer Kontamination oder Beeinträchtigung minimiert werden (z. B. Lagerung in der Gasphase flüssigen Stickstoffs in versiegelten Behältern). Kontrollmaßnahmen für die Aufbewahrung verschiedener Saaten/Zellen im selben Bereich oder derselben Ausrüstung sollten gewährleisten, dass es nicht zu Verwechslungen kommt, und sollten die infektiöse Natur des Materials berücksichtigen, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden.

8.16 Lagerbehälter sollten versiegelt, eindeutig gekennzeichnet und bei einer geeigneten Temperatur aufbewahrt werden. Lagerbestände sind zu erfassen. Die Lagertemperatur sollte kontinuierlich überwacht und die Protokolle aufbewahrt werden. Abhängig von der Kritikalität sollten Alarmsysteme in Betracht gezogen werden. Falls flüssiger Stickstoff verwendet wird, sollte der Stickstofffüllstand ebenfalls überwacht werden. Abweichungen von festgelegten Grenzwerten sowie Korrektur- und Präventivmaßnahmen sollten protokolliert werden.

8.17 Nach der Etablierung der Zellbänke sowie des Master- und Virussaatguts sollten Quarantäne- und Freigabeverfahren durchgeführt werden. Ein Nachweis der Stabilität und der Rückgewinnung von Saaten und Banken sollte dokumentiert werden, und Protokolle sollten so aufbewahrt werden, dass eine Trendauswertung möglich ist. Im Falle von ATMP-Prüfpräparaten ist ein schrittweises Vorgehen zulässig. Daher sollten vorläufige Stabilitätsdaten (z. B. aus früheren Entwicklungsphasen oder geeigneten Zellmodellen) vor Verwendung des Produkts in einer klinischen Prüfung zur Verfügung stehen, und die Stabilitätsdaten sollten im Laufe der klinischen Prüfung durch reale Daten ausgebaut werden.

8.18 Aus dem Kryolager entnommene Behälter dürfen nur dann zurückgestellt werden, wenn dokumentiert werden kann, dass geeignete Bedingungen aufrechterhalten wurden.

8.19 Der Zugriff auf Zellbänke sollte auf befugtes Personal begrenzt werden.

Zellvorrat

8.20 Zellbasierte Produkte werden häufig aus einem Zellvorrat erzeugt, der aus einer begrenzten Anzahl von Passagen gewonnen wurde. Im Gegensatz zum zweistufigen System der Master- und Arbeitszellbank ist die Anzahl der Produktionsläufe von einem Zellvorrat durch die Anzahl der nach Expansion erhaltenen Aliquots begrenzt und deckt nicht den gesamten Lebenszyklus des Produkts ab. Veränderungen des Zellvorrats (einschließlich der Einführung von Zellen von neuen Spendern) sollten in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung adressiert und deren Bestimmungen eingehalten werden.

8.21 Es empfiehlt sich, Bestände aufzuteilen und die aufgeteilten Bestände an unterschiedlichen Orten aufzubewahren, um das Risiko eines vollständigen Verlusts zu minimieren. Die Kontrollen an diesen Orten sollten die in den vorangehenden Abschnitten genannten Sicherungen vorsehen.

8.22 Werden Zellvorräte verwendet, sollten die Handhabung, Lagerung und Freigabe der Zellen in Übereinstimmung mit den oben für Zellbänke aufgeführten Grundsätzen erfolgen.

Außerhalb von GMP-Bedingungen und vor Inkrafttreten der Verordnung 1394/2007 erstellte Zellvorräte/Zellbänke und virales Saatgut

8.23 Die Erstellung neuer Zellvorräte/Zellbänke und viralem Saatgut sollte in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen kann es möglich sein, die Verwendung von Zellvorräten/Zellbänken und viralem Saatgut zuzulassen, die vor Inkrafttreten der Verordnung 1394/2007 generiert wurden und nicht über vollständige GMP-Compliance verfügen. In diesen Fällen sollte eine Risikoanalyse durchgeführt werden,



um die Prüfungsanforderungen zu ermitteln, die zur Sicherstellung der Qualität des Ausgangsstoffs erforderlich sind. In allen Fällen liegt die Gesamtverantwortung für die Qualität – wie auch für deren Auswirkungen auf das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Produkts – beim Hersteller des ATMP und/oder, sofern zutreffend, beim Sponsor oder Zulassungsinhaber.

8.24 Die Verwendung von Ausgangsstoffen aus Zellvorräten/Zellbänken und viralem Saatgut, die außerhalb von GMP-Bedingungen und vor Inkrafttreten der Verordnung 1394/2007 generiert wurden, sollte durch die zuständigen Behörden im Rahmen der Bewertung des Antrags auf Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung genehmigt werden.

9 Produktion

9.1 Allgemeine Grundsätze

9.10 Die Produktionsvorgänge, einschließlich der Abfüllung, Verpackung und – sofern zutreffend – Kryokonservierung – sollten nach klar definierten Verfahren erfolgen, die so ausgestaltet sind, dass die Qualität des Produkts und eine gleichbleibende Produktion (der jeweiligen Entwicklungsphase entsprechend) sichergestellt sind und die in der jeweiligen Herstellungserlaubnis und Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung festgelegten Bestimmungen eingehalten werden.

9.11 Im Falle von ATMP-Prüfpräparaten können die Produktkenntnisse begrenzt sein, insbesondere in den frühen Phasen der klinischen Prüfungen (Phase I und I/II). Es wird daher anerkannt, dass der Herstellungsprozess (einschließlich der Qualitätskontrollen) mit wachsender Kenntnis des Prozesses gegebenenfalls angepasst werden muss. In den frühen Entwicklungsphasen ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Herstellungsprozess sorgfältig kontrolliert und dokumentiert wird. Es wird davon ausgegangen, dass der Herstellungsprozess und die Qualitätskontrollen im Laufe der Entwicklung präziser werden.

9.12 Herstellungsprozesse und deren Kontrollstrategien sollten regelmäßig überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Dies ist besonders während der frühen Phasen der klinischen Prüfungen von Bedeutung; jedoch ist es auch wichtig, Schritte in Betracht zu ziehen, die während der verschiedenen Phasen des Lebenszyklus zur Verminderung von Prozessschwankungen und zur Steigerung der Reproduzierbarkeit erforderlich sind.

9.13 Werden neue Herstellungsvorschriften oder -prozesse eingeführt, sollte deren Eignung nachgewiesen werden. Die Folgen von Änderungen an der Produktion hinsichtlich der Qualität des Fertigprodukts und der gleichbleibenden Produktion (der jeweiligen Entwicklungsphase entsprechend) sollten vor der Einführung berücksichtigt werden. Änderungen an der Herstellungsvorschrift oder -methode sollten in Einklang mit den in Abschnitt 6.2 festgelegten Grundsätzen gehandhabt werden.

9.14 Jede Abweichung von Anweisungen oder Verfahren sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn eine Abweichung vorkommt, sollte sie schriftlich von einer dafür verantwortlichen Person (nach Beurteilung der Folgen für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit), soweit angemessen in Zusammenarbeit mit der sachkundigen Person, bestätigt werden. Abweichungen sollten untersucht werden, um die Ursache zu identifizieren und, sofern zutreffend, Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen zu treffen.

9.2 Umgang mit eingehenden Materialien und Produkten

9.15 Jeder Umgang mit Materialien und Produkten (z. B. Wareneingang und Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung und Verpackung) sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen durchgeführt und, sofern zutreffend, protokolliert werden. Die Kontrollstrategie sollte geeignet sein und die Risiken berücksichtigen.

9.16 Alle eingehenden Stoffe sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. Die spezifischen Anforderungen für Roh- und Ausgangsstoffe sind in Abschnitt 7 beschrieben. Für andere Stoffe ist es zulässig, sich auf von Dritten (z. B. vom Lieferanten) bereitgestellte Dokumentation zu verlassen, vorausgesetzt, alle Risiken wurden hinreichend verstanden und es wurden geeignete Maßnahmen getroffen, um die Risiken zu eliminieren oder sie auf ein akzeptables Maß zu reduzieren (z. B. Qualifizierung der Lieferanten). Falls erforderlich sollten eine Identitätsverifizierung und/oder -prüfung in Betracht gezogen werden.

9.17 Eingehende Stoffe und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe zur Verwendung oder zum Vertrieb durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.

9.18 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten durch den Leiter der Qualitätskontrolle nach Überprüfung ihrer Übereinstimmung mit den relevanten Spezifikationen freigegeben werden, bevor sie in der Produktion verwendet werden können.

9.19 Alle Stoffe und Produkte sollten unter geeigneten Bedingungen gelagert werden, um die Qualität zu gewährleisten, und übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestands zu ermöglichen. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Implementierung geeigneter Maßnahmen gerichtet werden, um Verwechslungen autologer Produkte und anderer fest zugeordneter Produkte (d. h. für spezifische Patienten vorgesehene Produkte) zu vermeiden.



9.20 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle verwendeten Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und, soweit angemessen, auch Räume, beschriftet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seiner Chargenbezeichnung und gegebenenfalls seiner Stärke gekennzeichnet werden. Soweit angezeigt, sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.

9.21 Etiketten an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein. Es ist oft hilfreich, zusätzlich zum Wortlaut der Etiketten den Status (z. B. in Quarantäne, angenommen, zurückgewiesen, sauber usw.) mit Farben anzuzeigen. Die Kompatibilität der Etiketten mit den Lagerungs- oder Verarbeitungsbedingungen (z. B. extrem niedrige Lagerungstemperaturen, Wasserbad) sollte überprüft werden.

9.22 Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt werden. Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität nachteilig beeinträchtigen könnten, sollten untersucht, protokolliert und dem Leiter der Qualitätskontrolle gemeldet werden.

9.3 Betriebsmittel

9.3.1 Wasser

9.23 Das für die Herstellung von ATMPs verwendete Wasser sollte von geeigneter Qualität sein und regelmäßig auf das Fehlen von Kontaminationen geprüft werden (chemische und biologische sowie, soweit zutreffend, durch Endotoxine).

9.24 Die Wartung der Wassersysteme sollte sorgfältig erfolgen, um die Vermehrung von Mikroorganismen zu vermeiden. Bei vor Ort hergestelltem Wasser für Injektionszwecke sollte besondere Aufmerksamkeit auf die Vermeidung von Keimwachstum gerichtet werden, z. B. durch konstante Zirkulation bei einer Temperatur über 70 °C.

9.25 Leitungen für Wasser für Injektionszwecke, für gereinigtes Wasser und, sofern zutreffend, andere Wasserleitungen sollten gemäß schriftlich festgelegter Verfahren sanitisiert werden, in denen die Aktionslimits für mikrobiologische Kontamination und die zu treffenden Maßnahmen aufgeführt sind. Nach einer chemischen Sanitisierung eines Wassersystems sollte ein validiertes Spülverfahren erfolgen, das gewährleistet, dass das Sanitisierungsmittel wirksam entfernt wurde.

9.26 Bei Verwendung von abgepacktem Wasser für Injektionszwecke, das mit dem Europäischen Arzneibuch¹⁵ übereinstimmt, entfällt die Notwendigkeit eines Nachweises der Angemessenheit der Qualität des Wassers für Injektionszwecke gemäß den vorstehenden Abschnitten.

9.3.2 Medizinische Gase

9.27 Für die Produktion von ATMPs verwendete Gase sollten von geeigneter Qualität sein.

9.28 Soweit möglich sollten Gase, die während der Verarbeitung direkt mit dem Produkt in Berührung kommen, mit dem Europäischen Arzneibuch übereinstimmen. Die Verwendung von Gasen technischer Qualität sollte durch eine Risikoanalyse gestützt und ihre Qualität im Dossier für die klinische Prüfung/Zulassungsdossier beschrieben werden.

9.29 Gase, die in aseptische Arbeitsbereiche eingebracht werden oder mit dem Produkt in Kontakt kommen, sollten durch sterilisierende Filter geleitet werden. Die Unversehrtheit kritischer Gasfilter sollte in geeigneten, wissenschaftlich begründeten Abständen bestätigt werden. Bei Chargen, die für mehr als einen Patienten bestimmt sind, wird im Allgemeinen erwartet, dass die kritischen Gasfilter vor der Chargenfreigabe geprüft werden. Flüssiger Stickstoff zur Lagerung von Zellen in geschlossenen Behältern braucht nicht gefiltert zu werden.

9.3.3 Reindampf

9.30 Für die Herstellung von Reindampf verwendetes Wasser sollte von geeigneter Qualität sein. Für die Sterilisation verwendeter Dampf sollte von geeigneter Qualität und frei sein von Zusätzen in solchen Mengen, die eine Kontamination des Produktes oder der Ausrüstung verursachen könnten.

9.4 Vermeidung von Kreuzkontamination in der Produktion

9.31 Vor jedem Herstellungsschritt sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für den derzeitigen Vorgang nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind. Verwechslungen von Materialien sollten vermieden werden; besondere Vorkehrungen sollten getroffen werden, um Verwechslungen autologer Materialien oder anderer fest zugeordneter Materialien zu vermeiden.

9.32 Auf jeder Herstellungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobiologischer und anderer Kontamination (z. B. durch Pyrogene/Endotoxine sowie Partikel [Glas und andere sichtbare und nicht sichtbare Partikel]) geschützt werden. Es sollten außerdem geeignete Maßnahmen getroffen werden, um die Zubereitung von Lösungen, Puffern und anderen Zusätzen vor dem Risiko einer Kontamination zu schützen (oder die Keimbelastung innerhalb des zulässigen, in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung vorgesehenen Bereichs zu halten).

9.33 Die Risiken einer Kreuzkontamination sollten mit Blick auf die Eigenschaften des Produkts (z. B. biologische Eigenschaften der Ausgangsstoffe, Widerstandsfähigkeit gegen Reinigungsverfahren) und den Herstellungsprozess (z. B. Verwendung von Prozessen, die gute Bedingungen für das Wachstum fremder Mikroorganismen bieten) bewertet werden. Ist eine Sterilisation des Fertigprodukts nicht möglich, sollte besondere Aufmerksamkeit auf Herstellungsschritte gerichtet werden, bei denen es zu einer Exposition gegenüber der Umgebung kommt (z. B. Abfüllung).

¹⁵ Monographie 0169.



9.34 Bei allen Herstellungsschritten, bei denen es zu einer unerwünschten Aerosolbildung kommen kann (z. B. Zentrifugation, Arbeit unter Vakuum, Homogenisierung, Ultraschallbehandlung), sollten geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen werden, um eine Kreuzkontamination zu verhindern. Besondere Vorkehrungen sollten bei der Arbeit mit infektiösen Materialien getroffen werden.

9.35 Es sollten Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination getroffen werden, die den ermittelten Risiken entsprechen. Unter anderem können folgende Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination in Betracht gezogen werden:

- (i) Abgetrennte Räume.
- (ii) Feste Zuordnung der gesamten Herstellungseinrichtung oder eines in sich geschlossenen Produktionsbereiches auf Kampagnenbasis (zeitlich feste Zuordnung), gefolgt von einem Reinigungsprozess mit validierter Wirksamkeit.
- (iii) Einsatz geschlossener Systeme bei der Verarbeitung und dem Material-/Produkttransfer zwischen den Ausrüstungen.
- (iv) Gebrauch von Schleusen und Druckkaskaden zur Einschränkung möglicher Luftschadstoffe innerhalb spezifischer Bereiche.
- (v) Einsatz von Einwegmaterialien zum einmaligen Gebrauch.
- (vi) Angemessene Reinigungsverfahren. Das Reinigungsverfahren (Methode, Zahl der Reinigungsschritte usw.) sollte an die spezifischen Eigenschaften des Produkts und des Herstellungsprozesses angepasst werden. Es sollte eine Risikobewertung durchgeführt werden, um die erforderlichen Reinigungs-/Dekontaminationsverfahren einschließlich deren Häufigkeit zu bestimmen. Mindestens nach jeder Charge sollte eine ausreichende Reinigung/Dekontamination erfolgen. Die Reinigungs-/Dekontaminationsverfahren sollten gemäß der Erläuterung in Abschnitt 10.2 validiert werden.
- (vii) Weitere geeignete technische Maßnahmen, wie z. B. die feste Zuordnung bestimmter Ausrüstungsteile (z. B. Filter) zu einem bestimmten Produkttyp mit einem spezifischen Risikoprofil.
- (viii) Weitere geeignete organisatorische Maßnahmen, wie z. B. das Belassen spezieller Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht, die Implementierung geeigneter Maßnahmen zur Behandlung von Abfall, kontaminiertem Spülwasser und beschmutzter Kleidung oder Zugangsbeschränkungen für das Personal.

9.36 Die Kontrollstrategie ist vielschichtig und sollte sämtliche potenziellen Risiken ansprechen, einschließlich Maßnahmen auf der Ebene der Einrichtungen, Ausrüstung und des Personals, Kontrollen von Ausgangs- und Rohstoffen, Implementierung effektiver Sterilisierungs- und Sanitisierungsverfahren sowie geeigneter Überwachungssysteme. Die Gesamtheit der angewandten Maßnahmen sollte sicherstellen, dass Kontaminationen der in der Herstellungsstätte hergestellten Produkte ausgeschlossen sind. Es ist wichtig, sich nicht alleine auf den letzten Herstellungsschritt oder die Prüfung des Fertigprodukts zu stützen.

