

ATMPs und die Rolle der Qualified Person

Dr. Susanne Trumm

Potentielle Interessenskonflikte

Dr. Susanne Trumm

Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen: Landes-Apothekerkammer
Rheinland-Pfalz

Honorare: keine

Referent: PTS Training Service

Finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeiten und Patentanträge: keine

Sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen: keine

Beratungs- oder Gutachtertätigkeit, Unternehmensbeteiligungen: keine

Sonstige Interessenskonflikte: keine

Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen. Der Inhalt des Vortrages reflektiert die persönliche Meinung. Alle Ansichten, Analysen und Perspektiven sind unabhängig und gehören dem Autor.

Inhalt

- Gesetzliche Regelungen
- Klassifizierung
- QP – Qualifizierung (DE andere EU-Mitgliedsstaaten, CH)
- QP – Herausforderung
 - Risikobasierter Ansatz, GMP/GTP, Klinische Studien, Rückverfolgbarkeit, Validierung, Wiederaufbereitung, Freigabetests
- QP – Verantwortung
 - Herkunft des ATMP, Abweichungen, Out of Specification Results (OOS)
- Literatur und Links

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP)

- Arzneimittel zur somatischen Zelltherapie (sCT) – Somatic cell therapy (sCT) medicinal products (sCTMP)
- Gewebetechnisch hergestellte Produkte – Tissue-engineered products (TEP)
- Gentherapeutische (GT) Arzneimittel (GTMP) – Gene therapy (GT) medicinal products (GTMP)
- Kombinierte ATMPs – Combined ATMPs



- Stoffwechselstörungen
- Monogenetische Erkrankungen
- Onkologische Erkrankungen

Ziel: Prävention oder Behandlung → mit **potentiellem Heilungsergebnis**

Gesetzliche Regelungen (EU und USA)

EU

EMA-CAT (Committee for Advanced Therapies)

- Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
- EudraLex Volume 4, Part IV GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products
- EMA Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products
- Ph. Eur.:
 - Chapter 5.2.12 raw materials for the production of cell-based and gene therapy medicinal products
 - 5.14. GENE TRANSFER MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
 -

US

FDA-OTAT (Office of tissue and advanced therapies) Tissue Reference Group

- Section 351 of the PHS act and applicable regulations, including 21CFR part 1271, regulated HCT/P
- FDA cell and gene therapy guidances
- USP
 - <1046> Cell and Tissue-based Products
 - <1047> Gene Therapy products
 - <1043> Ancillary Materials
 -

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 November 2007

on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

Article 2

Definitions

1. In addition to the definitions laid down in Article 1 of Directive 2001/83/EC and in Article 3, points (a) to (l) and (o) to (q) of Directive 2004/23/EC, the following definitions shall apply for the purposes of this Regulation:

(a) 'Advanced therapy medicinal product' means any of the following medicinal products for human use:

- a gene therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
- a somatic cell therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
- a tissue engineered product as defined in point (b).

- Erstmals definiert: Tissue-Engineering-Produkt
- Erstellung spezifischer GMP
- EMA Zentralisiertes Verfahren zur Marktzulassung (CAT) (Ausnahmen möglich)
- 30 Jahre Rückverfolgbarkeitsanforderungen
- Krankenhausbefreiung
 - Im selben EU-Mitgliedstaat zubereitet und verwendet
 - Im Auftrag eines Arztes
 - Maßanfertigung (individuelles Rezept)
 - Nicht routinemäßige Basis
 - Im Krankenhaus verwendet

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

Part IV GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products

- **Part IV - GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products**

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
Good Manufacturing Practice

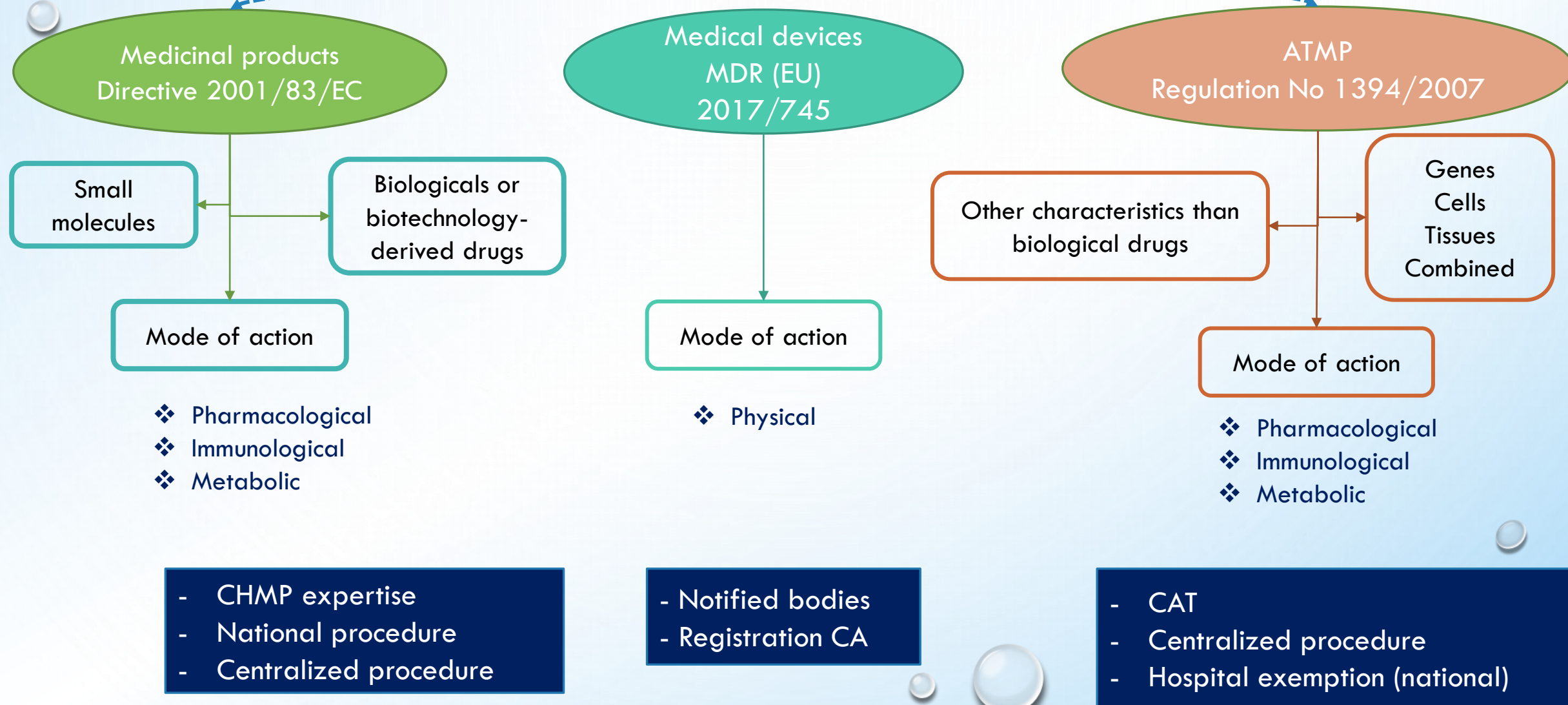
Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced
Therapy Medicinal Products

Document History	
Adoption by the European Commission	22 November 2017
Date for coming into operation	ATMP manufacturers should comply with these Guidelines no later than 22 May 2018.

These Guidelines are specific to ATMPs. Other documents developing GMP requirements for medicinal products which are contained in Volume 4 are not applicable to ATMPs, unless specific reference thereto is made in these Guidelines.

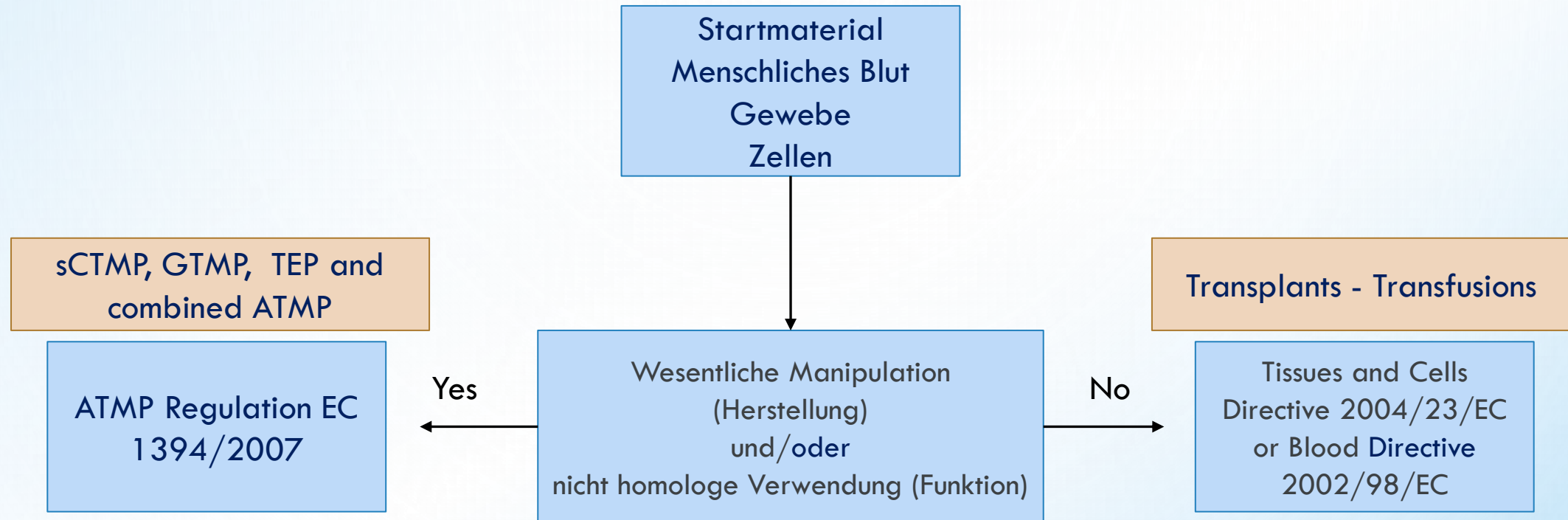
- Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products
- Annex 11: Computerised Systems
- Annex 12: Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products
- Annex 15 Qualification and validation

Overview



Klassifizierung

EU



(Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP)

- Gentherapeutika (Gene Therapy Medicinal Product – GTMP)
 - (Recombinant nucleic acid)
- Zelltherapeutika (Somatic Cell Therapy Medicinal Product – sCTMP)
 - (Cells and tissues)
- Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue-Engineered Products – TEP)
 - Cells and tissues → Lebensfähig oder nicht lebensfähig; können auch weitere Stoffe enthalten: z.B. Gerüste, Biomaterialien, Matrizen, ...
- Kombinierte Produkte (Combined ATMP – Medical Device + ATMP)
 - Lebensfähig oder nicht lebensfähig; die Wirkung von Zell- oder Gewebeteilen muss primär sein

sCTMP and TEPs

Zellen / Gewebe

- Autolog
- Allogen
- Xenogen

Wesentliche Manipulation (Herstellung) und/oder **nicht homologe Verwendung** (Funktion)

- Zellexpansion (Kultur)
- Genetische Veränderung
- Differenzierung/Aktivierung
-

- Führen eine andere Funktion als die ursprüngliche Funktion aus
- Andere anatomische/histopathologische Umgebung