9.37 Die Wirksamkeit der implementierten Maßnahmen sollte in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren überprüft werden. Diese Beurteilung sollte erforderlichenfalls Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen nach sich ziehen.

9.38 Unbeabsichtigt verschüttete Materialien, insbesondere lebende Mikroorganismen, sollten schnell und sicher beseitigt werden. Es sollten qualifizierte Dekontaminationsverfahren verfügbar sein, die den bei der Herstellung verwendeten Organismus sowie die mit den jeweiligen biologischen Materialien verbundenen Risiken berücksichtigen.

9.5 Aseptische Herstellung

9.5.1 Allgemeine Grundsätze

9.39 Die Mehrheit der ATMPs kann nicht im Endbehältnis sterilisiert werden. In solchen Fällen sollte der Herstellungsprozess aseptisch durchgeführt werden (d. h. unter Bedingungen, die eine mikrobiologische Kontamination verhindern). Dies erfordert insbesondere, dass für Herstellungsaktivitäten, die das Produkt dem Risiko einer Kontamination aussetzen können, die folgenden Maßnahmen getroffen werden sollten:

9.40

- a) Die Herstellung sollte in reinen Bereichen mit einem angemessenen Reinheitsgrad der Umgebung stattfinden. Im Einzelnen:

9.41

- Produktion in einem geschlossenen System, einem Isolator oder einem Überdruckisolator: ein Umgebungsbereich der Reinheitsklasse D ist zulässig.

9.42 Die Isolatoren sollten erst nach geeigneter Validierung eingeführt werden. Bei der Validierung sind alle kritischen Faktoren der Isolatortechnologie zu berücksichtigen, z. B. Luftqualität innerhalb und außerhalb (Umgebung) des Isolators, Desinfizierung, Transferprozess und Integrität des Isolators.

9.43 Die Überwachung sollte routinemäßig durchgeführt werden und häufige Tests auf Leckdichte des Isolators und des Handschuh/Ärmel-Systems einschließen. Der Transfer von Materialien in den und aus dem Isolator stellt eine der größten potenziellen Kontaminierungsquellen dar, weshalb geeignete Kontrollmaßnahmen getroffen werden sollten.



9.44 Werden Materialien in das geschlossene System eingebracht/aus diesem entnommen, ohne dass eine aseptische Verbindung besteht (z. B. Verwendung steriler Anschlüsse, Verwendung von Filtern), kann das System nicht mehr als geschlossen betrachtet werden.

9.45 In hinreichend begründeten Ausnahmefällen (z. B. Herstellung des ATMP findet im Operationssaal statt und kann nicht in einen außerhalb davon befindlichen reinen Bereich verlegt werden, da der Zeitraum zwischen der Spende und der Verabreichung des Produkts sehr kurz ist und der Patient im Operationssaal auf die Verabreichung des ATMP wartet) können geschlossene Systeme in eine kontrollierte, aber nicht klassifizierte Umgebung platziert werden. Die Bedingungen im Operationssaal, in dem die Herstellungsaktivität stattfindet, sollten geeignet und ausreichend sein, um die Qualität und Sicherheit des Produkts sicherzustellen. Es wird betont, dass dies nur in Ausnahmefällen zulässig ist und das Produkt zu keinem Zeitpunkt der Umgebung ausgesetzt sein sollte (z. B. unterstützende Daten von Tests auf Leckdichte und Dichtigkeitsprüfung der Ausrüstung mit Druck). Darüber hinaus sollte nachgewiesen werden, dass der erwartete klinische Nutzen für den Patienten die mit dem Fehlen eines klassifizierten Umgebungsbereichs verbundenen Risiken überwiegt.

9.46

- Produktion in einem offenen System: Im Allgemeinen, wenn das Produkt der Umgebung ausgesetzt ist (z. B. Bearbeitung unter einem Laminar-Air-Flow), ist für die aseptische Zubereitung und Abfüllung ein kritischer reiner Bereich der Klasse A mit einer Umgebung der Klasse B erforderlich.

9.47 Außerdem gelten folgende Grundsätze:

- Die Zubereitung von Lösungen, die während des Prozesses steril filtriert werden müssen, kann in einem Bereich der Reinheitsklasse C erfolgen.
- Für den Herstellungsprozess viraler Vektoren gelten folgende Erwägungen:
 - Die Expansionsphase vor der Sterilfiltration kann in einem kritischen reinen Bereich der Klasse A mit einer Umgebung der Reinheitsklasse C erfolgen.
 - Die Sterilfiltration und die Abfüllung müssen in einem kritischen, reinen Bereich der Klasse A mit einer Umgebung der Reinheitsklasse B erfolgen, es sei denn, ein geschlossenes System mit sterilen Anschlüssen wird verwendet.

9.48 Im Falle von ATMP-Prüfpräparaten in sehr frühen Phasen/in Studien zum Nachweis des Wirkprinzips können unter den in Abschnitt 2.3.4 erläuterten Bedingungen alternative Vorgehensweisen möglich sein.

9.49

- Die Verwendung von Technologien wie z. B. der Verarbeitung in sterilen Einwegsets, Inkubation in geschlossenen Flaschen, Beuteln oder Fermentern¹⁶ in einer Umgebung der Klasse C kann zulässig sein, wenn geeignete Kontrollmaßnahmen implementiert werden, um die Gefahr einer Kreuzkontamination zu verhindern (z. B. ausreichende Kontrolle von Materialien, Personalfüssen und Sauberkeit). Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf gerichtet werden, ob die Materialien im Anschluss in einen Bereich mit einer höheren Reinheitsklasse transportiert werden.

9.50

- b) Materialien, Ausrüstung und andere Artikel, die in einen reinen Bereich eingebracht werden, sollten nicht zu einer Kontamination führen. Zu diesem Zweck sollten zweitägige, in die Wand eingelassene Sterilisatoren oder andere effektive Verfahren (z. B. H₂O₂-Schleusen) verwendet werden.

9.51 Eine Sterilisation von Gegenständen und Materialien kann an anderer Stelle erfolgen, wenn der Sterilisationsprozess validiert wird und mehrere Umhüllungen genutzt werden (falls möglich in derselben oder höherer Anzahl als die Zugangsstufen in den reinen Bereich) und beim Eintritt durch eine Schleuse angemessene Oberflächendesinfektionsmaßnahmen erfolgen. Werden Nährmedien nicht vorsterilisiert (d. h. bereits durch den Lieferanten sterilisiert) geliefert, wird empfohlen, die Medien vor Ort zu sterilisieren.

9.52 Ist eine Sterilisation von Gegenständen, Materialien oder Ausrüstung nicht möglich, sollte ein streng kontrollierter Prozess implementiert werden, um die Risiken zu minimieren (z. B. Behandlung des Biopsats mit Antibiotika, Sterilfiltration von Rohstoffen, ausreichende Desinfektion von Materialien). Die Effektivität des Prozesses sollte in angemessenen Abständen überprüft werden.

9.53

- c) Die Zugabe von Materialien oder Kulturen in Fermenter und andere Behälter und die Probenahme sollten unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen vorgenommen werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Dabei ist Sorge zu tragen, dass die Behälter vor der Zugabe oder Probenahme ordnungsgemäß verbunden wurden. Inline-Sterilfilter sollten, wo möglich, für die routinemäßige Zugabe von Gasen, Medien, Säuren oder Laugen, Antischaummitteln usw. in die Bioreaktoren verwendet werden.

9.54 Die Bedingungen für Probengewinnung, Zugaben und Transfers unter Beteiligung replikationsfähiger Vektoren oder von Materialien infizierter Spender sollten die Freisetzung von viralem/infiziertem Material verhindern.

¹⁶ Wenn die geschlossenen Flaschen, Beutel oder Fermenter eine vollständige Isolierung des Produkts von der Umgebung ermöglichen, werden sie als geschlossene Systeme betrachtet, für die die einschlägigen Grundsätze geschlossener Systeme gelten.



9.5.2 Validierung aseptischer Verfahren

9.55 Die Validierung aseptischer Verfahren sollte eine Prozesssimulation einschließen. Die aseptische Prozesssimulation ist die Ausführung des Herstellungsprozesses mithilfe eines sterilen mikrobiologischen Wachstumsmediums und/oder Placebos (z. B. Nährmedium von Zellen, das das Bakterienwachstum erwiesenermaßen fördert), durch die überprüft wird, ob die Herstellungsverfahren geeignet sind, Kontamination während der Produktion zu verhindern. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sollten protokolliert werden. Die Prozesssimulation sollte dem routinemäßigen Herstellungsprozess soweit wie möglich entsprechen und an denselben Orten durchgeführt werden, an denen auch die Produktion stattfindet. Der Schwerpunkt der Prozesssimulation sollte auf allen von Mitarbeitern ausgeführten Vorgängen mit offenen Prozessschritten liegen. Alle potenziellen Eingriffe in den Prozess und alle potenziellen Belastungen für den Prozess (z. B. Nachtschichten) sollten berücksichtigt werden.

9.56 Ein geeignetes simuliertes Modell (z. B. Verwendung von Alternativen zur Herstellungsausrüstung [„Probe-Materialien“]) kann zulässig sein, vorausgesetzt, dies ist hinreichend begründet.

9.57 Alternative Ansätze können auch für Schritte entwickelt werden, die sehr zeitaufwändig sind. Die Simulation eines geringeren Zeitbedarfs für bestimmte Aktivitäten (z. B. Zentrifugation, Inkubation) sollte mit Blick auf die Risiken begründet werden. In einigen Fällen kann es auch zulässig sein, den Prozess in einzelne Schlüsselphasen aufzuteilen, die separat simuliert werden, vorausgesetzt, dass auch die Übergänge zwischen den einzelnen Phasen evaluiert werden. Wird für die Herstellung eines ATMP ein geschlossenes System verwendet, sollte der Schwerpunkt der Prozesssimulation auf den Schritten liegen, die die Verbindungen mit dem geschlossenen System betreffen.

9.58 Bei der Herstellung verschiedener Arten von ATMPs kann der Matrixing- und/oder der Bracketing-Ansatz in Betracht gezogen werden. Beim Bracketing-Ansatz werden nur Proben in die vollständige Prozesssimulation einbezogen, die Extreme bestimmter Designfaktoren darstellen. Dieser Ansatz kann akzeptiert werden, wenn verschiedene Produkte ähnlich in der Handhabung sind (gleiche Ausrüstung und gleiche Verarbeitungsschritte). Beim Matrixing-Ansatz kann es möglich sein, Nährmedien für verschiedene ATMPs, die ähnliche Verarbeitungsschritte aufweisen, zu kombinieren, vorausgesetzt, dass der Worst Case durch den Matrixing-Ansatz abgedeckt wird. Die gemeinsame Verwendung von Bracketing und Matrixing sollte hinreichend begründet sein.

9.59 Gefüllte Behältnisse sollten umgedreht werden, um sicherzustellen, dass das Medium/Placebo mit allen Teilen des Behältnisses/Verschlusses in Kontakt kommt, und sollten inkubiert werden. Die Auswahl der Dauer und Temperatur der Inkubation sollten begründet und für den simulierten Prozess und das ausgewählte Medium/Placebo geeignet sein.

9.60 Alle Kontaminanten aus den gefüllten Behältnissen sollten identifiziert werden. Die Ergebnisse sollten insbesondere mit Bezug auf die Gesamtqualität des Produkts und die Eignung des Herstellungsprozesses beurteilt werden. Das Ziel sollte ein Nullwachstum sein. Jegliches festgestellte Wachstum sollte untersucht werden. Weist das festgestellte Wachstum auf einen potenziellen systemischen Fehler hin, sollten die potenziellen Auswirkungen auf die seit der letzten erfolgreichen Nährmediensimulation hergestellten Chargen beurteilt und geeignete Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen getroffen werden.

9.61 Die Prozesssimulation zur Unterstützung der Erstvalidierung sollte mit drei aufeinanderfolgenden, erfolgreichen Simulationen pro Herstellungsprozess durchgeführt werden.

9.62 Die Prozesssimulation (ein Durchlauf) sollte regelmäßig wiederholt werden, um fortlaufend sicherzustellen, dass der Prozess und das Personal in der Lage sind, eine aseptische Herstellung zu gewährleisten. Die Häufigkeit sollte basierend auf einer Risikobewertung festgelegt werden, sollte im Allgemeinen jedoch nicht geringer sein als alle sechs Monate (für jeden Herstellungsprozess).

9.63 Bei seltener Produktion (d. h., wenn der Zeitraum zwischen der Produktion von zwei Chargen mehr als sechs Monate beträgt), ist es allerdings zulässig, die Prozesssimulation erst kurz vor der Herstellung der nächsten Charge durchzuführen, vorausgesetzt, die Ergebnisse der Prozesssimulation stehen vor Produktionsbeginn zur Verfügung. Bei langer Inaktivität (d. h. über ein Jahr) sollte die Validierung vor dem erneuten Produktionsstart jedoch mit drei Durchläufen durchgeführt werden.

9.64 Beim Erwägen der Häufigkeit der Simulationstests muss der Hersteller auch berücksichtigen, welche Bedeutung der Test mit Nährmedien für die Schulung der Mitarbeiter und ihre Fähigkeit zur Arbeit in einer aseptischen Umgebung hat (siehe Abschnitt 3.2).

9.65 Eine Prozesssimulation sollte auch in Fällen durchgeführt werden, in denen wichtige Änderungen am Prozess vorgenommen wurden (z. B. Veränderungen am HVAC-System, an der Ausrüstung usw.). In diesem Fall sind drei Durchläufe erforderlich.

9.5.3 Sterilisation

9.66 Die angewandten Sterilisationsverfahren sollten mit Blick auf die spezifischen Eigenschaften des Produkts geeignet sein. Insbesondere sollte, wenn eine Sterilisation der Ausgangsstoffe (z. B. chemischer Matrizen), Rohstoffe und Hilfsstoffe erforderlich ist, sichergestellt werden, dass das angewandte Sterilisationsverfahren (z. B. Hitze, Bestrahlung, Filtration oder chemische Inaktivierung) Kontaminanten effektiv entfernt, dabei jedoch die Aktivität der Ausgangs-/Rohstoffe und Hilfsstoffe erhält.

9.67 Das/die angewandte(n) Sterilisationsverfahren sollte(n) validiert werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die angewandte Sterilisationsmethode nicht mit dem Europäischen Arzneibuch übereinstimmt. Zusätzliche Hinweise zu Sterilisationsmethoden finden sich in Anhang 1 zu Teil I der Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis (Eudralex Band 4).



9.68 Lösungen oder Flüssigkeiten, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können, sollten durch ein steriles Filter mit einer nominellen Porengröße von 0,22 Mikron (oder weniger) oder ein anderes Filter mit mindestens gleichem Rückhaltevermögen für Mikroorganismen in ein zuvor sterilisiertes Behältnis filtriert werden.

9.69 Das Filter sollte keine negativen Auswirkungen auf das Produkt haben (z. B. durch Entfernen von Komponenten aus dem oder Abgabe von Substanzen in das Produkt). Die Unversehrtheit des sterilisierenden Filters sollte vor dessen Verwendung verifiziert werden, wenn Verdacht besteht, dass das Filter durch die Verarbeitung beschädigt wurde, und sollte auch durch Online-Prüfungen direkt nach der Verwendung mittels einer geeigneten Methode (z. B. Bubble-Point-, Diffusions- (Diffusive-Flow-), Wasserintrusions- oder Druckhaltetest) bestätigt werden. Kann die Filterintegrität nicht überprüft werden (z. B. bei kleinen Chargengrößen), kann ein alternativer Ansatz angewendet werden, der auf einer Risikobewertung basieren sollte. Das gleiche Filter sollte nicht für verschiedene Chargen verwendet werden. Zudem sollte das gleiche Filter nicht länger als einen Arbeitstag verwendet werden, es sei denn, die darüber hinausgehende Verwendung ist validiert worden.

9.6 Weitere Arbeitsgrundsätze

9.70 Kritische Qualitätsparameter (gemäß Angabe in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung) sollten in angemessenen Abständen überwacht werden. Sofern technisch möglich, wird die fortlaufende Überwachung wichtiger Prozessparameter (z. B. in Bioreaktoren) erwartet. Abweichungen sollten protokolliert und untersucht und die getroffenen Maßnahmen ebenfalls dokumentiert werden.

9.71 Erforderliche Umgebungskontrollen (siehe Abschnitt 4.3.3) sollten ausgeführt und protokolliert werden.

9.72 Wird chromatographische Ausrüstung verwendet, sollte eine geeignete Kontrollstrategie für Matrizen, Gehäuse und zugehörige Ausrüstung (angepasst an die Risiken) implementiert werden, wenn diese bei der Kampagnenherstellung und in Umgebungen, die für mehrere Produkte genutzt werden, eingesetzt werden. Die Wiederverwendung ein und derselben Matrix in unterschiedlichen Prozessstufen sollte vermieden werden. Eine etwaige solche Wiederverwendung sollte durch angemessene Validierungsdaten gestützt werden. Für die Chromatographiesäulen sollten die Akzeptanzkriterien, Betriebsbedingungen, Regenerationsmethoden, Lebensdauer und Desinfektions- bzw. Sterilisationsverfahren festgelegt werden.

9.73 Wird bei der Herstellung von ATMPs ionisierende Strahlung verwendet, sollte Anhang 12 des Teils I der Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis (Eudralex Band 4) bezüglich weiterer Anleitungen konsultiert werden.