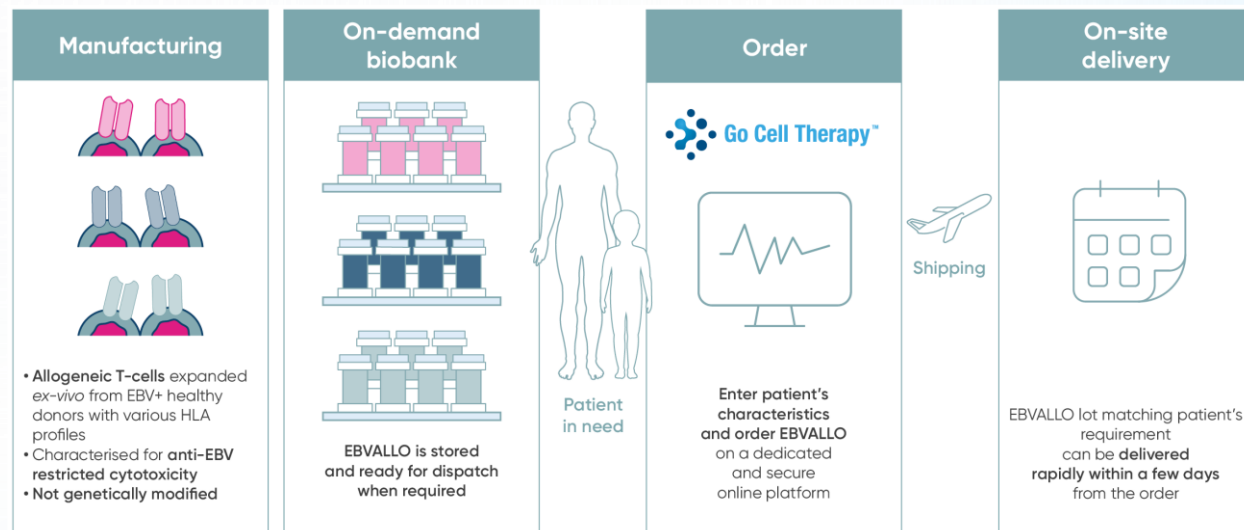
sCTMP and TEPs

Pharmacological,
immunological
or metabolic action

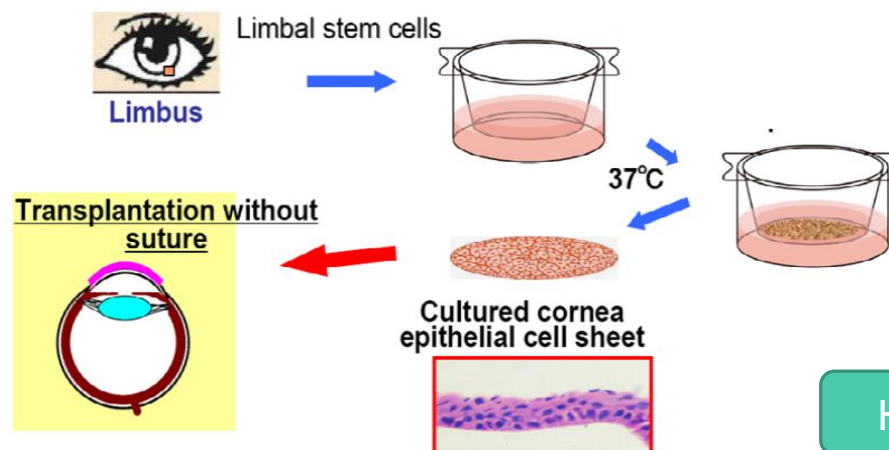
Different
mode of action

Regenerating,
repairing or
replacing

sCTMP



TEP

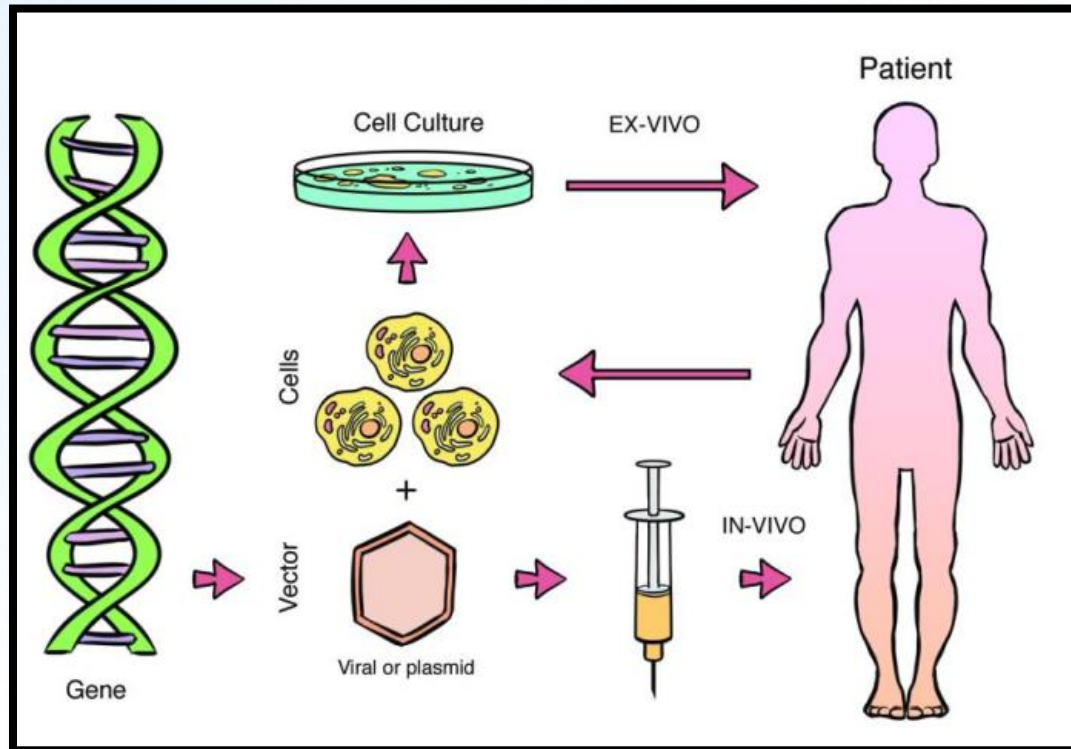


Ebvallo®

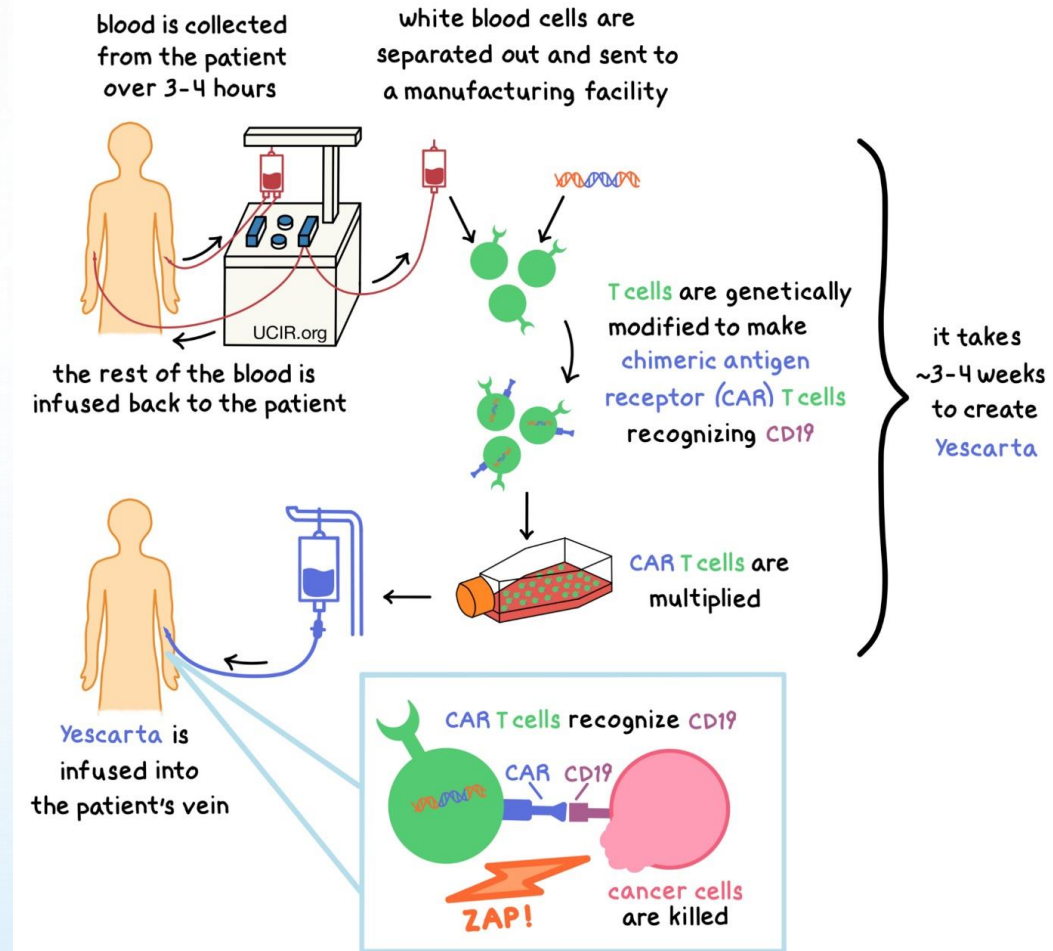
Holoclar®

GTMP

- Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel) ist ein gentechnisch verändertes, autologes zellbasiertes Produkt
 - Active substance: Recombinant Nucleic Acid
 - Function: Regulate, repair, replace, add or delete a genetic sequence
 - Therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains or the product of genetic expression of this sequence

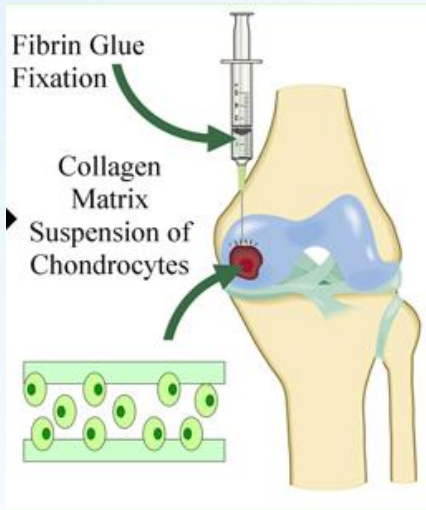


How is Yescarta made?

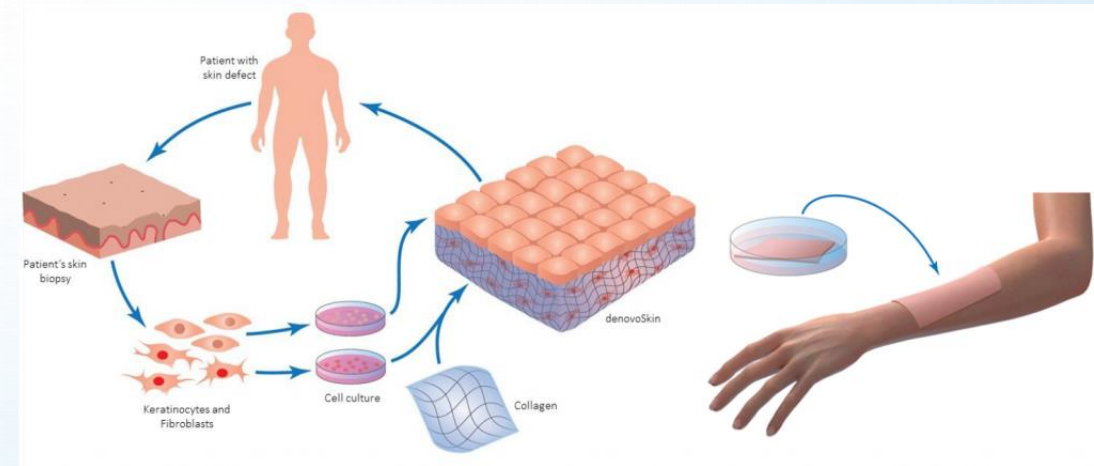
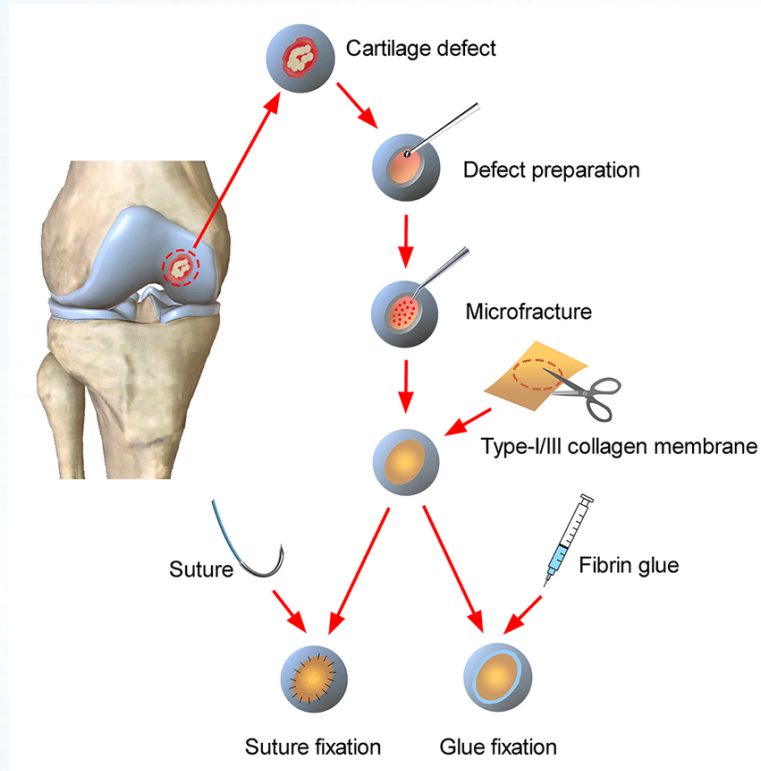


Combined ATMP

- Combined with medical device (integral part of the product)
- MACI®: autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane



MACI®



Klarstellungen in der Verordnung Nr. 1394/2007

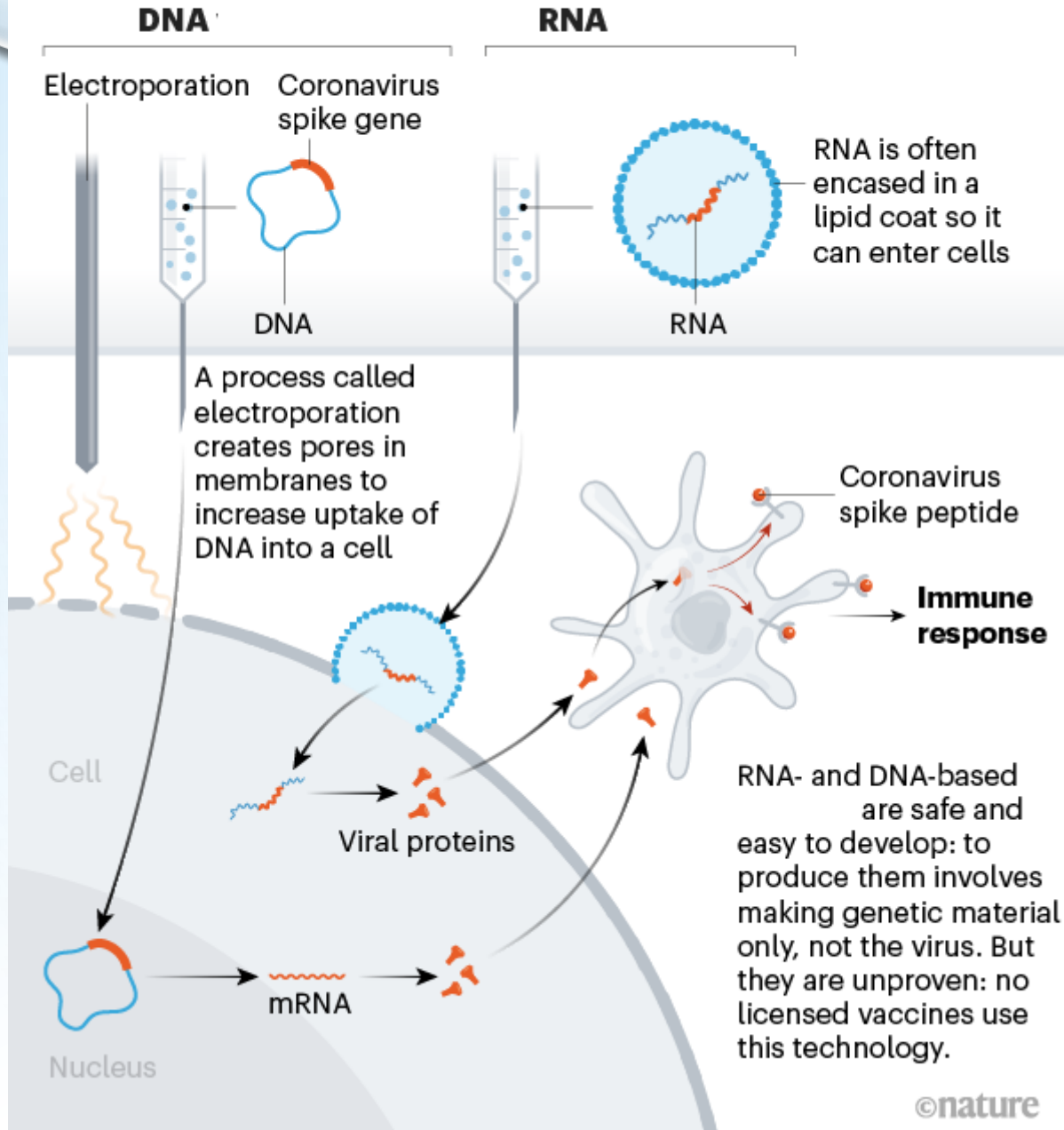
- Produkt, das autologe und allogene Zellen/Gewebe enthält → Allogen
- sCTMP + TEP → TEP
- SCTMP oder TEP + GTMP → GTMP
- Produkte, die tierische Zellen/Gewebe enthalten und an Menschen verabreicht werden → ATMP



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 May 2015
EMA/CAT/600280/2010 rev.1
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products



ATMP or no ATMP?

NO ATMP

- Zur Gentherapie gehören keine Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten.
- Wenn ein Produkt zur Behandlung von Pathologien (z. B. bösartigen Erkrankungen) vorgesehen ist, könnte es die GTMP-Definition erfüllen.
- Zum Beispiel: onkologisches Umfeld

Qualified Person – experience

- ATMP GMP 3.34. Because of their essential role in the quality system, the person responsible for production, the person responsible for quality control and the **Qualified Person (“QP”)** should be appointed by senior management.
- ATMP GMP 11.10. Each manufacturing site of ATMPs in the EEA must have at least one Qualified Person (“QP”).
- ATMP GMP 11.12. In addition to having the qualification requirements provided for under Article 49 of Directive 2001/83, QPs responsible for ATMPs should **have training and experience relevant to the specific characteristics of these products**, including cell and tissue biology, biotechnological techniques, cell processing, characterization and potency testing. **QPs should have detailed knowledge of the type of ATMP and manufacturing steps** for which they are taking responsibility.

Qualified Person – experience and requirements DE

§ 15 Sachkenntnis, § 15 (3a)

(3a) Für die Herstellung und Prüfung von ATMPs, xenogenen AMs, Gewebezubereitungen, AMs zur In-vivo-Diagnostik mittels Markergenen, radioaktiven AMs und Wirkstoffen findet Absatz 2 keine Anwendung. Anstelle der praktischen Tätigkeit nach Absatz 1 muss

1. für Gentherapeutika und Arzneimittel zur In-vivo-Diagnostik mittels Markergenen eine **mindestens zweijährige Tätigkeit** auf einem medizinisch relevanten Gebiet, insbesondere der Gentechnik, der Mikrobiologie, der Zellbiologie, der Virologie oder der Molekularbiologie,
2. für somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte eine **mindestens zweijährige Tätigkeit** auf einem medizinisch relevanten Gebiet, insbesondere der Gentechnik, der Mikrobiologie, der Zellbiologie, der Virologie oder der Molekularbiologie,
3. für xenogene Arzneimittel eine **mindestens dreijährige Tätigkeit** auf einem medizinisch relevanten Gebiet, die eine mindestens zweijährige Tätigkeit auf insbesondere einem Gebiet der in Nummer 1 genannten Gebiete umfasst,
4. für Gewebezubereitungen eine **mindestens zweijährige Tätigkeit** auf dem Gebiet der Herstellung und Prüfung solcher Arzneimittel in **Betrieben und Einrichtungen, die einer Herstellungserlaubnis** nach diesem Gesetz bedürfen oder eine Genehmigung nach dem Recht der Europäischen Union besitzen,
5. Alt-QPs (Wer am 23. Juli 2009 ... über die Sachkunde ... damalige Fassung des AMG ... darf die Tätigkeit weiter ausführen.

Qualified Person – experience and requirements other EU MS

Belgium

- [gmp_part_iv_atmp_nl-def.pdf \(fagg-afmps.be\)](#)
- Knowledge product & ongoing training

Netherlands

- No specific requirements found
- Knowledge – proficiency

United Kingdom

- https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2012/1916/contents/made+https://www.theattcnetwork.co.uk/wp-content/uploads/2021/11/NAAATC_The-Role-of-the-QP.pdf
- QP study guide – education – practical experience – registered

Qualified Person – experience and requirements other EU MS

France

To be a French Qualified person the following is requested:

- an European diploma of pharmacy or a recognized diploma from a third country
- speak French fluently
- 6 months of practical experience in Quality Control (for a cursus of 6 years of pharmacy) - for companies with at least one manufacturing activity or importers
- 6 months of practical experience in pharmacovigilance and batch follow-up - for companies with only the activities of “exploitant pharmaceutical site”.