9.7 Verpackung

9.74 Die Eignung der primären Verpackungsmaterialien sollte mit Blick auf die Eigenschaften des Produkts und die Lagerungsbedingungen (z. B. von Produkten, die bei extrem niedrigen Temperaturen gelagert werden) sichergestellt werden. Die in der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung angegebenen Spezifikationen sollten eingehalten werden.

9.75 Der Grad der Dokumentation hinsichtlich des Eignungsnachweises des primären Verpackungsmaterials sollte an die Entwicklungsphase angepasst werden. Für die Produktion zugelassener ATMPs sollten die Auswahl, Qualifizierung, Genehmigung und Beibehaltung der Lieferanten der primären Verpackungsmaterialien dokumentiert werden.

9.76 ATMPs sollten in geeigneter Weise verpackt sein, um die Qualität des Produkts während Lagerung, Handhabung und Transport aufrechtzuerhalten. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf den Verschluss von Behältern gerichtet werden, um die Unversehrtheit und Qualität des Produkts sicherzustellen. Für zugelassene ATMPs sollten die Verschlussverfahren validiert und ihre Effektivität in geeigneten Abständen überprüft werden. Eine Validierung mit Ersatzmaterialien ist zulässig, wenn die Materialien nicht in ausreichender Menge vorhanden sind.

9.77 Es sollte kontrolliert werden, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten. Die Etiketten sollten an die Transport- und Lagerungsbedingungen (z. B. extrem niedrige Temperaturen) angepasst sein.

9.78 Vor Beginn der Etikettierung der Produkte sollten der Arbeitsbereich und die zu verwendende Ausrüstung sauber und frei von allen Produkten, Materialien oder Unterlagen sein, die für den laufenden Vorgang nicht benötigt werden. Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um Verwechslungen von Produkten zu vermeiden und das Produkt vor der Gefahr der Kontamination zu schützen.

Zusätzliche Anforderungen an ATMP-Prüfpräparate

9.79 Die Verpackung und Kennzeichnung von ATMP-Prüfpräparaten ist wahrscheinlich komplexer und anfälliger für Fehler, die meist auch schwieriger festzustellen sind, als die von zugelassenen Arzneimitteln, insbesondere, wenn verblindete Produkte von ähnlichem Aussehen verwendet werden. Daher sollten besondere Vorkehrungen getroffen werden.

9.80 Während der Verpackung von ATMP-Prüfpräparaten kann es notwendig sein, verschiedene Produkte gleichzeitig auf derselben Verpackungslinie zu bearbeiten. Das Risiko von Produkt-Verwechslungen muss durch den Einsatz angemessener Verfahren und/oder gegebenenfalls spezieller Ausrüstung sowie eine entsprechende Schulung des eingesetzten Personals so gering wie möglich gehalten werden.

9.81 Die Kennzeichnung von ATMP-Prüfpräparaten sollte den Bestimmungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 entsprechen. Sollte eine Abänderung des Verfalldatums notwendig werden, ist ein zusätzliches Etikett auf dem ATMP-Prüfpräparat anzubringen. Auf diesem zusätzlichen Etikett sollten das neue Verfalldatum und nochmals die



Chargenbezeichnung angegeben sein. Es kann das alte Verfalldatum überdecken, aus Gründen der Qualitätskontrolle nicht aber die ursprüngliche Chargenbezeichnung.

9.82 Umverpackungs- und Neuetikettierungsvorgänge sollten durch entsprechend geschulte Mitarbeiter in Übereinstimmung mit spezifischen Standardarbeitsanweisungen vorgenommen und durch eine zweite Person geprüft werden.

9.83 Werden Produkte verblindet, sollte das Verblindungssystem in den Unterlagen über die Produktspezifikation beschrieben sein (siehe Abschnitt 6.2). Wenn die Zuständigkeit für die Erstellung von Randomisierungscodes an den Hersteller übertragen wurde, sollte dieser dafür sorgen, dass dem jeweils zuständigen Personal des Prüfzentrums Informationen zur Entblindung zur Verfügung stehen, bevor die Prüfpräparate geliefert werden. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, um eine unbeabsichtigte Entblindung aufgrund von Veränderungen im Erscheinungsbild verschiedener Chargen von Verpackungsmaterialien zu vermeiden.

9.8 Fertigprodukte

9.84 Im Allgemeinen sollten Fertigprodukte bis zu ihrer Freigabe in Quarantäne gehalten werden, unter Bedingungen, die vom Hersteller in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung festgelegt werden. Es wird jedoch anerkannt, dass eine Quarantäne von ATMPs durch physikalische oder administrative Maßnahmen aufgrund der kurzen Haltbarkeitsdauer von ATMPs nicht immer möglich ist. Die Freigabe von Produkten vor Abschluss aller Qualitätskontrollen wird in Abschnitt 11.3.2 behandelt.

9.85 Abgefüllte Behältnisse mit Parenteralia sollten einzeln auf Fremdkontamination oder sonstige Defekte geprüft werden. Wenn die Überprüfung visuell erfolgt, sollte sie unter geeigneten Bedingungen hinsichtlich Beleuchtung und Hintergrund durchgeführt werden.

9.86 Jegliche Mängel sollten protokolliert und untersucht werden. Im Falle von während dieser Phase aufgedeckten Mängeln gelten außerdem die Anforderungen gemäß Abschnitt 14.1.

9.87 Fertigprodukte sollten unter geeigneten Bedingungen gelagert werden, um die Qualität des Produkts zu erhalten und Verwechslungen vorzubeugen. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Implementierung geeigneter Maßnahmen gerichtet werden, um Verwechslungen autologer Produkte und anderer fest zugeordneter Produkte (d. h. für spezifische Patienten vorgesehene Produkte) zu vermeiden.

9.9 Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

9.88 Zurückgewiesene Materialien sollten klar als solche gekennzeichnet und gesondert in nicht allgemein zugänglichen (z. B. verschlossenen) Bereichen gelagert werden. Ausgangs- und Rohstoffe sollten entweder an die Lieferanten zurückgegeben oder aus der Produktionsumgebung entfernt werden. Die jeweils durchgeführte Maßnahme sollte von dazu befugtem Personal genehmigt und protokolliert werden.

9.89 Die Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten sollte die Ausnahme sein. Für zugelassene ATMPs ist eine Umarbeitung nur zulässig, wenn diese Möglichkeit in der Arzneimittelzulassung vorgesehen ist. Im Fall von ATMP-Prüfpräparaten sollten die zuständigen Behörden informiert werden, wenn ausnahmsweise eine Umarbeitung stattfindet.

9.90 Darüber hinaus ist die Verwendung umgearbeiteter Materialien nur möglich, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird und die Spezifikationen eingehalten werden. Die Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen eines Fertigprodukts, das umgearbeitet oder in das ein wiederverwertetes Produkt eingebracht wurde, sollte vom Leiter der Qualitätskontrolle beurteilt werden. Die Umarbeitung sollte protokolliert werden. Vor der Freigabe des Produkts ist die Zertifizierung durch die sachkundige Person erforderlich.

9.91 Zurückgegebene, der Kontrolle des Herstellers entzogene Produkte sollten als solche gekennzeichnet und gesondert aufbewahrt werden, sodass sie nicht mehr für die weitere klinische Verwendung verfügbar sind, es sei denn, sie weisen nach kritischer Bewertung durch den Leiter der Qualitätskontrolle zweifelsfrei zufriedenstellende Qualität auf.

10 Qualifizierung und Validierung

10.1 Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung

10.1.1 Allgemeine Grundsätze

10.10 Für die Herstellung von ATMPs verwendete Räumlichkeiten und Ausrüstung sollten qualifiziert werden. Durch die Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung wird festgestellt, ob die Räumlichkeiten und Ausrüstung für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind.

10.11 Entscheidungen zum Anwendungsbereich und Umfang der Qualifizierung sollten auf einer Risikobewertung basieren, die dokumentiert werden sollte. Folgendes sollte bei der Festlegung der Strategie für die Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung berücksichtigt werden:

10.12

a) Reine Bereiche sollten gemäß ISO 14644-1 qualifiziert und in angemessenen Abständen gemäß ISO 14644-2 erneut qualifiziert werden. Insbesondere werden jährliche Klassifizierungstests (gemäß ISO 14664-1) erwartet, die Häufigkeit kann jedoch basierend auf der Risikobewertung, dem Umfang des Überwachungssystems und Daten, die fortlaufend mit den Akzeptanzgrenzwerten oder im Überwachungsplan definierten Levels übereinstimmen, erhöht werden.



10.13

b) Werden computergestützte Systeme verwendet, sollte ihre Validierung im Verhältnis zu ihren Auswirkungen auf die Qualität des Produkts stehen.¹⁷ Für computergestützte Systeme, die kritische Prozesse unterstützen, sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die fortlaufende Unterstützung im Falle eines Systemausfalls sicherzustellen (z. B. durch ein manuelles oder ein alternatives System).

10.14

c) Für ATMP-Prüfpräparate wird erwartet, dass zumindest die Eignung des Luftqualitätssystems (gemäß ISO 14644-1 und ISO 14664-2) und die Eignung der Räumlichkeiten für eine angemessene Kontrolle der Gefahr einer Kontamination durch mikrobiologische und nicht lebensfähige Partikel geprüft werden. Außerdem sollten alle anderen Aspekte der Räumlichkeiten, die mit Blick auf die spezifischen Risiken des angestrebten Herstellungsprozesses kritisch sind, qualifiziert werden (z. B. Containment-Maßnahmen bei der Verwendung viraler, replikationsfähiger Vektoren). Auch kritische Ausrüstung sollte qualifiziert werden.

10.15 Vor Beginn der Herstellung einer neuen Art von ATMP in bereits qualifizierten Räumlichkeiten sollte der Hersteller beurteilen, ob mit Blick auf die spezifischen Risiken und Eigenschaften des neuen Herstellungsprozesses/neuen Produktes die Notwendigkeit zur Requalifizierung besteht. Wurden die Räumlichkeiten beispielsweise für die offene Verarbeitung qualifiziert und ein geschlossenes System wird eingeführt, so kann davon ausgegangen werden, dass die (bestehende) Qualifizierung der Räumlichkeiten ein Worst-Case-Szenario umfasst und daher keine Requalifizierung nötig ist. Wurden die Räumlichkeiten dagegen für einen einfachen Herstellungsprozess qualifiziert und ein komplexerer Prozess wird eingeführt, der z. B. ein zusätzliches Containment-Level erfordert, so ist eine Requalifizierung erforderlich. Ebenso sollte bei einer signifikanten Änderung an der Anordnung der Räumlichkeiten beurteilt werden, ob eine Requalifizierung erforderlich ist.

10.16 Einrichtungen und Ausrüstung sollten in angemessenen Abständen reevaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge weiterhin geeignet sind.

10.1.2 Schritte des Qualifizierungsverfahrens

Festlegung der Benutzeranforderung (User Requirement Specifications):

10.17 Der Hersteller, oder – sofern zutreffend – der Sponsor oder Zulassungsinhaber sollte die Spezifikationen für die Räumlichkeiten und Ausrüstung festlegen. Durch die Benutzeranforderung sollte sichergestellt sein, dass die kritischen Qualitätsmerkmale des Produkts und die mit den Herstellungsprozessen verbundenen ermittelten Risiken angemessen berücksichtigt werden (z. B. Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination in einer Mehrprodukt-Betriebsstätte). Ebenso sollte in der Benutzeranforderung auf die Eignung der Materialien der Ausrüstungsteile, die mit dem Produkt in Berührung kommen, eingegangen werden.

Designqualifizierung (DQ):

10.18 Die Übereinstimmung der Benutzeranforderung mit der Guten Herstellungspraxis sollte nachgewiesen und dokumentiert werden.

Überprüfung der Übereinstimmung mit der Benutzeranforderung:

10.19 Der Hersteller, oder – sofern zutreffend – der Sponsor oder Zulassungsinhaber sollte überprüfen, ob die Räumlichkeiten/Ausrüstung mit der Benutzeranforderung übereinstimmen und die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis erfüllen. Dies umfasst normalerweise folgende Schritte:

10.20

a) Installationsqualifizierung (IQ): Es sollte mindestens überprüft werden, ob:

- (i) Bauteile, Ausrüstung, Leitungen und andere Installationen in Übereinstimmung mit der Benutzeranforderung installiert wurden,
- (ii) Betriebs- und Wartungsanweisungen (sofern zutreffend) zur Verfügung gestellt wurden und
- (iii) die Instrumente entsprechend kalibriert wurden und – sofern zutreffend – die zugehörigen Alarmsysteme funktionstüchtig sind.

10.21

b) Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ): Es sollte überprüft werden, ob die Räumlichkeiten und Ausrüstung geeignet sind, konstruktionsgemäß (einschließlich unter Worst-Case-Bedingungen) zu funktionieren.

10.22

c) Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ): Es sollte überprüft werden, ob die Räumlichkeiten und Ausrüstung geeignet sind, in Übereinstimmung mit den Anforderungen des angestrebten Herstellungsprozesses (unter Annahme von Worst-Case-Bedingungen) gleichbleibend zu funktionieren. Eine Überprüfung mit Ersatzmaterialien oder simulierten Produkten ist zulässig.

10.23 Alle festgestellten Abweichungen sollten behandelt werden, bevor mit dem nächsten Qualifizierungsschritt fortgefahren wird. Es wird jedoch anerkannt, dass es in einigen Fällen angemessen sein kann, IQ, OQ und PQ gleichzeitig durchzuführen. Es kann außerdem zulässig sein, die Prozessvalidierung zeitgleich mit der PQ durchzuführen.

¹⁷ Die Grundsätze der Validierung von Computern mit zugehöriger Ausrüstung enthält Anhang 11 zu Teil I der Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis (Eudralex Band 4).



10.24 Wenn die Funktionalität der Ausrüstung nicht durch Transport und Installation beeinträchtigt wird, können die Dokumentationsüberprüfung und bestimmte Prüfungen im Betrieb des Lieferanten (z. B. im Rahmen der Werksabnahmeprüfung [Factory Acceptance Tests, FAT]) durchgeführt werden, ohne dass die jeweiligen Elemente der IQ/OQ in der Herstellungsstätte wiederholt werden müssen.

10.25 Ebenso ist es bei der Validierung mehrerer identischer Ausrüstungsgegenstände zulässig, dass der Hersteller eine geeignete Prüfstrategie basierend auf einer Bewertung der Risiken festlegt.

Dokumentation:

10.26 Es sollte ein Bericht erstellt werden, in dem die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zusammengefasst werden. Wird die Qualifizierungsdokumentation von einem Dritten (z. B. Lieferant, Monteur) geliefert, sollte der Hersteller des ATMP oder – sofern zutreffend – der Sponsor oder Zulassungsinhaber beurteilen, ob die zur Verfügung gestellte Dokumentation ausreichend ist oder ob zusätzliche Prüfungen am Standort vorgenommen werden sollten, um die Eignung der Ausrüstung zu bestätigen (z. B. bei Informationslücken in Zusammenhang mit dem angestrebten Herstellungsprozess oder wenn die Ausrüstung anders als vom Hersteller der Ausrüstung bestimmt verwendet werden soll usw.).

10.27 Wird die Qualifizierung der Räumlichkeiten/Ausrüstung einem Dritten übertragen, gelten außerdem die Grundsätze gemäß Abschnitt 13.

10.2 Reinigungsvalidierung

10.28 Die Reinigungsverfahren, die auf wiederverwendbare Instrumente und Ausrüstungsteile, die mit dem Produkt in Berührung kommen, angewandt werden, sollten validiert werden.

10.29 Bei der Reinigungsvalidierung handelt es sich um die dokumentierte Beweisführung, dass ein bestimmtes Reinigungsverfahren Kontaminanten, Rückstände des vorhergehenden Produkts und Reinigungsmittel effektiv und reproduzierbar unter einen vorab definierten Schwellenwert absenkt. Es kann mehrere Vorgehensweisen für die Durchführung einer Reinigungsvalidierung geben. Ziel ist es, nachzuweisen, dass die vorab definierten Akzeptanzkriterien durch den Reinigungsprozess beständig eingehalten werden. Das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination und einer Kontamination mit Endotoxinen sollte sorgfältig beurteilt werden.

10.30 Folgende Erwägungen gelten für die Planung der Strategie für die Reinigungsvalidierung:

- Es sollten die Faktoren bestimmt werden, die die Wirksamkeit des Reinigungsprozesses beeinflussen (z. B. Bedienpersonal, Spülzeiten, Reinigungsausrüstung und Menge der verwendeten Reinigungsmittel). Wurden variable Faktoren identifiziert, sollten Worst-Case-Situationen als Grundlage für Reinigungsvalidierungsstudien dienen.
- Der Einfluss des Zeitintervalls zwischen Herstellung und Reinigung und zwischen Reinigung und Verwendung sollte als Grundlage für die Festlegung der Standzeiten der ungereinigten und der gereinigten Ausrüstung für den Reinigungsprozess dienen.
- Wenn aufgrund der Knappheit der Ausgangsstoffe begründet, können Simulationsmittel zum Einsatz kommen.

10.31 Reinigungsverfahren für sehr ähnliche ATMPs müssen nicht gesondert validiert werden. Eine einzige Validierung, die das Worst-Case-Szenario berücksichtigt, ist zulässig.

10.32 Die Reinigungsvalidierung sollte in einem Dokument beschrieben werden und Folgendes umfassen:

- (i) Detailliertes Reinigungsverfahren für jeden Ausrüstungsgegenstand: Eine Zusammenfassung in Gruppen¹⁸ ist zulässig, wenn sie angemessen begründet wird (z. B. Reinigung von Prozessbehältern gleicher Bauart, aber unterschiedlicher Kapazität). Werden ähnliche Ausrüstungstypen in Gruppen zusammengefasst, wird eine Begründung erwartet, warum eine bestimmte Ausrüstung für die Reinigungsvalidierung ausgewählt wurde. Die Auswahl der Ausrüstung sollte repräsentativ für das Worst-Case-Szenario sein (z. B. Auswahl des Behälters mit der größeren Kapazität).
- (ii) Probenahmeverfahren: Die Probenahme kann durch Wischen und/oder Spülen, oder abhängig von der Produktionsausrüstung auf andere geeignete Weise erfolgen. Materialien und Verfahren zur Probenahme sollten das Ergebnis nicht beeinflussen. Für den Wischtest sollte die Probenahme an Stellen erfolgen, die als „Worst Case“ identifiziert wurden. Es sollte nachgewiesen werden, dass mit allen eingesetzten Probenahmeverfahren eine Wiederfindung von allen in der Ausrüstung bemusterten produktberührenden Materialien möglich ist.
- (iii) Zu verwendende validierte analytische Methoden.
- (iv) Akzeptanzkriterien, einschließlich der wissenschaftlichen Begründung für die Festlegung der jeweiligen Grenzwerte.

10.33 Das Reinigungsverfahren sollte basierend auf einer Risikobewertung ausreichend häufig durchgeführt werden und die Akzeptanzkriterien erfüllen, um die Validierung des Reinigungsverfahrens zu belegen (normalerweise mindestens drei aufeinanderfolgende Chargen). Die Reinigungsvalidierung kann reduziert werden oder nicht erforderlich sein, wenn im Herstellungsprozess nur Einwegmaterialien verwendet werden.

¹⁸ Bei diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die Validierung von Zwischenniveaus durch die Validierung der Extremwerte repräsentiert wird.



10.34 Eine visuelle Überprüfung auf Reinheit ist ein wichtiger Bestandteil der Akzeptanzkriterien für die Reinigungsvalidierung. Es ist jedoch in der Regel nicht akzeptabel, dass dieses Kriterium allein herangezogen wird. Wiederholte Reinigung und wiederholte Prüfungen bis zum Erhalt zulässiger Rückstandswerte gelten ebenso nicht als akzeptables Vorgehen.

Vorgehensweise bei ATMP-Prüfpräparaten

10.35 Für ATMP-Prüfpräparate ist eine Reinigungsverifizierung zulässig. In solchen Fällen sollten ausreichend Daten aus der Verifizierung vorliegen, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass die Ausrüstung sauber ist und für eine weitere Verwendung zur Verfügung steht.

10.3 Prozessvalidierung

10.36 Prozessvalidierung ist der dokumentierte Nachweis, dass der Herstellungsprozess beständig ein Ergebnis innerhalb bestimmter Parameter hervorbringt. Es wird anerkannt, dass bei ATMPs aufgrund der Eigenschaften der Ausgangsstoffe ein gewisser Variabilitätsgrad des Fertigprodukts immanent ist; Ziel der Prozessvalidierung für ATMPs ist es jedoch, nachzuweisen, dass die Eigenschaften des Fertigprodukts innerhalb eines gegebenen Bereichs liegen (in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung).

10.37 Die Strategie für die Prozessvalidierung sollte in einem Dokument festgelegt werden (Validierungsplan). Der Validierungsplan sollte die kritischen Prozessparameter, kritischen Qualitätsmerkmale und die zugehörigen Akzeptanzkriterien basierend auf Entwicklungsdaten oder dokumentiertem Prozesswissen definieren (und, sofern zutreffend, begründen). Der gewählte Ansatz sollte begründet werden. Sofern zutreffend sollten im Validierungsplan andere (nicht kritische) Merkmale und Parameter, die während des Validierungsvorgangs zu untersuchen oder überwachen sind, sowie die Begründung der Auswahl angegeben werden.

10.38 Außerdem sollte im Validierungsplan Folgendes angegeben werden:

- (i) Liste der zu verwendenden Ausrüstung/Einrichtungen (einschließlich Mess-/Überwachungs-/Aufzeichnungsgeräte) zusammen mit dem Kalibrierungsstatus;
- (ii) Liste der analytischen Methoden und wie diese zu validieren sind, soweit erforderlich;
- (iii) vorgeschlagene Inprozesskontrollen mit Akzeptanzkriterien und Grund/Gründen für die Wahl der jeweiligen Inprozesskontrolle;
- (iv) falls erforderlich zusätzlich durchzuführende Tests mit Akzeptanzkriterien;
- (v) Probenahmeplan und Begründung;
- (vi) Methoden für die Aufzeichnung und Bewertung von Ergebnissen;
- (vii) Chargenfreigabe- und Zertifizierungsprozess (falls zutreffend);
- (viii) Spezifikationen für das Fertigprodukt (wie in der Arzneimittelzulassung vorgesehen).

10.39 Im Allgemeinen gilt, dass mindestens drei aufeinanderfolgend unter Routinebedingungen hergestellte Chargen eine Validierung eines Prozesses darstellen. Unter Berücksichtigung der Frage, ob Standardherstellungsmethoden eingesetzt werden, ob bereits ähnliche Produkte oder Prozesse am Standort verwendet werden, unter Berücksichtigung der Variabilität des Ausgangsstoffs (autolog oder allogene) oder der klinischen Indikation (seltene Krankheit: es werden nur wenige Chargen produziert) kann eine andere Chargenanzahl gerechtfertigt sein.

10.40 Die für die meisten ATMPs typische begrenzte Verfügbarkeit der Zellen/Gewebe erfordert die Entwicklung pragmatischer Ansätze. Der Prozessvalidierungsansatz sollte die verfügbaren Mengen an Gewebe/Zellen berücksichtigen und den Schwerpunkt auf die Erlangung möglichst umfangreicher Prozesskenntnisse aus jeder verarbeiteten Charge legen. Die reduzierte Prozessvalidierung sollte, sofern möglich, durch zusätzliche Inprozesskontrollen kompensiert werden, um die Produktionsbeständigkeit nachzuweisen.

Validierung mit Ersatzmaterialien

10.41 Die Verwendung von Ersatzmaterialien kann zulässig sein, wenn es an Ausgangsstoffen mangelt (z. B. bei autologen ATMPs, allogenen Produkten für die gerichtete Anwendung, oder allogenen Produkten, bei denen keine Expansion von Zellen in Masterzellbanken stattfindet). Die Repräsentativität von Ersatz-Ausgangsstoffen sollte evaluiert werden, unter Berücksichtigung von beispielsweise Alter des Spenders, Verwendung von Materialien von gesunden Spendern, anatomischer Quelle (z. B. Femur oder Beckenkamm) oder anderer Eigenschaften (z. B. Verwendung repräsentativer Zelltypen oder von Zellen bei höherer Passagenzahl als in den Produktspezifikationen vorgesehen).

10.42 Sofern möglich sollte erwogen werden, für wichtige Aspekte des Herstellungsprozesses die Verwendung von Ersatzmaterialien durch Proben der eigentlichen Ausgangsstoffe zu ergänzen. Beispielsweise kann im Falle eines ATMP, das auf der Modifizierung autologer Zellen zur Behandlung einer genetischen Erkrankung basiert, die Prozessvalidierung unter Verwendung autologer (von der Erkrankung betroffener) Zellen auf diejenigen Abschnitte des Prozesses beschränkt sein, die sich auf die genetische Modifizierung selbst konzentrieren. Andere Aspekte können mithilfe eines repräsentativen Ersatz-Zelltyps validiert werden.



Ansätze der begleitenden Validierung

10.43 Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe und/oder wenn ein deutliches Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patienten vorliegt, kann eine begleitende Validierung zulässig sein. Die Entscheidung für eine begleitende Validierung sollte begründet und ein Plan festgelegt werden. Anschließend sollten regelmäßige Überprüfungen der Daten der Chargenherstellung verwendet werden, um zu bestätigen, dass der Herstellungsprozess die Einhaltung der Spezifikationen in der Arzneimittelzulassung gewährleisten kann.

10.44 Wenn das Konzept einer begleitenden Validierung gewählt wurde, sollten ausreichend Daten vorliegen, die den Schluss zulassen, dass die Charge die festgelegten Kriterien erfüllt. Die Ergebnisse und die Schlussfolgerung sollten formell dokumentiert werden und der sachkundigen Person vor der Chargenzertifizierung vorliegen.

Validierungsstrategie für sehr ähnliche Produkte

10.45 Wird die gleiche Herstellungsplattform für mehrere sehr ähnliche Produkte verwendet (z. B. genetisch modifizierte Zellen, für die virale Vektoren nach dem gleichen Herstellungsprozess hergestellt werden), sollte der Umfang der Validierung für jedes neue Produkt auf einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung des Prozesses basieren. Dabei sollte für jeden wesentlichen Schritt des Prozesses der Umfang des Prozesswissens berücksichtigt werden, einschließlich bestehender einschlägiger Prozessvalidierungen. Daher kann die Validierung, sofern die anderen Herstellungsschritte gleich bleiben, auf die Schritte beschränkt werden, die neu im Prozess sind.

ATMP-Prüfpräparate

10.46 Eine Validierung des Herstellungsprozesses für ATMP-Prüfpräparate wird nicht erwartet, jedoch sollten geeignete Überwachungs- und Kontrollmaßnahmen implementiert werden, um die Einhaltung der Anforderungen der Genehmigung der klinischen Prüfung sicherzustellen. Darüber hinaus wird erwartet, dass die aseptischen Prozesse (und, sofern zutreffend, Sterilisationsverfahren) validiert wurden.

10.47 Prozessvalidierungs-/Evaluierungsdaten sollten während des gesamten Entwicklungsprozesses erfasst werden. Es wird darauf hingewiesen, dass, damit die klinische Prüfung zur Unterstützung eines Antrags auf Arzneimittelzulassung verwendet werden kann, es wichtig ist, nachzuweisen, dass der Herstellungsprozess des ATMP-Prüfpräparats Produktionsbeständigkeit gewährleistet.

10.4 Validierung der Prüfmethoden

10.48 Die Validierung der analytischen Prüfmethoden dient dazu, ihre Eignung für den vorgesehenen Zweck sicherzustellen. Analytische Verfahren, die entweder im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben sind oder mit einer produktspezifischen Monographie verbunden sind und gemäß dieser ausgeführt werden, werden normalerweise als validiert betrachtet. In solchen Fällen sollte die Eignung der validierten Prüfung für den vorgesehenen Zweck überprüft werden.

10.49 Alle analytischen Methoden sollten zum Zeitpunkt der Antragstellung für die Arzneimittelzulassung validiert sein.

ATMP-Prüfpräparate

10.50 Während der klinischen Entwicklung kann ein schrittweiser Ansatz angewendet werden:

- Phase-I-Studien und klinische Forschungsstudien: Validiert werden sollten Sterilität und mikrobiologische Assays. Zusätzlich sollten weitere Assays validiert werden, die dazu bestimmt sind, die Patientensicherheit sicherzustellen (wenn z. B. retrovirale Vektoren verwendet werden, sollten die analytischen Methoden für die Überprüfung auf replikationsfähige Retroviren validiert werden).
- Während der klinischen Entwicklung sollte die Eignung der analytischen Methoden, die zur Messung kritischer Qualitätsmerkmale verwendet werden (z. B. Inaktivierung/Beseitigung von Viren und/oder sonstigen Kontaminationen biologischen Ursprungs) ermittelt werden, eine vollständige Validierung ist jedoch nicht erforderlich. Es wird erwartet, dass Wirksamkeitsprüfungen (Potency Assays) vor pivotalen klinischen Prüfungen validiert werden.
- Pivotal klinische Prüfungen: Erwartet wird die Validierung der analytischen Methoden für Chargenfreigabe und Stabilitätsprüfungen.

10.5 Validierung der Transportbedingungen

10.51 Die Transportbedingungen können entscheidende Auswirkungen auf die Qualität von ATMPs haben. Die Transportbedingungen sollten schriftlich definiert werden.

10.52 Die Angemessenheit der festgelegten Transportbedingungen (z. B. Temperatur, Behälterart usw.) sollte nachgewiesen werden.

10.53 Die Einhaltung der festgelegten Transportbedingungen fällt nicht in die Verantwortung des Herstellers (es sei denn, diese wird vom Hersteller durch einen Vertrag übernommen). Die Einhaltung der festgelegten Transportbedingungen fällt nicht in den Anwendungsbereich der Guten Herstellungspraxis.



11 Sachkundige Person und Chargenfreigabe

11.1 Allgemeine Grundsätze

11.10 Jede Herstellungsstätte von ATMPs im EWR muss über mindestens eine sachkundige Person (Qualified Person, QP) verfügen.¹⁹ Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein und dieselbe sachkundige Person für mehrere Betriebsstätten tätig sein darf, vorausgesetzt, die Fähigkeit der sachkundigen Person, ihre Tätigkeit in jeder der Herstellungsstätten fortlaufend auszuführen, wird dadurch nicht beeinträchtigt.

11.11 Unbeschadet des Abschnitts 11.5 sollten ATMP-Chargen nur nach Zertifizierung durch eine sachkundige Person für den Verkauf, die Abgabe an den Markt oder die Verwendung in klinischen Prüfungen freigegeben werden. Bis zur ihrer Freigabe sollte eine Charge in der Herstellungsstätte verbleiben oder in Quarantäne an eine andere, zugelassene Betriebsstätte gesendet werden. Es sollten Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, die gewährleisten, dass nicht zertifizierte Chargen nicht freigegeben werden. Hierbei kann es sich um physische Vorkehrungen (Abtrennung und Kennzeichnung) oder auch um elektronische Vorkehrungen (Verwendung von computergestützten Systemen) handeln. Wenn nicht zertifizierte Chargen von einer zugelassenen Herstellungsstätte zu einer anderen transportiert werden, sollten die Sicherheitsvorkehrungen zur Verhinderung einer vorzeitigen Freigabe beibehalten werden.

11.2 Sachkundige Person

11.12 Zusätzlich zu den Qualifikationen gemäß Artikel 49 der Richtlinie 2001/83 sollten für ATMPs zuständige sachkundige Personen über Kenntnisse und Erfahrungen verfügen, die für die spezifischen Eigenschaften dieser Produkte relevant sind, einschließlich Zell- und Gewebebiologie, biotechnologischer Verfahren, Zellverarbeitung, Charakterisierung und Wirksamkeitsprüfungen. Die sachkundigen Personen sollten über detaillierte Kenntnisse des ATMP-Typs und der Herstellungsschritte verfügen, für die sie die Verantwortung übernehmen.

11.13 Zu den wesentlichen Verantwortungsbereichen der sachkundigen Person gehört es, zu verifizieren und zertifizieren, dass jede in der EU produzierte Charge hergestellt und geprüft wurde in Übereinstimmung mit:

- (i) den Anforderungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung,
- (ii) den relevanten Bestimmungen zur Herstellung von Arzneimitteln, einschließlich der Guten Herstellungspraxis, und
- (iii) den relevanten Produktspezifikationen im Zielland (im Falle von Exporten).

11.14 Sachkundige Personen sollten Zugang haben zu:

- (i) den erforderlichen Informationen in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung, um beurteilen zu können, ob die relevanten Anforderungen erfüllt sind, und
- (ii) den relevanten Daten über den gesamten Herstellungsprozess des ATMP, einschließlich Importaktivitäten, falls zutreffend.

Importierte ATMPs

11.15 Im Falle des Imports von ATMP-Prüfpräparaten aus Drittländern sollte die sachkundige Person sicherstellen, dass die Qualität der Charge mit den Bestimmungen der Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmt (einschließlich den Bestimmungen der Unterlagen über die Produktspezifikation) und dass sie in Übereinstimmung mit Qualitätsstandards hergestellt wurde, die den in der EU angewendeten Anforderungen der Guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind.²⁰

11.16 Im Falle des Imports zugelassener ATMPs aus Drittstaaten sollte die sachkundige Person sicherstellen, dass die Qualität der Charge mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung übereinstimmt, und zwar einschließlich mittels einer vollständigen qualitativen und quantitativen Analyse des Wirkstoffs/der Wirkstoffe und aller anderen erforderlichen Prüfungen.²¹ Es wird jedoch anerkannt, dass es bei ATMPs nicht immer möglich ist, den Wirkstoff vom Fertigprodukt zu trennen. Die Vorgehensweise für die wiederholte Prüfung sollte mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung übereinstimmen.

11.17 Darüber hinaus kann es gerechtfertigt sein, sich in Fällen, in denen doppelte Freigabeprüfungen aufgrund der begrenzt verfügbaren Menge an Material (z. B. bei autologen Produkten) oder der kurzen Haltbarkeitsdauer erschwert werden, auf im Drittstaat durchgeführte Prüfungen zu verlassen. In solchen Fällen sollte die Prüfung im Drittstaat in GMP-zertifizierten Einrichtungen (bei zugelassenen ATMPs) oder unter GMP-Bedingungen, die den in der EU geltenden Bestimmungen gleichwertig sind (bei ATMP-Prüfpräparaten) durchgeführt werden.