Qualified Person – experience and requirements other EU MS

Austria

- According to § 69a AMG, only persons with the necessary scientific professional training and appropriate practical training may be entrusted with the task of the Qualified Person. The personal requirements for the performance of the task of the Qualified Person are laid down in § 7
- university studies of at least four years
- theoretical and practical instruction shall cover at least the following basic subjects :
- completion of the academic course, at least two years practical experience in one or more companies in a contracting party to the EEA Agreement or in Switzerland which are authorised to manufacture or control medicinal products AMBO

Qualified Person – experience and requirements Switzerland

Switzerland - Responsible person (RP)

- In order to carry out his/her duties, the RP should have knowledge of the products being traded under the license and the conditions necessary for their safe storage and distribution. The RP should have access to all areas and records which relate to the licensable activities and regularly review and monitor all such areas.
- Degree in pharmacy (preferable) or Qualified Person status
- Practical experience in Supply Chain, Production and Quality Assurance relating to the distribution of medicinal products
- Extensive knowledge of GDP and GMP

ATMP - Herausforderungen

1. Regulatorisch

- Zentrale/ Nationale Verfahren
- Regulatorisches Dossier – Dokumentation

2. Technisch (Fertigungs- und Qualitätsstandards)

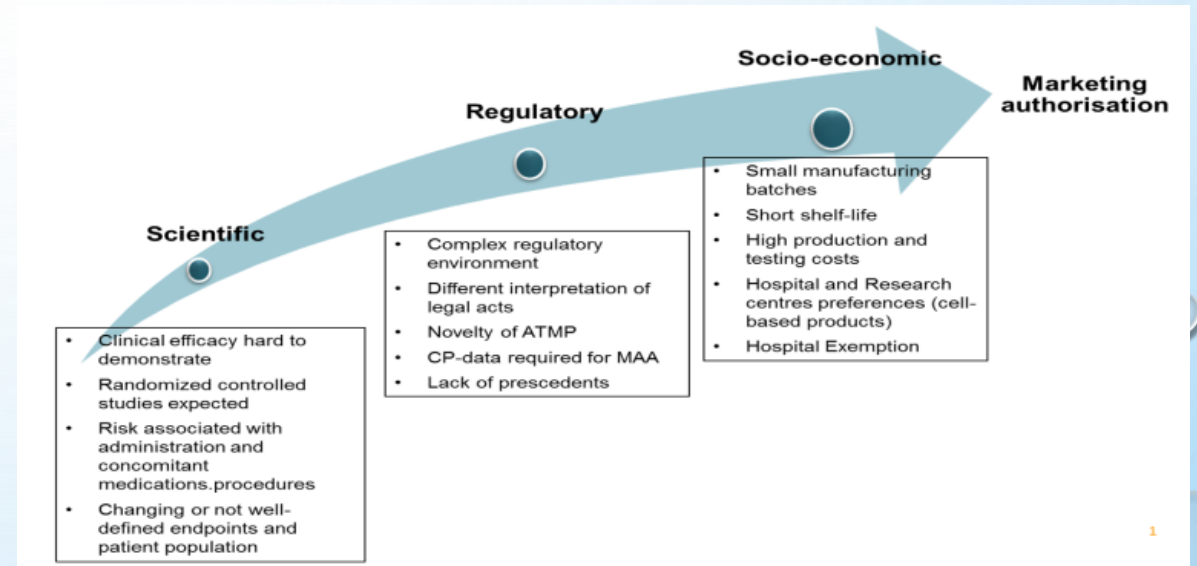
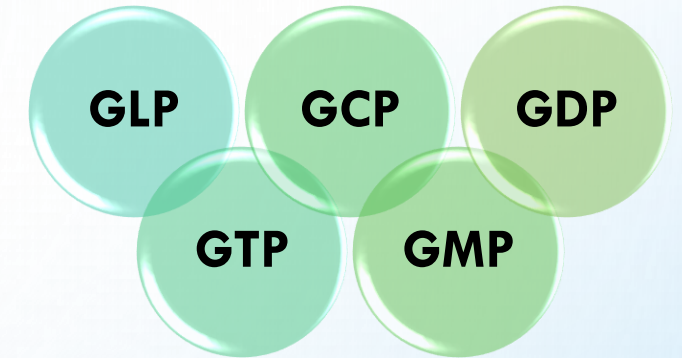
- Heterogene Natur
- Merkmale → Injektion/Infusion/Transplantation → Sterile/aseptische Anforderungen
- Kombination mit Medizinprodukt – komplexe Lieferkette
- Qualität: Vergleichbarkeit vor und nach der Änderung

3. Nichtklinische Studien und klinische Studien

- Modelle
- Studienaufbau

4. Marktzulassung

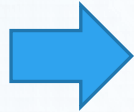
- Erstattung – Wertfeststellung



Risiko basierter Ansatz

- ATMPs: heterogene Produktgruppe
- Standard: Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit (für MAH): nicht völlig ausreichend

Flexibler Ansatz
Klinischer Einsatz von
ATMPst



Risikoprofil für jedes
individuelles Produkt



Bestimmen der Menge und Art der
qualitativen, nichtklinischen und klinischen
Daten für das Inverkehrbringen

- Optionaler Ansatz
- Beginn der Produktentwicklung
- **Spezifische Risiken:**
 - Immunogenität
 - Virale Sicherheit
 - Krankheitsübertragung
 - Tumorigenität
 -



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 February 2013
EMA/CAT/CPWP/686637/2011
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on the **risk-based approach** according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products

GMP?



24 February 2021
EMA/246400/2021
Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs

The table below gives examples of where GMP or GMP principles apply in the manufacturing process for ATMPs.