11.18 Wenn die sachkundige Person entscheidet, auf die Prüfung von in einem Drittstaat entnommenen Proben zu vertrauen, sollten die Transport- und Lagerungsbedingungen geeignet sein, damit sichergestellt ist, dass die im Drittstaat entnommenen Proben weiterhin repräsentativ für die Charge sind.

11.19 In allen Fällen sollten die Lagerungs- und Transportbedingungen vor der Zertifizierung jeder Charge überprüft werden. Diese Bedingungen müssen mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen.

¹⁹ Artikel 48 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 29.11.2001, S. 67). Siehe auch Artikel 61 Absatz 2 Buchstabe b der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

²⁰ Artikel 62 und 63 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

²¹ Artikel 51 Absatz 1 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG.



Vertrauen auf Bewertungen der Guten Herstellungspraxis durch Dritte, z. B. Audits

11.20 In einigen Fällen kann sich die sachkundige Person auf von Dritten durchgeführte Audits verlassen, die den Herstellungsstätten, die an der Herstellung des Produkts beteiligt sind, generelle GMP-Konformität bescheinigen. In diesen Fällen sollte eine klare Verantwortungsabgrenzung stattfinden. Darüber hinaus gelten die allgemeinen Anforderungen gemäß Abschnitt 13.

11.21 Die sachkundige Person sollte Zugang zu allen Dokumenten haben, die die Überprüfung des Auditorergebnisses und das fortgesetzte Vertrauen in die ausgelagerten Tätigkeiten ermöglichen.

Beteiligung mehrerer sachkundiger Personen

11.22 Die sachkundige Person, die die Zertifizierung der Fertigproduktcharge durchführt, kann die gesamte Verantwortung für alle Herstellungsstufen der Charge übernehmen oder sich diese Verantwortung mit anderen sachkundigen Personen teilen, die die Konformität bestimmter Schritte der Herstellung und Kontrolle einer Charge bestätigt haben.

11.23 Wenn in einer Herstellungsstätte nur eine Teilerstellung stattfindet, muss die sachkundige Person dieser Herstellungsstätte (zumindest) bestätigen, dass die in der Herstellungsstätte durchgeführten Schritte der Guten Herstellungspraxis und den Bestimmungen der schriftlichen Vereinbarung entsprechen, in der die Schritte aufgeführt werden, für die die Herstellungsstätte verantwortlich ist.

11.24 Wenn mehrere sachkundige Personen an der Bewertung einer Charge beteiligt sind, sollten die Verantwortlichkeiten jeder sachkundigen Person hinsichtlich der Konformität der fertigen Charge (einschließlich Details zur Verantwortung für die Bewertung jeglicher Abweichungen) eindeutig schriftlich festgelegt werden.

11.25 Die sachkundige Person sollte Zugang zu allen Dokumenten haben, die für die Aufgabe, für die sie die Verantwortung übernimmt, relevant sind.

11.3 Chargenfreigabe

11.3.1 Chargenfreigabeprozess

11.26 Der Prozess der Chargenfreigabe umfasst folgende Schritte:

11.27

a) Überprüfung, ob die Herstellung und Prüfung der Charge in Übereinstimmung mit den zutreffenden Anforderungen erfolgt ist, einschließlich des Folgenden:

- (i) alle Herstellungsschritte (einschließlich Kontrollen und Prüfungen) wurden in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung durchgeführt,
- (ii) die Spezifikationen für die Rohstoffe, Ausgangsstoffe (einschließlich Matrizen oder Medizinprodukten, die Bestandteile des ATMP sind) und Verpackungsmaterialien erfüllen die Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung,
- (iii) im Falle autologer Produkte (oder bei gerichteten Szenarien) wurde die Übereinstimmung der Herkunft des Ausgangsstoffs mit dem Empfänger verifiziert (Informationen zur Herkunft der Zellen/Gewebe sollten überprüft werden),
- (iv) die bei der Herstellung des Fertigprodukts verwendeten Hilfsstoffe sind von geeigneter Qualität und wurden unter geeigneten Bedingungen hergestellt,
- (v) bei kombinierten ATMPs erfüllt das verwendete Medizinprodukt/die verwendeten Medizinprodukte die relevanten allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß der EU-Gesetzgebung zu Medizinprodukten und ist für die Verwendung in dem kombinierten ATMP geeignet,
- (vi) sofern zutreffend sind die virale und mikrobiologische Sicherheit sowie der TSE-Status aller bei der Chargenherstellung verwendeten Materialien konform mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung,
- (vii) alle erforderlichen Inprozesskontrollen und Prüfungen (einschließlich der Überwachung der Umgebung) wurden durchgeführt und entsprechende Protokolle sind vorhanden,
- (viii) die Ergebnisse der Qualitätskontrolltests des Fertigprodukts stimmen mit den relevanten Spezifikationen überein,
- (ix) fortlaufende Stabilitätsdaten bestätigen weiterhin die Zertifizierung,
- (x) die Auswirkung jeglicher Abweichung in der Produktherstellung oder -prüfung wurde beurteilt, und alle zusätzlichen Kontrollen und Prüfungen sind abgeschlossen,
- (xi) alle Untersuchungen, die die zu zertifizierende Charge betreffen, wurden abgeschlossen und unterstützen die Zertifizierung der Charge,



- (xii) das Selbstinspektionsprogramm wird durchgeführt,
- (xiii) für Lagerung und Transport wurden angemessene Vorkehrungen getroffen, und
- (xiv) die Anwesenheit der Sicherheitsmerkmale, auf die in Artikel 54 der Richtlinie 2001/83/EG verwiesen wird, wurde verifiziert (sofern zutreffend).²²

11.28 Obgleich die sachkundige Person die Verantwortung dafür trägt, sicherzustellen, dass die genannten Verifizierungen vorgenommen werden, können diese Aufgaben an entsprechend geschulte Mitarbeiter oder Dritte delegiert werden.

11.29 Im Falle von ATMP-Prüfpräparaten hängt die Menge der verfügbaren, relevanten Informationen von der Entwicklungsphase ab (z. B. können sich die Medizinprodukte, die in einem kombinierten ATMP-Prüfpräparat verwendet werden, ebenfalls in einer Prüfphase befinden. In solchen Fällen besteht die Rolle der sachkundigen Person darin, sicherzustellen, dass die vom Hersteller festgelegten Spezifikationen hinsichtlich der Qualität eingehalten werden). Bei ATMP-Prüfpräparaten sollte die Beurteilung durch die sachkundige Person auf sämtlichen verfügbaren Daten und Informationen basieren, die für die Qualität des ATMP-Prüfpräparats relevant sind.

11.30

b) Zertifizierung der Fertigproduktcharge durch die sachkundige Person. Die sachkundige Person muss bestätigen, dass jede Produktcharge in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung sowie allen anderen relevanten gesetzlichen Anforderungen, einschließlich der Guten Herstellungspraxis, hergestellt und geprüft wurde.

11.31 Die Zertifizierung sollte durch die sachkundige Person in einem Register oder einem gleichwertigen, hierfür vorgesehenen Dokument protokolliert werden, das stets aktualisiert werden muss. Das Register oder gleichwertige Dokument muss der zuständigen Behörde ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge oder mindestens fünf Jahre nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person zur Verfügung stehen, wobei der längere Zeitraum gilt.

11.32 Bei ATMP-Prüfpräparaten muss die Zertifizierung mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder formellem Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die Charge eingesetzt wurde, aufbewahrt werden.

11.33

c) Erteilung des Freigabestatus für die Charge. Mit diesem Schritt wird die Charge faktisch für den Verkauf, Export oder (im Falle von ATMP-Prüfpräparaten) zur Verwendung in einer klinischen Studie freigegeben.

11.34 Die Mitteilung über die erfolgte Zertifizierung durch die sachkundige Person an die freigebende Herstellungsstätte sollte formal und eindeutig sein.

Zusätzliche Erwägungen für ATMP-Prüfpräparate

11.35 ATMP-Prüfpräparate sollten der Kontrolle des Sponsors unterstehen, bis ein zweistufiges Verfahren abgeschlossen ist: Zertifizierung durch die sachkundige Person und Freigabe durch den Sponsor zur Verwendung in einer klinischen Studie. Der Prozess der Freigabe des Produkts zur Verwendung in der klinischen Prüfstelle sollte zwischen Sponsor und Hersteller unter Berücksichtigung der Haltbarkeitsdauer des Produkts abgestimmt werden. Beide Stufen des Verfahrens sollten angemessen dokumentiert werden.

11.36 Die Weitergabe von ATMP-Prüfpräparaten von einer Prüfstelle zur anderen sollte die Ausnahme bleiben. Wird eine solche Weitergabe durchgeführt, sollte die sachkundige Person – mit Zustimmung des Sponsors – die spezifischen Bedingungen festlegen, unter welchen die Weitergabe erfolgen sollte.

11.3.2 Chargenfreigabe vor Erhalt der Ergebnisse der Qualitätskontrollen

11.37 Aufgrund der kurzen Haltbarkeitsdauer müssen bestimmte ATMPs gegebenenfalls vor Abschluss aller Qualitätskontrollen freigegeben werden. In diesem Fall kann das Verfahren der Chargenzertifizierung und -freigabe in mehreren Etappen durchgeführt werden, beispielsweise folgendermaßen:

11.38

– Beurteilung der Chargenprotokolle, der Ergebnisse der Umgebungsüberwachung (wo vorhanden) und der vorhandenen Analyseergebnisse durch eine dafür festgelegte Person/festgelegte Personen zur Überprüfung in Vorbereitung der Erstzertifizierung durch die sachkundige Person, die die Freigabe für die Verabreichung ermöglicht.

11.39

– Bewertung der endgültigen analytischen Tests und anderen verfügbaren Informationen für die abschließende Zertifizierung durch die sachkundige Person.

11.40 Die Delegation von Aufgaben an die dafür festgelegte(n) Person(en) und die Beschreibung des Verfahrens der Chargenzertifizierung und -freigabe sollten schriftlich festgelegt werden.

11.41 Es sollte ein Verfahren zur Beschreibung der ergriffenen Maßnahmen (einschließlich der Zusammenarbeit mit Klinikpersonal) bei Prüfergebnissen außerhalb der Spezifikationen nach Freigabe des Produkts vorhanden sein.

²² ATMPs, die Gewebe oder Zellen enthalten oder aus solchen bestehen, sind in Übereinstimmung mit der Delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln (ABl. L 32 vom 9.2.2016, S. 1) von dem Sicherheitsmerkmal ausgenommen.



11.42 Es wird anerkannt, dass im Falle von ATMPs außerhalb der Spezifikationen liegende Produkte nicht immer auf Fehler im Herstellungsprozess zurückzuführen sind (z. B. idiopathische Faktoren des Patienten). Sämtliche Fälle von außerhalb der Spezifikationen liegenden Produkten sollten untersucht und, wenn ein Fehler im Herstellungsprozess identifiziert wird, sollten die entsprechenden getroffenen Korrektur- und/oder Vorbeugemaßnahmen dokumentiert werden, um erneutes Auftreten zu vermeiden. Im Falle wiederkehrender Abweichungen sollte die Notwendigkeit von Änderungen am Herstellungsprozess beurteilt werden.

11.3.3 Chargenfreigabeprozess bei dezentraler Herstellung

11.43 Der Herstellungsprozess ist von zentraler Bedeutung für die Qualität wie auch für die Sicherheits- und Wirksamkeitsmerkmale von ATMPs. Daher ist es besonders wichtig, sicherzustellen, dass der Herstellungsprozess und die angewandten Kontrollmethoden mit der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung übereinstimmen und die Vorschriften der Guten Herstellungspraxis eingehalten werden. Der Prozess der Chargenzertifizierung und -freigabe sowie die Rolle der sachkundigen Person sind in dieser Hinsicht ein grundlegender Schritt.

11.44 In bestimmten Fällen kann es erforderlich sein, ATMPs in Herstellungsstätten in der Nähe des Patienten herzustellen (z. B. bei ATMPs mit kurzer Haltbarkeitsdauer oder dem klinischen Vorteil der Verwendung frischer Zellen im Gegensatz zum Einfrieren der Ausgangsstoffe/des Fertigprodukts usw.). In solchen Fällen kann es erforderlich sein, ATMPs dezentral an mehreren Standorten herzustellen, um Patienten in der gesamten EU zu erreichen („dezentrale Herstellung“). Dieses Szenario kann sowohl im Falle von zugelassenen ATMPs wie auch von ATMP-Prüfpräparaten eintreten.

11.45 Im Falle von ATMPs, die in einem dezentralen System hergestellt werden, kommt dem Prozess der Chargenzertifizierung und -freigabe besondere Bedeutung zu, da eine Herstellung an mehreren Orten das Risiko der Produktvariabilität erhöht. Insbesondere muss durch den Prozess der Chargenzertifizierung und -freigabe sichergestellt werden, dass jede an den einzelnen Herstellungsstätten freigegebene Charge in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung sowie weiteren relevanten gesetzlichen Anforderungen, einschließlich den Vorschriften der Guten Herstellungspraxis, hergestellt und geprüft wurde. Dazu sollten die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:

11.46

a) Es sollte ein „zentraler Standort“ benannt werden, der in der EU ansässig sein sollte. Der zentrale Standort ist verantwortlich für die Aufsicht über die dezentralen Standorte. Zu diesem Zweck übernimmt der zentrale Standort mindestens die folgenden Aufgaben:

- (i) Sicherstellung, dass alle am Prozess der Chargenzertifizierung und -freigabe Beteiligten für ihre Aufgaben ausreichend qualifiziert und geschult sind, und
- (ii) Durchführung von Audits, um zu bestätigen, dass der Prozess der Chargenzertifizierung und -freigabe (wie in den SOP beschrieben) eingehalten wird.

11.47 In Fällen, in denen der Zulassungsinhaber/Sponsor auch die Rolle des Herstellers ausübt, kann der Zulassungsinhaber/Sponsor der zentrale Standort sein.

11.48

b) Zwischen dem zentralen Standort und den dezentralen Standorten sollte ein schriftlicher Vertrag/eine technische Vereinbarung bestehen, in der die Verantwortlichkeiten jeder Partei, einschließlich der sachkundigen Person, festgelegt sind.

11.49

c) Die Schritte des Prozesses der Chargenzertifizierung und -freigabe sollten schriftlich festgelegt werden (SOP). Die Verantwortlichkeiten aller beteiligten Standorte/Akteure sollten klar erläutert werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des beteiligten Personals sollten keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen. Der Prozess sollte außerdem, sofern zutreffend, im Zusammenhang mit dem Antrag auf Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung erläutert werden.

11.50

d) Eine in der EU ansässige sachkundige Person sollte die endgültige Verantwortung für die Chargenzertifizierung tragen. Jedoch sollte es möglich sein, dass sich die sachkundige Person des zentralen Standorts auf Daten/Informationen verlässt, die ihr durch qualifiziertes und geschultes Personal der dezentralen Standorte übermittelt werden.

11.51

e) Wenn an einem dezentralen Standort eine Abweichung vorkommt, sollte sie schriftlich von einer dafür verantwortlichen Person (nach Beurteilung der Folgen für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit) und, sofern zutreffend, in Zusammenarbeit mit der sachkundigen Person, bestätigt werden. Abweichungen sollten untersucht werden, um die Ursache zu identifizieren und, sofern zutreffend, Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen zu treffen. Jegliche Fälle von Qualitätsmängeln, Abweichungen oder Nichtübereinstimmungen sollten dem zentralen Standort unverzüglich gemeldet werden.



11.4 Umgang mit ungeplanten Abweichungen

11.52 Sofern die Spezifikationen für das Fertigprodukt eingehalten werden, kann eine sachkundige Person für eine Charge die Konformität bestätigen/eine Charge zertifizieren, bei der eine unerwartete Abweichung bezüglich des Herstellungsverfahrens bzw. der analytischen Kontrollmethoden aufgetreten ist, vorausgesetzt:

- (i) es findet eine umfassende Bewertung der Auswirkung der Abweichung statt, die den Schluss zulässt, dass der Fall keine negativen Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Produkts hat, und
- (ii) die Notwendigkeit der Aufnahme der betroffenen Charge(n) in das fortlaufende Stabilitätsprogramm wurde evaluiert, sofern zutreffend.

11.5 Verabreichung von außerhalb der Spezifikationen liegenden Produkten

11.53 In Ausnahmefällen kann die Verabreichung der Zellen/Gewebe in einem zell- bzw. gewebebasierten ATMP, das die Spezifikationen nicht erfüllt, für den Patienten notwendig sein. Wenn die Verabreichung des Produkts erforderlich ist, um eine direkte, erhebliche Gefahr für den Patienten zu vermeiden, und unter Berücksichtigung der Alternativen für den Patienten und der Folgen einer Nichtverabreichung der im Produkt enthaltenen Zellen/Gewebe, ist die Abgabe des Produkts an den behandelnden Arzt gerechtfertigt.

11.54 Erhält der Hersteller eine Anfrage eines behandelnden Arztes, sollte er diesem seine Bewertung der Risiken vorlegen und ihm mitteilen, dass das außerhalb der Spezifikationen liegende Produkt auf Anforderung des Arztes an diesen abgegeben wird. Die Rückmeldung des Arztes, das Produkt zu akzeptieren, sollte vom Hersteller dokumentiert werden. Bei klinischen Prüfungen sollte der Hersteller unverzüglich den Sponsor über solche Fälle informieren. Der Sponsor wiederum sollte die jeweils zuständige Behörde informieren. Bei zugelassenen Produkten sollten der Zulassungsinhaber und die für den Standort der Chargenfreigabe zuständige Aufsichtsbehörde informiert werden.

12 Qualitätskontrolle

12.1 Allgemeine Grundsätze

12.10 Zweck der Qualitätskontrolle („QK“) ist es, sicherzustellen, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen durchgeführt und weder Materialien für den Einsatz, noch Produkte für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben werden, bevor ihre Qualität als zufriedenstellend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrolle ist nicht auf Laborarbeiten beschränkt, sondern muss bei allen die Produktqualität betreffenden Entscheidungen einbezogen werden.

12.11 Der Leiter der Qualitätskontrolle sollte sicherstellen, dass die Räumlichkeiten und die Ausrüstung, in denen Qualitätskontrollen durchgeführt werden, geeignet sind und unter geeigneten Bedingungen gehalten werden, und dass die in seinem Verantwortungsbereich beschäftigten Mitarbeiter ausreichend geschult sind. Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, vorausgesetzt, dass sie kein Risiko für das Produkt darstellen.

12.12 Der Leiter der Qualitätskontrolle beaufsichtigt alle Verfahren der Qualitätskontrolle. Insbesondere übernimmt er Verantwortung für folgende Aufgaben:

- (i) Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme, Prüfmethoden und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle.
- (ii) Genehmigung und Überwachung von Analysenlaboren, die im Auftrag arbeiten.
- (iii) Kontrolle von Rohstoffen, Ausgangsstoffen und Medizinprodukten, die in kombinierten ATMPs verwendet werden, sowie von Verpackungsmaterialien, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten (einschließlich deren Genehmigung oder Zurückweisung). Im Falle autologer Produkte oder allogener gerichteter Produkte sollte die Kompatibilität zwischen dem Ausgangsstoff (Herkunft) und dem Empfänger verifiziert werden (Informationen zur Herkunft der Zellen/Gewebe sollten überprüft werden).

Wenn in Ausnahmefällen eine Freigabe abgelaufener Stoffe zur Verwendung im Herstellungsprozess erfolgt, sollte der Leiter der Qualitätskontrolle die Qualität dieser Materialien durch geeignete Wiederholungsprüfungen sicherstellen.

- (iv) Beaufsichtigung der Kontrolle von Referenz- und/oder Rückstellmustern von Materialien und Produkten, sofern zutreffend.
- (v) Sicherstellung, dass alle erforderlichen Testungen durchgeführt und die dazugehörigen Protokolle ausgewertet werden.
- (vi) Sicherstellung der Überwachung der Produktstabilität.
- (vii) Mitwirkung an Untersuchungen hinsichtlich der Produktqualität.

12.13 Über die oben genannten Aktivitäten sollten entsprechende Aufzeichnungen geführt werden. Für die in den Ziffern iii bis vi aufgeführten Aktivitäten sollten schriftlich festgelegte Verfahren erstellt werden.

12.14 Das Personal der Qualitätskontrolle sollte Zugang zu den Produktionsbereichen haben, um Proben zu nehmen und, soweit zutreffend, Untersuchungen durchzuführen. Alle für die Bewertung der Qualitätskontrolle benötigten Dokumente (z. B. Verfahrensbeschreibungen oder Protokolle über den Herstellungsprozess und die Prüfungen) sollten ebenfalls zugänglich sein.



12.2 Probenahme

12.2.1 Allgemeine Grundsätze

12.15 Proben sollten für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Behältnisse mit Bulkware, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig entsprechend gekennzeichnet werden. Im Falle von Proben steriler Materialien oder Proben, die während Verarbeitungsaktivitäten entnommen werden, sollte die Kennzeichnung der Probe auf andere geeignete Weise erfolgen.

12.16 Die Probenahme sollte durchgeführt und dokumentiert werden nach schriftlich festgelegten Verfahren, die die Methode der Probenahme, einschließlich der zu entnehmenden Probenmenge, die zu beachtenden Vorsichtsmaßnahmen, die Lagerungsbedingungen usw. beschreiben. Die Probenbehältnisse sollten Etiketten tragen, auf denen mindestens der Inhalt, die Chargenbezeichnung und das Datum der Probenahme angegeben sind. Wenn die Behältnisse zu klein sind, sollte die Verwendung von Barcodes oder anderen Lösungen, die den Zugriff auf diese Informationen ermöglichen, in Betracht gezogen werden.

12.2.2 Rückstellmuster

12.17 Proben werden im Allgemeinen zu Analyse Zwecken aufbewahrt, sollte die Notwendigkeit hierfür während der Haltbarkeitsdauer der betreffenden Charge eintreten (Referenzproben), und für Identifizierungszwecke (Rückstellmuster einer vollständig verpackten Einheit aus einer Fertigproduktcharge). Die Referenzprobe und das Rückstellmuster können in einigen Fällen identisch sein (z. B. bei einer vollständig verpackten Einheit).

12.18 Im Allgemeinen sollte die Referenzprobe ausreichend groß sein, um bei mindestens zwei Anlässen die Ausführung der vollen analytischen Kontrollen an der Charge zu erlauben, die in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung vorgesehen sind. Es wird jedoch anerkannt, dass dies aufgrund der Knappheit der Materialien oder begrenzten Chargengröße gegebenenfalls nicht immer möglich ist (z. B. bei autologen Produkten, allogenen gerichteten Produkten, Produkten für sehr seltene Krankheiten, Produkten zur Verwendung in klinischen Studien der Phase I mit einer Produktion in sehr geringem Maßstab).

12.19 Das Rückstellmuster sollte in seiner endgültigen Primärverpackung oder in einer Verpackung aus dem gleichen Material wie das Primärbehältnis, in dem das Produkt vermarktet wird, aufbewahrt werden.

12.20 Proben sollten normalerweise unter den in der Produktinformation vorgesehenen Bedingungen aufbewahrt werden. Für Produkte/Materialien mit kurzer Haltbarkeitsdauer sollte jedoch sorgfältig erwogen werden, ob andere, die Stabilität steigernde Lagerungsbedingungen verwendet werden können (siehe unten).

12.21 Der Probenahmeplan sollte dokumentiert werden. Der Probenahmeplan sollte an die spezifischen Eigenschaften des Produkts angepasst werden. Bei der Erstellung der Probennahmestrategie sollte der Hersteller die Risiken, eventuell bestehende praktische Beschränkungen und mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung (z. B. stärkere Gewichtung von Inprozesskontrollen) in Betracht ziehen. Die Probennahmestrategie des Herstellers sollte hinreichend begründet sein.

12.22 Insbesondere gelten folgende Erwägungen:

12.23

– Proben von Rohstoffen: Referenzproben kritischer Rohstoffe (z. B. Zytokine, Wachstumsfaktoren, Enzyme, Seren) sind für die Untersuchung eventueller Qualitätsprobleme des Produkts wichtig. Die Beurteilung, ob ein bestimmter Rohstoff kritisch ist, sollte durch den Hersteller (oder, soweit zutreffend, durch den Sponsor oder den Zulassungsinhaber) mit Blick auf die spezifischen Risiken und möglichen Maßnahmen zur Risikominimierung (z. B. verstärkte Qualitätskontrollen) vorgenommen werden. Die getroffenen Entscheidungen sollten dokumentiert werden. Proben kritischer Rohstoffe sollten während der Haltbarkeitsdauer der jeweiligen Rohstoffe aufbewahrt werden.

12.24

– Proben der Ausgangsstoffe sollten im Allgemeinen für zwei Jahre nach der Chargenfreigabe aufbewahrt werden. Es wird jedoch anerkannt, dass die Aufbewahrung von Proben aufgrund der Knappheit der Materialien eine Herausforderung darstellen kann. Aufgrund dieser immanenten Beschränkung ist es gerechtfertigt, im Falle autologer ATMPs und bestimmter allogener ATMPs (in gerichteten Szenarien) keine Referenzproben der als Ausgangsstoffe verwendeten Zellen/Gewebe aufzubewahren. In anderen Fällen, in denen die Knappheit der Stoffe ebenfalls ein Problem ist, kann die Probennahmestrategie angepasst werden, vorausgesetzt, dies ist begründet und es wurden geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen.

12.25

– Proben von Wirkstoffen und Zwischenprodukten sollten im Allgemeinen für zwei Jahre nach der Chargenfreigabe aufbewahrt werden. Es wird jedoch anerkannt, dass bei ATMPs eine getrennte Probenahme von Ausgangsstoffen, Wirkstoffen, Zwischenprodukten und Fertigprodukten nicht immer möglich ist. Die Erwägungen hinsichtlich der Knappheit der Ausgangsstoffe gelten entsprechend für die Erwartungen hinsichtlich der Aufbewahrung von Proben von Wirkstoffen und Zwischenprodukten.

12.26

– Proben von primärem Verpackungsmaterial: Proben von primärem Verpackungsmaterial sollten im Allgemeinen für die Dauer der Haltbarkeit des betreffenden Fertigprodukts aufbewahrt werden. Die Aufbewahrung von Proben von primärem Verpackungsmaterial ist in bestimmten Fällen mit Blick auf die Risiken der Materialien und/oder andere



relevante Erwägungen (z. B. verstärkte Qualitätskontrollen, primäres Verpackungsmaterial ist als Medizinprodukt zertifiziert) eventuell nicht erforderlich. Die Entscheidung, keine Proben von primären Verpackungsmaterialien aufzubewahren, sollte hinreichend begründet sein und dokumentiert werden.

12.27

– Pro Charge sollte eine Probe einer vollständig verpackten Einheit (Rückstellmuster) für mindestens ein Jahr nach dem Verfalldatum aufbewahrt werden. Die Aufbewahrung eines Rückstellmusters wird jedoch im Falle autologer Produkte oder allogener gerichteter Produkte nicht erwartet, da die mit den Geweben/Zellen des Patienten produzierte Einheit diesem verabreicht werden sollte. Wenn es nicht möglich ist, ein Rückstellmuster aufzubewahren, können stattdessen Fotografien oder Kopien des Etiketts in die Chargenprotokolle aufgenommen werden.

11.28 Die Aufbewahrungsdauer der Proben von Ausgangsstoffen, Wirkstoffen und Zwischenprodukten sollte an die Stabilität und Haltbarkeitsdauer des Produkts angepasst sein. Daher können kürzere Aufbewahrungszeiten gerechtfertigt sein. Im Falle einer kurzen Haltbarkeitsdauer sollte der Hersteller erwägen, ob die Aufbewahrung der Probe unter Bedingungen, die die Haltbarkeitsdauer verlängern (wie z. B. Kryokonservierung) für den vorgesehenen Zweck repräsentativ ist. So kann beispielsweise die Kryokonservierung von Frischzellen die Probe für Charakterisierungszwecke unbrauchbar machen, jedoch kann die Probe für Kontrollen der Sterilität oder Virussicherheit geeignet sein (das Probenvolumen kann entsprechend dem vorgesehenen Zweck reduziert werden). Wird die Kryolagerung einer Probe als für den vorgesehenen Zweck ungeeignet befunden, sollte der Hersteller alternative Ansätze in Betracht ziehen (z. B. Probe des Zwischenprodukts wie z. B. differenzierter Zellen).

12.3 Testung

12.29 Testung ist wichtig, um sicherzustellen, dass jede Charge die jeweiligen Spezifikationen erfüllt. Inprozesskontrollen sollten während geeigneter Schritte der Produktion erfolgen, um diejenigen Bedingungen zu überprüfen, die für die Qualität des Produkts von Bedeutung sind.

12.30 Die Testung von kritischen Rohstoffen, Ausgangsstoffen, Wirkstoffen/Zwischenprodukten/Fertigprodukten sowie die Testung der Stabilität sollten in Übereinstimmung mit den in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung definierten Bestimmungen durchgeführt werden.

12.31 Die Testmethoden sollten validiert sein und es sollten Referenzmaterialien (sofern zutreffend) für Qualifizierung und Routinetestung erstellt werden. Bei ATMP-Prüfpräparaten sollte der Umfang der Validierung mit der Entwicklungsphase und der Kritikalität der Prüfergebnisse unter Berücksichtigung der Risiken für den Patienten in Einklang stehen (siehe Abschnitt 10.4).

12.32 Folgende Aufzeichnungen sollten in Zusammenhang mit den durchgeführten Testungen aufbewahrt werden:

- (i) Name des Materials oder Produkts und, soweit zutreffend, Darreichungsform;
- (ii) Chargenbezeichnung und, soweit zutreffend, Hersteller und/oder Lieferant;
- (iii) Bezugnahme auf die jeweiligen Spezifikationen und Testverfahren;
- (iv) Testergebnisse, einschließlich Beobachtungen und Berechnungen, sowie Referenz zu Analysenzertifikaten;
- (v) Daten der Testung;
- (vi) Namenszeichen der Personen, die die Testungen durchgeführt haben (oder ein anderes geeignetes Identifikationssystem);
- (vii) soweit zutreffend, Namenszeichen der Personen, die die Testungen und Berechnungen verifiziert haben (oder ein anderes geeignetes Identifikationssystem);
- (viii) klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift der verantwortlichen Person;
- (ix) Bezugnahme auf die eingesetzte Ausrüstung.

12.33 Die für Qualitätskontrolltests verwendeten Materialien, Reagenzien, Kulturmedien und Referenzstandards sollten von geeigneter Qualität sein und gemäß den Anweisungen verwendet werden. Falls erforderlich sollten eine Identitätsverifizierung und/oder -prüfung nach Erhalt oder vor Gebrauch in Betracht gezogen werden.

Technischer Transfer von Prüfmethoden

12.34 Der Transfer von Prüfmethoden von einem Labor (Transferlabor) zu einem anderen Labor (erhaltendes Labor) sollte in einem detaillierten Plan beschrieben sein.

12.35 Das Transferprotokoll sollte unter anderem die folgenden Parameter einschließen:

- (i) Identifizierung der durchzuführenden Testung und der relevanten Prüfmethode(n), die dem Transfer unterzogen werden sollen;
- (ii) Identifizierung zusätzlicher Schulungsanforderungen;
- (iii) Identifizierung der Standards und zu prüfenden Proben;
- (iv) Identifizierung spezieller Transport- und Lagerungsbedingungen der Prüfgegenstände;
- (v) die Akzeptanzkriterien.



12.36 Abweichungen vom Plan sollten vor Abschluss des technischen Transferprozesses untersucht werden. Der technische Transferbericht sollte das Vergleichsergebnis des Prozesses dokumentieren und, soweit zutreffend, Bereiche identifizieren, die weitere Revalidierungen der Testmethoden erfordern.

12.4 Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

12.37 Nachdem die Zulassung des Arzneimittels erteilt worden ist, sollte ein Programm implementiert werden, mit dem verifiziert wird, dass das Produkt unter den jeweiligen Lagerungsbedingungen (wie in der Arzneimittelzulassung vorgesehen) während der Haltbarkeitsdauer innerhalb der Spezifikationen verbleibt (sogenanntes „fortlaufendes Stabilitätsprogramm“). Die Methodik des fortlaufenden Stabilitätsprogramms kann sich, sofern dies begründet ist, von dem Ansatz zur Erlangung der Stabilitätsdaten, die im Antrag auf Arzneimittelzulassung übermittelt werden, unterscheiden (z. B. andere Prüffrequenz).

12.38 Die fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten im Allgemeinen am Fertigprodukt durchgeführt werden (d. h. an dem vom Hersteller freigegebenen Produkt). Wenn Zwischenprodukte über einen längeren Zeitraum gelagert werden können, sollte in Erwägung gezogen werden, Chargen, die aus über einen längeren Zeitraum gelagerten Materialien hergestellt wurden, in das Stabilitätsprogramm einzubeziehen. Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt werden während der Produktentwicklung durchgeführt und müssen nicht kontinuierlich überwacht werden. Die Verwendung von Ersatzmaterialien (z. B. aus gesunden Spendern gewonnene Materialien) ist zulässig im Falle autologer Produkte (oder in gerichteten Szenarien), wenn die gesamte Charge dem Patienten verabreicht werden muss.

12.39 Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz sollten geeignet sein, Trendanalysen zu ermöglichen. Im Allgemeinen wird erwartet, dass mindestens eine Charge des Produkts pro Jahr in das Stabilitätsprogramm einbezogen wird, es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt oder eine andere Frequenz ist anderweitig gerechtfertigt. Außerhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse und signifikant atypische Trends sollten untersucht und ihre möglichen Auswirkungen auf die für den Markt freigegebenen Chargen bewertet und, sofern zutreffend, den zuständigen Behörden gemeldet werden.

13 Ausgelagerte Tätigkeiten

13.1 Allgemeine Grundsätze

13.10 An Dritte ausgelagerte Tätigkeiten (einschließlich Beratungstätigkeiten) sollten von einem schriftlichen Vertrag geregelt werden, in dem die Verantwortlichkeiten jeder Partei festgelegt sind. Soweit zutreffend sollten die Rollen und Verantwortlichkeiten im Falle der Aufdeckung von Qualitätsmängeln, sowie – falls zutreffend – die Verpflichtungen jeder Partei hinsichtlich der Rückverfolgbarkeit, in dem Vertrag eindeutig festgelegt sein.