Example Products	Application of GMP to manufacturing steps is shown in dark grey GMP Principles should be applied where shown in light grey				
	starting material - active substance - finished product →				
In vivo gene therapy: mRNA	<u>Plasmid</u> , manufacturing and linearization	In vitro transcription		mRNA manufacturing and purification	Formulation, filling
In vivo gene therapy: non-viral vector (e.g. naked DNA)	<u>Plasmid</u> manufacturing	Establishment of <u>bacterial bank</u> (MCB, WCB)		DNA Manufacturing fermentation and purification	Formulation, filling
In vivo gene therapy: viral vectors	<u>Plasmid</u> manufacturing	Establishment of a <u>cell bank</u> (MCB, WCB) and virus seeds when applicable		Vector Manufacturing and purification	Formulation, filling
Ex-vivo: genetically modified cells ³	Donation, procurement and testing of <u>tissues / cells</u> ¹	Establishment of a <u>cell bank</u> (MCB, WCB) for plasmid and/or vector expansion and viral seeds when applicable	<u>Plasmid</u> manufacturing, <u>Vector</u> manufacturing	Genetically modified cells manufacturing	Formulation, filling

*In the table above, the ATMP starting materials are underlined and the ATMP active substances appear in bold.
The construction of the plasmid by in silico and molecular biological methods occurs before the plasmid manufacturing and is considered research and development. Therefore it is not under the scope of the current Q&A.*

GMP / GTP Anforderungen

GTP/GMP-Anforderungen

- Einrichtungen & Personal
- Umweltkontrollen
- Ausrüstung und Materialien
- Vorräte und Reagenzien
- Prozesse und Prozesskontrollen
- Lagerung & Beschriftungskontrollen
- Empfang, Versand, Verteilung
- Dokumentation und Aufzeichnungen
- Qualitätsprüfung/Aufsicht

Zusätzliche GTP-Anforderungen

- Spenderberechtigung
- Verhinderung der Einschleppung und Übertragung übertragbarer Krankheiten
- Verbot des Poolings
- HCT/P-Verfügbarkeit erst nach Feststellung der Spenderberechtigung
- Verpackungs- und Versandanforderungen
- Aufzeichnungen/Verfolgung

Aspekte klinischer Studien für ATMPs

- Article 4 of Regulation (EC) No 1394/20072 mandates the Commission to draw up guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products ("ATMPs").

- Aufgrund der komplexen und besonderen Natur von ATMPs

Regulation No 536/2014 Clinical Trials

- spezifische Richtlinie:

- Aufbewahrung von Proben
- Rückverfolgbarkeit
- Aufbewahrungskette
- Stabilität, Lagerung und Transport
- Wiederherstellung – Verwaltung
- Patientenkarten
- Langfristige Nachverfolgung

ICH Guidelines on Good Clinical Practice



Brussels, 10.10.2019
C(2019) 7140 final

GUIDELINES

on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Rückverfolgbarkeit

Col: (Chain of Identity) Identitätskette:

- Die dauerhafte und transparente Zuordnung der eindeutigen Identifikatoren eines autologen Spenders zu seinem Gewebe und/oder seinen Zellen von der Bestellung über die Entnahme, Herstellung, Verabreichung bis hin zur Überwachung nach der Behandlung.

CoC: (Chain of Custody) Produktkette:

- Permanente Datenerfassung vom Beginn der Gewebe- und/oder Zellgewinnung bis zur Produktverabreichung. Die Daten identifizieren das Personal, das das Produkt gehandhabt hat, die von diesem Personal durchgeführten Aktionen sowie den Ort/das Datum/die Uhrzeit dieser Aktionen.

(viii) adequate systems are implemented to ensure traceability of the ATMPs and of their starting and critical raw materials.

ATMP GMP: 1.24

Validierung von Testmethoden - ATIMPs

- **ATMP GMP 10.50.** Während der klinischen Entwicklung → Anwendung eines schrittweisen Ansatzes
- Erste klinische Studien am Menschen und explorative klinische Studien: **Sterilitäts- und Mikrobentests** sollten validiert werden., auch andere Tests zur Gewährleistung der Patientensicherheit (z. B. bei der Verwendung retroviraler Vektoren → Validierung von Analysemethoden zum Testen auf **replikationskompetente Retroviren**
- Während der gesamten klinischen Entwicklung → Eignungsfeststellung der Analysemethoden zur Messung kritischer Qualitätsmerkmale (z. B. Inaktivierung/Entfernung von Viren und/oder anderen Verunreinigungen biologischen Ursprungs) → **vollständige Validierung jedoch nicht erforderlich.**
 - Es wird erwartet, dass **Wirksamkeitstests** vor **entscheidenden klinischen Studien validiert** werden.
- Wichtige klinische Studien (Pilot CT): Die **Validierung** analytischer Methoden für die Chargenfreigabe und Stabilitätstests wird **erwartet.**

Wiederaufbereitung (Reprocessing)

- ATMP GMP 9.89. Die Wiederaufbereitung **beanstandeter Produkte sollte eine Ausnahme sein.**
 - zugelassene ATMPs → nur dann zulässig, wenn in der Zulassung vorgesehen ist
 - ATMPs in der Erprobung → **zuständigen Behörden sollten informiert werden**
- ATMP GMP 9.90.
 - Verwendung wiederaufbereiteter Materialien nur dann, wenn keine Beeinträchtigung der Qualität des Endprodukts
 - Spezifikationen eingehalten sind
 - **zusätzlichen Prüfung des Endprodukts ist (oder eingearbeitetes Produkt) durch eine in der Qualitätskontrolle verantwortlichen Person zu beurteilen**
 - Aufzeichnungen selbstverständlich erforderlich
 - **Zertifizierung vor der Freigabe des Produkts durch die QP ist erforderlich.**

Freigabe-Tests

- ATMP GMP 2.39. Sterilitätstests gemäß Ph. Eur. 2.6.1 aufgrund zu geringer Materialien nicht immer möglich. → Strategieveränderung → in Betracht ziehen **alternativer Methoden** für vorläufige Ergebnisse in Kombination mit Sterilitätstests von Medien oder Zwischenprodukten zu späteren (relevanten) Zeitpunkten
- ATMP GMP 2.40 → ggf. Einsatz **validierter alternativer** schneller **mikrobiologischer Methoden** (z.B. Vertrauen auf alternative mikrobiologische Methoden nach Ph. Eur. 2.6.27 kann akzeptabel sein → **risikobasierter Ansatz**
- ATMP GMP 2.41. Kein Vorliegen von Sterilitätstests bei Produkt-Freigabe → Ergreifen geeigneter Abhilfemaßnahmen? , **einschließlich der Information des behandelnden Arztes** (siehe Abschnitt 11.3.2).