13.2 Verpflichtungen des Auftraggebers

13.11 Vor der Auslagerung von Aktivitäten sollte der Hersteller oder – sofern zutreffend – der Sponsor oder Zulassungsinhaber (Auftraggeber) die Eignung des Auftragnehmers zur Ausführung der ausgelagerten Tätigkeiten in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung und anderen geltenden Vorschriften, einschließlich der Guten Herstellungspraxis, beurteilen.

13.12 In Ausnahmefällen, in denen die ausgelagerte Tätigkeit ein hochspezialisierter Test (z. B. Karyotypisierung) ist, ist es zulässig, dass der Auftragnehmer nicht GMP-zertifiziert ist, vorausgesetzt, er erfüllt die entsprechenden Qualitätsstandards, die für die ausgelagerte Tätigkeit relevant sind (z. B. ISO), und dies ist hinreichend begründet.

13.13 Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer umfassende Informationen über das Produkt/den Herstellungsprozess liefern, sowie alle anderen Daten, die notwendig sind, um die ausgelagerten Tätigkeiten korrekt auszuführen.

13.14 Der Auftraggeber sollte die Protokolle und Ergebnisse der ausgelagerten Tätigkeiten überprüfen und beurteilen.

13.3 Verpflichtungen des Auftragnehmers

13.15 Der Auftragnehmer sollte alle Maßnahmen ergreifen, die notwendig sind (z. B. geeignete Räumlichkeiten, Ausrüstung, geschultes Personal), um die ausgelagerten Tätigkeiten zufrieden stellend auszuführen. Es sollte besondere Aufmerksamkeit darauf verwandt werden, eine Kreuzkontamination zu verhindern und Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.

13.16 Der Auftragnehmer sollte ohne vorherige Genehmigung des Auftraggebers keine Änderungen an dem Prozess, den Räumlichkeiten, der Ausrüstung, Prüfmethode, Spezifikationen oder anderen, mit der ausgelagerten Tätigkeit verbundenen, Elementen vornehmen.

13.17 Alle Protokolle in Zusammenhang mit den ausgelagerten Tätigkeiten sowie Referenzproben sollten entweder an den Auftraggeber übermittelt werden, oder hilfsweise sollte der Auftraggeber Zugriff darauf erhalten.

13.18 Eine Vergabe von Unteraufträgen an eine dritte Partei ist ohne die Genehmigung des Auftraggebers nicht zulässig.

13.19 Der Auftragnehmer sollte Audits/Inspektionen durch den Auftraggeber und die zuständigen Behörden in Verbindung mit den ausgelagerten Tätigkeiten gestatten.



14 Qualitätsmängel und Produktrückrufe

14.1 Qualitätsmängel

14.10 Es sollte ein System vorhanden sein, mit dem sichergestellt wird, dass alle qualitätsbezogenen Beanstandungen, ganz gleich ob sie in mündlicher oder schriftlicher Form eingehen, dokumentiert und eingehend untersucht werden. Das für die Durchführung von Untersuchungen über Beanstandungen und Qualitätsmängel verantwortliche Personal sollte unabhängig von der Marketing- und der Vertriebsabteilung sein, sofern nicht anders begründet. Nimmt die an der Zertifizierung der betroffenen Charge(n) beteiligte sachkundige Person nicht an der Untersuchung teil, sollte sie zeitnah informiert werden.

14.11 Es sollten Arbeitsanweisungen erstellt werden, in denen die zu ergreifenden Maßnahmen nach Erhalt einer Beanstandung beschrieben werden und insbesondere die Identifizierung der potenziellen Ursache(n) des Qualitätsmangels, die Beurteilung des Risikos/der Risiken, die von dem Qualitätsmangel ausgeht/ausgehen, die Notwendigkeit für angemessene Korrektur- oder Vorbeugemaßnahmen, die Bewertung der Auswirkungen, die eine Rückrufaktion auf die Verfügbarkeit des Arzneimittels für Patienten haben kann, und die zu unternehmende interne und externe Kommunikation angesprochen wird. Kann die Ursache nicht ermittelt werden, sollten die wahrscheinlichsten Ursachen bestimmt werden.

14.12 Werden nach der Beschaffung zusätzliche Informationen zur Gesundheit des Spenders (Mensch oder Tier) bekannt, die die Produktqualität beeinträchtigen, ist eine Analyse des Risikos/der Risiken und der Notwendigkeit für korrigierende oder präventive Maßnahmen ebenfalls erforderlich.

14.13 Wenn ein Qualitätsmangel in einer Charge festgestellt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Notwendigkeit der Überprüfung anderer Chargen (oder, sofern zutreffend, anderer Produkte) erwogen werden, um festzustellen, ob diese auch betroffen sind.

14.14 Die Untersuchungen von Qualitätsmängeln sollten eine Nachprüfung früherer Berichte über Qualitätsmängel oder anderer relevanter Informationen auf etwaige spezifische oder wiederkehrende Probleme einschließen.

14.15 Während einer Untersuchung sollte prioritär sichergestellt werden, dass angemessene Maßnahmen zum Risikomanagement getroffen werden, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Alle getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen sollten dokumentiert werden. Die Wirksamkeit der getroffenen Korrektur- und/oder Vorbeugemaßnahmen sollte überwacht werden.

14.16 Berichte über Qualitätsmängel sollten aufbewahrt und verwendet werden, um die eventuelle Existenz wiederkehrender Probleme zu beurteilen. Die zuständigen Behörden sollten im Falle eines bestätigten Qualitätsmangels (fehlerhafte Herstellung, Produktverschlechterung, Aufdeckung einer Fälschung, Nicht-Übereinstimmung mit der Zulassung oder den Unterlagen über die Produktspezifikation oder andere ernsthafte Qualitätsprobleme) bei einem ATMP, der einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Vertriebs einschränkung zur Folge haben könnte, zeitnah informiert werden. Ungeplante Abweichungen wie in Abschnitt 11.4 beschrieben sollten nicht gemeldet werden.

14.17 Wird das ATMP von einem Unternehmen hergestellt, das nicht der Zulassungsinhaber/Sponsor ist, sollten die Rollen und Verantwortlichkeiten des Herstellers, des Zulassungsinhabers/Sponsors und aller anderen relevanten Dritten in Bezug auf die Bewertung, Entscheidungsfindung, Verbreitung von Informationen und Einführung risikomindernder Maßnahmen schriftlich festgelegt werden.

Zusätzliche Erwägungen für ATMP-Prüfpräparate

14.18 Wird die Verblindung von Prüfpräparaten im Plan einer klinischen Prüfung gefordert, sollte der Hersteller ein Verfahren zur zügigen Entblindung verblindeter Produkte implementieren, wenn dies für einen sofortigen Rückruf erforderlich ist. Der Hersteller sollte sicherstellen, dass das Verfahren die Identität des verblindeten Produkts nur soweit wie nötig offenlegt.

14.2 Produktrückrufe und andere risikomindernde Maßnahmen

14.19 Maßnahmen für den Umgang mit Qualitätsmängeln sollten im Verhältnis zu den Risiken stehen und der Schutz der Patienten sollte an erster Stelle stehen. Soweit möglich sollten die zu ergreifenden Maßnahmen mit den betroffenen zuständigen Behörden im Voraus diskutiert werden.

14.20 Es sollten schriftliche Verfahren für den Rückruf von Produkten vorhanden sein, einschließlich darüber, wie ein Rückruf in die Wege geleitet werden sollte, wer im Falle eines Rückrufs informiert werden sollte (einschließlich der zuständigen Behörden und klinischen Prüfstellen) und wie das zurückgerufene Material behandelt werden sollte. In dem Verfahren sollten die Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Menge und ein Bericht über den Fortschritt bis zum Abschluss des Rückrufs vorgesehen sein. Die dokumentierte Zerstörung eines fehlerhaften Produkts am klinischen Standort ist eine zulässige Alternative zur Rückgabe des Produkts. Zurückgerufene Produkte sollten eindeutig gekennzeichnet und getrennt werden.

14.21 Es sollte sichergestellt werden, dass Rückrufaktionen unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können. In bestimmten Fällen und zum Schutz der öffentlichen Gesundheit kann es nötig sein, Produkte vor Ergreifung der Ursache oder des vollen Ausmaßes des Qualitätsmangels zurückzurufen.

14.22 Zur Überprüfung der Robustheit des Rückrufverfahrens sollte im Falle zugelassener ATMPs in Erwägung gezogen werden, Schein-Rückrufaktionen durchzuführen. Es wird jedoch anerkannt, dass eine Schein-Rückrufaktion in bestimmten Situationen gegebenenfalls nicht angemessen ist (z. B. bei autologen ATMPs, allogenen ATMPs in



gerichteten Szenarien, ATMPs, bei denen der Zeitraum zwischen der Herstellung und der Verabreichung des Produkts an den Patienten sehr kurz ist).

14.23 Alle betroffenen zuständigen Behörden sollten vor Beginn einer Rückrufaktion informiert werden, es sei denn, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ist sofortiges Handeln erforderlich.

14.24 Es sollte ein Maßnahmenplan für Fälle erstellt werden, in denen das Produkt nicht zurückgerufen werden kann, weil es dem/den Patienten bereits verabreicht wurde.

14.25 Zusätzlich zu Rückrufen können andere risikomindernde Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um Risiken durch Qualitätsmängel zu bewältigen, wie z. B. die Übermittlung entsprechender Informationen an Fachkräfte des Gesundheitswesens.

Zusätzliche Erwägungen für ATMP-Prüfpräparate

14.26 Verfahren für die Rücknahme von ATMP-Prüfpräparaten und die Dokumentation dieser Rücknahme sollten vom Sponsor in Zusammenarbeit mit dem Hersteller, sofern nicht identisch, vereinbart werden. Der Hersteller, Prüfer und Vertreter des Sponsors müssen ihre Verpflichtungen im Rahmen des Rücknahmeverfahrens kennen. Zur Erleichterung des Rückrufs sollte ein detailliertes Verzeichnis über die durch den Hersteller erfolgten Lieferungen gepflegt werden.

15 Maßnahmen der Umgebungskontrolle für ATMPs, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen

15.10 Der Umgang mit ATMPs, die genetisch veränderte Organismen (GVO) enthalten oder aus solchen bestehen, kann ein Risiko für die Umgebung darstellen und erfordert die Einführung zusätzlicher Kontrollmaßnahmen. Zuerst sollte eine Beurteilung der Risiken vorgenommen werden, bei der sowohl das Risiko des isolierten ATMP als auch das Risiko im Falle der Expansion in einem Wirt mit permissiven Zellen berücksichtigt werden. Die Risikobewertung sollte eine Kategorisierung der Produkte in Produkte mit vernachlässigbarem, geringem, mäßigem oder hohem Risiko für die Umgebung zum Ergebnis haben.

15.11 Containment-Maßnahmen sollten entsprechend dem Risiko des Produkts, mit dem umgegangen wird, eingerichtet werden, einschließlich Maßnahmen hinsichtlich des Designs der Räumlichkeiten, organisatorischer und technischer Maßnahmen sowie Maßnahmen hinsichtlich der Behandlung von Rückständen.

15.12 Wenn Vektoren mit beschränkter Replikationsfähigkeit eingesetzt werden, sollten Maßnahmen vorhanden sein, die die Einschleppung von Wildtyp-Viren verhindern, welche zur Bildung replikationsfähiger, rekombinanter Vektoren führen können. Der Umgang mit viralen Vektoren sollte in einem abgesonderten Bereich in einer biologischen Sicherheitswerkbank oder einem Isolator stattfinden.

15.13 Es sollten geeignete Dekontaminationsmaßnahmen implementiert werden, wenn Mitarbeiter oder Materialien sich aus einem Bereich mit GVO in einen Bereich ohne GVO oder zwischen Bereichen mit verschiedenen GVO bewegen bzw. transportiert werden. Soweit möglich sollten unidirektionale Ströme in Betracht gezogen werden.

15.14 Ebenso sollten (an den Grad des Risikos angepasste) Notfallpläne vorhanden sein, in denen die zu ergreifenden Maßnahmen im Falle einer unbeabsichtigten Freisetzung in die Umgebung festgelegt sind. Der Plan sollte Methoden/Verfahren für ein Containment, den Schutz des Personals, die Reinigung, Dekontamination, das Abfallmanagement sowie die Benachrichtigung der örtlichen zuständigen Behörden sowie, sofern zutreffend, die Notdienste vorsehen.

15.15 Im Falle zugelassener ATMPs sollten die Risikobewertung, die Containment-Maßnahmen und der Notfallplan/die Notfallpläne Teil des Risikomanagementplans sein.

15.16 Dieser Abschnitt gilt unbeschadet der Anforderungen, die gemäß der Richtlinie 2001/18/EG²³ und der Richtlinie 2009/41/EG²⁴ für ATMP-Prüfpräparate gelten können.

16 Rekonstitution von Produkten nach Chargenfreigabe

16.1 Rekonstitutionstätigkeiten

16.10 Rekonstitutionstätigkeiten können am Ort der Verabreichung (z. B. in Krankenhausapotheken) außerhalb einer GMP-Umgebung durchgeführt werden.

16.11 In diesen Leitlinien umfasst der Begriff „Rekonstitution“ Tätigkeiten, die nach der Chargenfreigabe und vor der Verabreichung des ATMP an den Patienten erforderlich sind und nicht als Herstellungsschritt betrachtet werden können.²⁵ Aktivitäten, die mit einer substanziellen Bearbeitung verbunden sind, können jedoch nicht als Rekonstitution betrachtet werden (z. B. Kultivierung). Die substanzielle Bearbeitung sollte unter GMP-Bedingungen durchgeführt werden.

²³ Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1).

²⁴ Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (ABl. L 125 vom 21.5.2009, S. 75).

²⁵ Zerreiben und Formen sind Teil chirurgischer Verfahren und daher weder Herstellungs- noch Rekonstitutionstätigkeiten.



16.12 Nachfolgend werden Beispiele für Rekonstitutionstätigkeiten aufgeführt, die für ATMPs relevant sind. Es wird betont, dass diese Beispiele nicht auf andere Arzneimittel als ATMPs übertragen werden können:

- Auftauen, Waschen, Pufferwechsel, zum Entfernen der Konservierungslösung erforderliche Zentrifugationsschritte (z. B. DMSO), Entfernen prozessbezogener Verunreinigungen (Restmenge an Konservierungslösung, tote Zellen) einschließlich Filterung.
- (Re)suspension, Auflösung oder Verdünnung mit Lösungsmittel/Puffer, Dispersion.
- Vermischen des Produkts mit den Zellen des Patienten, mit einem Adjuvant und/oder mit anderen, zum Zweck der Verabreichung hinzugefügten Substanzen (einschließlich Matrizen). Das Vermischen eines gentherapeutischen Vektors mit autologen Zellen ist jedoch eine Herstellungsaktivität, die unter GMP-Bedingungen durchgeführt werden sollte.
- Aufteilen des Produkts und Verwendung in einzelnen Dosen, Anpassung der Dosis (z. B. der Zellzahl).
- Einfüllung in Verabreichungssysteme/Aufbringung auf chirurgische Instrumente, Übertragung in Infusionsbeutel/Spritzen.

16.13 Die genannten Schritte können nur dann Teil des Rekonstitutionsprozesses sein, wenn begründet wird, dass sie nicht als Teil des Herstellungsprozesses vor der Chargenfreigabe ausgeführt werden können, ohne dass sich dies negativ auf das Produkt auswirken würde. Darüber hinaus können die genannten Tätigkeiten nur als Rekonstitution betrachtet werden, wenn sie am Ort der Verabreichung ausgeführt werden (d. h. es ist nicht zulässig, diese Schritte an eine nicht GMP-konforme dritte Partei auszulagern).

16.2 Verpflichtungen des ATMP-Herstellers in Zusammenhang mit Rekonstitutionstätigkeiten

16.14 Der Hersteller, oder – sofern zutreffend – der Sponsor oder Zulassungsinhaber, sollte den Rekonstitutionsprozess beschreiben, einschließlich der zu verwendenden Ausrüstung und den Anforderungen am Ort der Verabreichung. Die Anweisungen sollten detailliert und klar genug sein, um negative Auswirkungen auf die Produktqualität zu vermeiden (wenn die Rekonstitution z. B. Auftauen umfasst, sollten die Wartezeit bei Raumtemperatur, die Temperaturänderungsrate während des Auftauens, die Verwendung von Wasserbädern usw. beschrieben werden).

16.15 Ebenso sollten, wenn die Rekonstitution die Verwendung von Lösungsmitteln und/oder anderen Materialien erfordert, diese angegeben, oder, soweit zutreffend, zur Verfügung gestellt werden.

16.16 Im Falle zugelassener ATMPs sollte der Hersteller die zu befolgenden Rekonstitutionsprozesse vom Zeitpunkt der Chargenfreigabe bis zur Verabreichung an den Patienten validieren; d. h. durch geeignete Studien sollte nachgewiesen werden, dass der angegebene Rekonstitutionsprozess ausreichend robust und beständig ist, sodass das Produkt ohne negative Auswirkungen auf das Qualitäts-/Sicherheits-/Wirksamkeitsprofil des ATMP verabreicht werden kann.

16.17 Die Einhaltung des definierten Rekonstitutionsprozesses durch den Ort der Verabreichung fällt nicht in die Verantwortung des Herstellers und liegt zudem außerhalb des Geltungsbereichs der GMP-Vorschriften.

17 Automatisierte Produktion von ATMPs

17.1 Allgemeine Grundsätze

17.10 Wenn das Erzeugnis eines automatisierten Produktionssystems (im Folgenden als „automatisierte Ausrüstung“ bezeichnet) die Definition eines ATMPs erfüllt, gelten die Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 1394/2007. Entsprechend gelten im Falle zugelassener ATMPs oder ATMPs, die in klinischen Prüfungen verwendet werden, die GMP-Anforderungen (wie in diesen Leitlinien festgelegt).

17.11 Die Verwendung von automatisierter Ausrüstung kann die Erfüllung bestimmter GMP-Anforderungen erleichtern und gewisse Vorteile hinsichtlich der Produktqualität bringen. In diesem Abschnitt werden einige spezifische Aspekte dargestellt, die für die Verwendung dieser Technologie bei der Herstellung von ATMPs relevant sind; jedoch gelten, sofern nicht anders angegeben, auch die übrigen Abschnitte dieser Leitlinien.

17.2 Automatisierte Ausrüstung

17.12 Der Hersteller des ATMP ist für die Qualität des ATMP verantwortlich und muss daher die Eignung der automatisierten Ausrüstung für den spezifischen vorgesehenen Zweck sicherstellen.

17.13 Obgleich der Grad der Bemühungen zum Nachweis der Eignung verringert sein kann, wenn die automatisierte Ausrüstung gemäß der EU-Vorschriften für Medizinprodukte für den vorgesehenen Zweck zertifiziert ist (CE-Zeichen), wird betont, dass das CE-Zeichen gegebenenfalls nicht relevant ist (d. h. automatisierte Ausrüstung, die kein Medizinprodukt darstellt) und dass das CE-Zeichen in jedem Fall nicht ausreicht, um die Eignung gemäß dieser Leitlinien nachzuweisen.

17.14 Von besonderer Bedeutung sind folgende Verpflichtungen des ATMP-Herstellers:

17.15

- Qualifizierung der Ausrüstung: Es gilt der Qualifizierungsprozess wie in Abschnitt 10.1 beschrieben. Die Benutzeranforderung sollte klar, eindeutig und detailliert genug sein, um die Eignung der automatisierten Ausrüstung für die vorgesehenen Arbeitsgänge sicherzustellen.

17.16 Im Gegenzug sollte die Menge der vom Hersteller der automatisierten Ausrüstung erhaltenen Informationen für den Hersteller des ATMP ausreichend sein, um die Funktionsweise der automatisierten Ausrüstung vollständig zu verstehen und die für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts kritischen Schritte zu identifizieren. Durch



den Hersteller des ATMP sollten zusätzliche Prüfungen und Betriebsverfahren entwickelt werden, soweit zutreffend (z. B. im Falle von Lücken bei den vom Hersteller der automatisierten Ausrüstung bereitgestellten Informationen oder Abweichungen von den bereitgestellten Betriebsanweisungen).

17.17 Die automatisierte Ausrüstung sollte nicht anderweitig als gemäß den Empfehlungen ihres Herstellers/Lieferanten verwendet werden, es sei denn, der neue Betriebsmodus würde vollständig validiert.

17.18

- Es sollten Standardarbeitsanweisungen (SOPs) entwickelt werden. Die SOPs sollten klar und detailliert genug sein, um sicherzustellen, dass die Mitarbeiter den Herstellungsprozess und die damit verbundenen Risiken verstehen. Die SOPs sollten außerdem sicherstellen, dass jede Abweichung rasch identifiziert werden kann und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

17.19

- Angemessene Wartung: Die Wartung der automatisierten Ausrüstung zur Sicherstellung optimaler Anwendungsbedingungen und zur Vermeidung unbeabsichtigter Abweichungen/Fälle von Funktionsstörungen ist von grundlegender Bedeutung.

17.20 Durch den Hersteller der automatisierten Ausrüstung sollte ein Programm für die Wartung/Kalibrierung dieser in regelmäßigen Abständen, die für das richtige Funktionieren der automatisierten Ausrüstung erforderlich ist, aufgestellt werden. Im Gegenzug sollte der Hersteller des ATMP sicherstellen, dass das Wartungsprogramm ausgeführt wird. Sofern zutreffend sollte die Aufteilung der Verantwortlichkeiten zwischen dem Hersteller der automatisierten Ausrüstung und dem Hersteller der ATMPs schriftlich festgelegt werden.

17.21

- Aseptische Verarbeitung: Die automatisierte Ausrüstung sollte nur unter Bedingungen verwendet werden, die die aseptische Verarbeitung gewährleisten (z. B. Validierung von Reinigungsprozessen, Sterilisierung von Materialien für die Mehrfachnutzung, die mit dem Produkt in Berührung kommen, geeignete Überprüfungen der Unversehrtheit der Ausrüstung, z. B. durch Druckhaltetests oder Tests auf Leckdichte).

17.22

- Es sollten Chargenprotokolle und Protokolle zur Rückverfolgbarkeit aufbewahrt werden.

17.3 Personal

17.23 Das an der Herstellung beteiligte Personal sollte ausreichend geschult sein und die mit dem Prozess verbundenen Risiken hinreichend kennen (einschließlich der Risiken für die Wirksamkeit des Produkts).

17.4 Räumlichkeiten

17.24 Wie in Abschnitt 9.5.1 erläutert, sollte der Raum, in dem ein geschlossenes System verwendet wird, mindestens die Reinheitsklasse D besitzen. Der Transfer des Materials in die/aus der Ausrüstung ist ein kritischer Schritt und es sollte ein validiertes Verfahren vorhanden sein, um das Produkt vor dem Risiko der Kontamination zu schützen.

17.25 In Abschnitt 9.5.1 werden außerdem die Bedingungen erläutert, unter denen geschlossene Systeme in Ausnahmefällen in eine kontrollierte, aber nicht klassifizierte Umgebung platziert werden können.

17.5 Produktion und Prozessvalidierung

17.26 Der Zeitpunkt, zu dem der Herstellungsprozess beginnt und endet, sollte definiert werden und die Rollen und Verantwortlichkeiten aller zu den unterschiedlichen Zeitpunkten beteiligten Akteure sollten klar festgelegt werden.

17.27 Die Möglichkeiten für Inprozesskontrollen können aufgrund der kontinuierlichen Verarbeitung in geschlossenen Systemen eingeschränkt sein. In solchen Fällen sollte eine kontinuierliche Überwachung kritischer Prozessparameter und anderer Eingangsparameter, die sich auf die Produktqualität auswirken (wie in der Arzneimittelzulassung/Genehmigung der klinischen Prüfung angegeben) durchgeführt werden, wenn dies technisch möglich ist. Ist die kontinuierliche Überwachung technisch nicht möglich, ist eine Überwachung in bestimmten Abständen unter Berücksichtigung der Kritikalität des Parameters und der Risiken erforderlich. Die Daten zu Prozessparametern sollten als Teil der Chargenprotokolle aufbewahrt werden.

17.28 Außerdem sollte eine Validierung der aseptischen Verarbeitung durch Media-Fill-Simulation durchgeführt werden. Empfohlen wird, die Validierung zweimal jährlich durchzuführen; dieses Intervall kann entsprechend der Risiken jedoch angepasst werden (siehe Abschnitt 9.5.2).

17.6 Sachkundige Person und Chargenzertifizierung

17.29 Die Chargenzertifizierung ist eine grundlegende Anforderung für alle Arzneimittel, einschließlich ATMPs, die mithilfe von automatisierter Ausrüstung hergestellt werden.



Glossar

1. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs): Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß Definition in Artikel 2 der ATMP-Verordnung.
2. Tiere
 - Gründertier: Tiere, aus denen die Ursprungs-/Spendertiere gezüchtet werden.
 - Spezifiziert pathogenfrei (SPF): Tierische Materialien (z. B. Hühnerembryos oder Zellkulturen), die für die Produktion oder Qualitätskontrolle von ATMPs verwendet werden, die von Gruppen (z. B. Beständen oder Herden) von Tieren stammen, welche frei von speziellen Pathogenen sind. Solche Bestände oder Herden sind als Tiere definiert, die in einer gemeinsamen Umgebung leben und über eigene Pfleger verfügen, die keinen Kontakt zu Nicht-SPF-Gruppen haben.
3. Schleuse: Ein geschlossener Raum mit zwei oder mehreren Türen, der sich zwischen zwei oder mehreren Räumen, z. B. verschiedener Reinheitsklassen, befindet und dem Zweck dient, den Luftstrom zwischen den Räumen unter Kontrolle zu halten, wenn diese betreten werden müssen. Eine Schleuse kann entweder für Personen oder für Waren vorgesehen und entsprechend benutzt werden.
4. Bereich: Ein „Bereich“ ist eine räumliche Einheit. Als einzelner Bereich wird eine spezielle Gruppe von Räumen in einem Gebäude betrachtet, die mit der Herstellung eines Produkts oder mehrerer Produkte in Verbindung stehen und eine gemeinsame Lüftungsanlage haben.
 - Reinraumbereich: Ein Bereich, der so ausgelegt ist, gewartet und kontrolliert wird, dass eine partikuläre und mikrobiologische Kontamination verhindert wird. Hinweise zur Qualifizierung der Reinnräume und Reinluftanlagen finden sich in der Normenreihe ISO 14644.
 - Kritischer Reinraumbereich: Ein Bereich, in dem das Produkt Umgebungsbedingungen ausgesetzt ist.
 - Hintergrund-Reinraumbereich: Direkt an den kritischen reinen Bereich angrenzende Umgebung.
 - Containment-Bereich: Ein Bereich, der so konstruiert ist und betrieben wird (und mit geeigneten Belüftungs- und Filtrationssystemen ausgestattet ist), dass die Kontamination der äußeren Umgebung durch biologische Agenzien aus dem Bereich verhindert wird.
 - Abgetrennter Bereich: Ein abgetrennter Bereich innerhalb einer Herstellungsstätte erfordert separate Kryolagerung, einen abgesonderten Produktionsbereich mit separatem HVAC-System, Einschränkungen der Bewegungsfreiheit des Personals und der Ausrüstung (ohne entsprechende Dekontaminationsmaßnahmen) und fest zugeordnete Ausrüstung, die nur für die Produktion eines Produkttyps mit einem spezifischen Risikoprofil bestimmt ist.
5. Bulkware: Jedes Produkt, das außer der Endverpackung alle Verarbeitungsstufen durchlaufen hat.
6. Kampagnenproduktion: Nacheinander erfolgende Herstellung einer Reihe von Chargen desselben Produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums mit nachfolgender strikter Einhaltung zuvor festgelegter Kontrollmaßnahmen vor dem Wechsel auf ein anderes Produkt. Die Verwendung von ein und derselben Ausrüstung für verschiedene Produkte ist möglich, vorausgesetzt, es werden geeignete Kontrollmaßnahmen angewendet.
7. Zellbank
 - Zellbanksystem: Ein Zellbanksystem ist ein System, mit dem aufeinander folgende Chargen eines Erzeugnisses durch Züchtung in Zellen gewonnen werden, die aus derselben Masterzellbank hervorgegangen sind. Eine Anzahl von Behältern aus der Masterzellbank wird zur Herstellung einer Arbeitszellbank verwendet. Das Zellbanksystem sollte für einen Passageschritt oder eine Anzahl von Populationsverdopplungen validiert werden, die oberhalb der bei der Routineherstellung erreichten liegen.
 - Masterzellbank: Eine Kultur (vollständig charakterisierter) Zellen, die in einem einzigen Arbeitsgang auf Behälter verteilt werden und zur Sicherung einer einheitlichen Qualität zusammen verarbeitet und so aufbewahrt werden, dass ihre Haltbarkeit gewährleistet ist. Die Masterzellbank wird zur Ableitung sämtlicher Arbeitszellbänke verwendet.
 - Arbeitszellbank: Eine Kultur von Zellen, die aus der Masterzellbank hervorgegangen und zur Verwendung bei der Herstellung von Produktionszellkulturen bestimmt sind.
8. Zellvorrat: Auf eine bestimmte Anzahl von Zellen erweiterte Primärzellen, die aliquotiert und als Ausgangsstoff für die Produktion einer begrenzten Stückzahl eines zellbasierten ATMPs verwendet werden.
9. Reinraum: Ein Raum, der so ausgelegt ist, gewartet und kontrolliert wird, dass eine partikuläre und mikrobiologische Kontamination von Produkten verhindert wird. Einem solchen Raum wird eine Reinheitsklassifizierung zugeschrieben, die er in reproduzierbarer Weise erfüllt.
10. Reinigungsvalidierung: Siehe Abschnitt 10.2.
11. Reinigungsverifizierung: Das Sammeln von Beweisen mittels geeigneter Analyse nach jeder Charge/Kampagne als Nachweis dafür, dass Kontaminanten, Rückstände des vorhergehenden Produkts oder Reinigungsmittel unter eine vorab definierte Schwelle gesenkt wurden.



12. Geschlossenes System: Ein Prozesssystem, das dazu konzipiert ist und betrieben wird, eine Exposition des Produkts oder Materials an die Raumumgebung zu vermeiden. Materialien können in ein geschlossenes System eingebracht werden, das Hinzufügen muss jedoch so geschehen, dass die Exposition des Produkts an die Raumumgebung vermieden wird (z. B. mittels steriler Anschlüsse oder Fusionssysteme).

Es kann nötig sein, ein geschlossenes System zu öffnen (z. B., um ein Filter zu installieren oder eine Verbindung herzustellen), es wird jedoch durch einen Desinfektions- oder Sterilisationsschritt vor der Verwendung für den Prozess in den geschlossenen Zustand zurückversetzt.
 13. Isolator: Dekontaminierte Einheit mit Luftqualität der Reinheitsklasse A (ISO 5) oder höher, die verlässlich und kontinuierlich für die Isolation des Innenraumes gegenüber der äußeren Umgebung sorgt (z. B. umgebende Raumluft und Personal).
 14. Zwischenprodukt: Teilweise bearbeitetes Material, das noch weitere Herstellungsstufen durchlaufen muss, bevor es zur Bulkware wird.
 15. Herstellungsauftrag: Dokument, das die Aufforderung des Sponsors, ein bestimmtes Produkt herzustellen, enthält. Das Dokument sollte eindeutig sein und auf die Unterlagen über die Produktspezifikation und den relevanten Studienplan zur klinischen Prüfung, sofern zutreffend, verweisen.
 16. Unterlagen über die Produktspezifikation: Ein Dossier, das die Spezifikationen, Anweisungen und andere Informationen enthält, die für die Herstellung eines Prüfpräparats und die Durchführung der Chargenzertifizierung notwendig sind, oder das auf die entsprechenden Unterlagen verweist, in denen diese Informationen zu finden sind. Der genaue Inhalt des Dossiers wird in Abschnitt 6.2 erläutert.
 17. Qualifizierung der Räumlichkeiten und Ausrüstung: siehe Abschnitt 10.1.
 18. Lieferantenqualifizierung: Ein Prozess, der dazu konzipiert ist, die Eignung der Lieferanten sicherzustellen. Die Lieferantenqualifizierung kann auf verschiedene Weise erfolgen, z. B. mittels Qualitätsfragebögen, Audits usw.).
 19. Rohstoffe: Die Definition von „Rohstoffen“ findet sich in Teil IV des Anhangs zur Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.
 20. Raumzustand:
 - Ruhezustand: Ruhezustand ist der Zustand, in dem alle HVAC-Systeme und Installationen in Betrieb sind, jedoch kein Personal anwesend ist und die Ausrüstung ruht. Die Partikellimits sollten nach einer kurzen „Reinigungs-Phase“ von 15 bis 20 Minuten nach Betriebsende erreicht werden.
 - Betriebszustand: Betriebszustand ist der Zustand, in dem die gesamte Ausrüstung und alle Installationen in Betrieb sind und das Personal in Übereinstimmung mit dem Herstellungsverfahren arbeitet.
 21. Saatgut
 - Saatgutssystem: Ein Saatgutssystem ist ein System, nach dem aufeinanderfolgende Chargen eines Produkts aus derselben Stammsaatbank nach Durchlaufen einer bestimmten Anzahl von Passageschritten gewonnen werden. Für die Routineproduktion wird eine Arbeitssaatbank aus der Stammsaatbank hergestellt. Das Endprodukt wird aus der Arbeitssaatbank gewonnen und hat nach der Zubereitung aus der Stammsaatbank keine höhere Anzahl von Passageschritten durchlaufen, als in klinischen Prüfungen als ausreichend hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen worden ist. Herkunft und Historie der Passagierung des Master-Saatguts und des Arbeits-Saatguts werden protokolliert.
 - Master-Saatgut: Eine Kultur eines Mikroorganismus (Viren oder Bakterien), die aus einem einzigen Bulkmaterial zur Erzielung einer einheitlichen Qualität, zur Verhinderung einer Kontamination und zur Sicherung der Haltbarkeit in einem einzigen Arbeitsschritt in Einzelbehälter gegeben wird.
 - Arbeits-Saatgut: Eine Kultur eines Mikroorganismus (Viren oder Bakterien), die aus der Stammsaatbank hervorgegangen und zur Verwendung in der Produktion bestimmt ist.
 22. Substanzielle Bearbeitung: Das Kriterium der substanziellen Bearbeitung ist in Artikel 2 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 1394/2007 festgelegt. Zusätzliche Hinweise zu dessen Anwendung finden sich im Reflexionspapier des Ausschusses für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) zur Klassifizierung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont ent_000296.jsp).
 23. Ausgangsstoffe: Die Definition von „Ausgangsstoffen“ findet sich in Teil IV des Anhangs zur Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.
-