Verantwortung der Qualified Person (QP)

ATMP wird innerhalb der Europäischen Union hergestellt

- Konform mit der Marktzulassung/Genehmigung für klinische Studien
- EU-Verordnung inklusive GMP-konform
- Exportierte Produkte: konform mit den Spezifikationen des Bestimmungslandes

Aus einem Drittland importiertes ATMP

- Konform mit der Marktzulassung
- EU-Reanalyse: Vollständige API-Analyse (qualitativ und quantitativ) und andere relevante Prüfungen innerhalb der EU
- Anmerkung: EMA/354272/2019: Q&A on the exemption from batch controls carried out on ATMPs imported into the EU from a third country (limited amount of material available; short shelf-life; the testing in the third country should be conducted in GMP-certified facilities)

Untersuchung importierter ATMP-Produkte (11.15)

- Konform mit der Genehmigung für klinische Studien und der Produktspezifikationsdatei
- Qualitätsstandards mind. entspricht EU-GMP für ATMPs

Verantwortung der Qualified Person (QP)

GMP Teil IV – 11.17: Rechtfertigung, sich auf in Drittländern durchgeführte Tests zu verlassen

- Voraussetzungen (Begrenzte Menge verfügbar (autologes Produkt), Kurze Haltbarkeit)
- Einrichtung (Autorisiertes ATMP: GMP-zertifizierte Einrichtung; ATIMP: GMP-Bedingungen, die denen der EU entsprechen)

GMP Teil IV – 11.18: Probenahme für EU-Reanalyse im Drittland

- Transport- und Lagerbedingungen, um sicherzustellen, dass die im Drittland entnommenen Proben für die Charge repräsentativ sind
- Prüfung während des Audits durch QP: Nachvollziehbarkeit möglich?

GMP Teil IV – 11.20 und 11.21: Vertrauen auf Audits durch Dritte

- Es gilt Abschnitt 13 der ausgelagerten Tätigkeiten. → Qualifikation des externen Auditors/Prüfers
- QP-Zugriff auf alle Dokumente und Überprüfung des Auditberichts durch QP

Beteiligung mehrerer QPs

Zertifizierende QP:

- Übernimmt die Verantwortung für alle Bereiche der Fertigung (Annex 16 GMP guideline; Sponsor-Release bei ATIMPs):

Bestätigende QP:

- Übernimmt die Verantwortung für einen Teilfertigungsbetrieb gemäß
 - GMP-Bestätigung
 - Schriftliche Vereinbarung (QP to QP Agreement)
 - Klare schriftliche Verantwortlichkeiten, einschließlich Einzelheiten zur Verantwortung bei etwaigen Abweichungen

Batch Release Process – QC Ergebnisse nicht (vollständig) verfügbar



- Verarbeitung von Chargenprotokollen
- Verfügbare Umgebungsüberwachungsdaten
- Verfügbare Analyseergebnisse



- Die Erstzertifizierung ermöglicht die Freigabe zur Verabreichung



- Analyseergebnisse und anderer verfügbarer Informationen (z. B. EM)

Batch Release Process – Unplanned deviations & Out of Specification Results (OOS)

Unplanned Deviations

Voraussetzung

- Das Produkt entspricht der endgültigen Produktspezifikation
- Abweichungen im Zusammenhang mit der Herstellung oder Qualitätskontrolle
- Unerwartete oder ungeplante Abweichung, andernfalls handelt es sich um eine vorübergehende Änderung oder ?geplante Abweichung?

Dokumentierte Ursachenanalyse und Folgenabschätzung

- Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit
- Zusätzliche laufende Stabilitätsprobe erforderlich

Eine QP-Zertifizierung und QP-Freigabe sind möglich.

Batch Release Process – Unplanned deviations & Out of Specification Results (OOS)

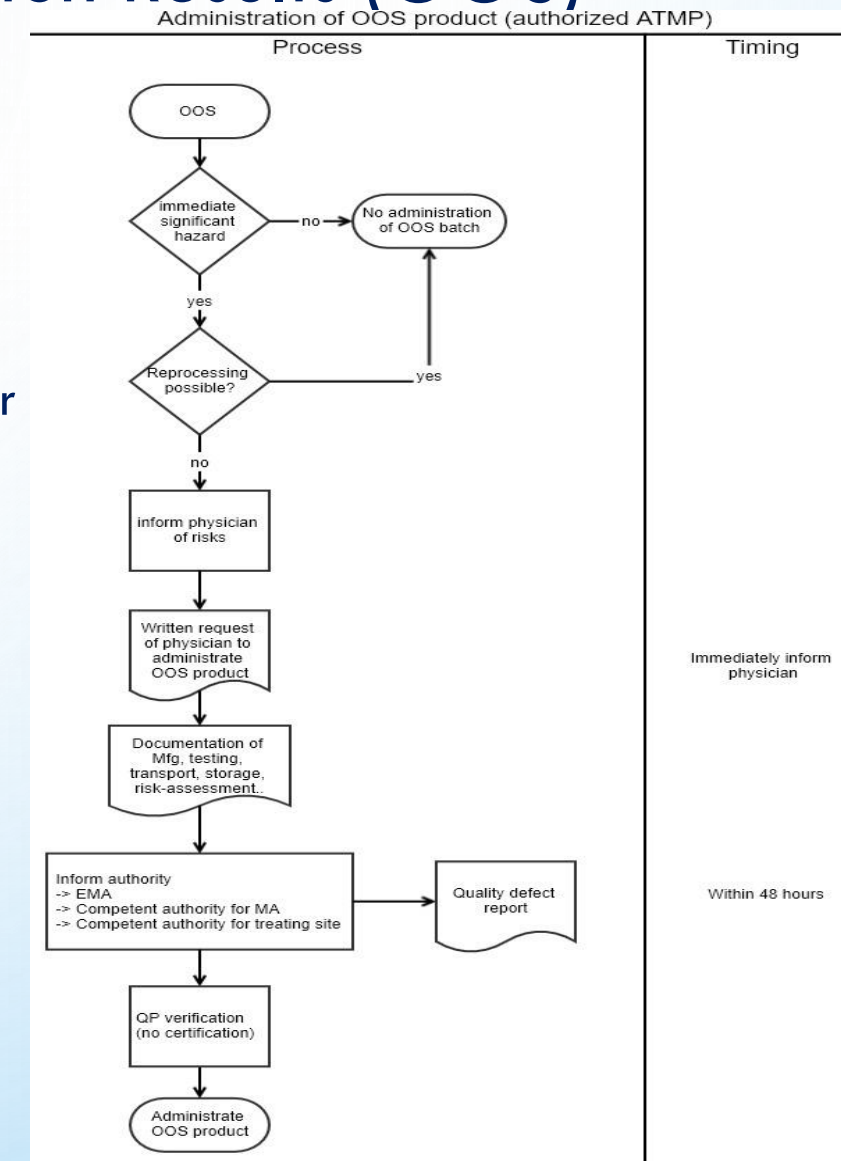
Behandlung mit einem OOS-Produkt

Voraussetzung

- Unmittelbare erhebliche Gefahr für den Patienten
- Definieren der Verantwortlichkeiten von MAH, Hersteller & Importeur
- **QP-Verifizierung und QP-Freigabe sind möglich.**

Für ATIMP:

- Risk Assessment erforderlich (Behandelnder Arzt und QP)
- Informieren des Sponsors → unverzüglich
- Sponsor informiert Aufsichtsbehörde (HA)



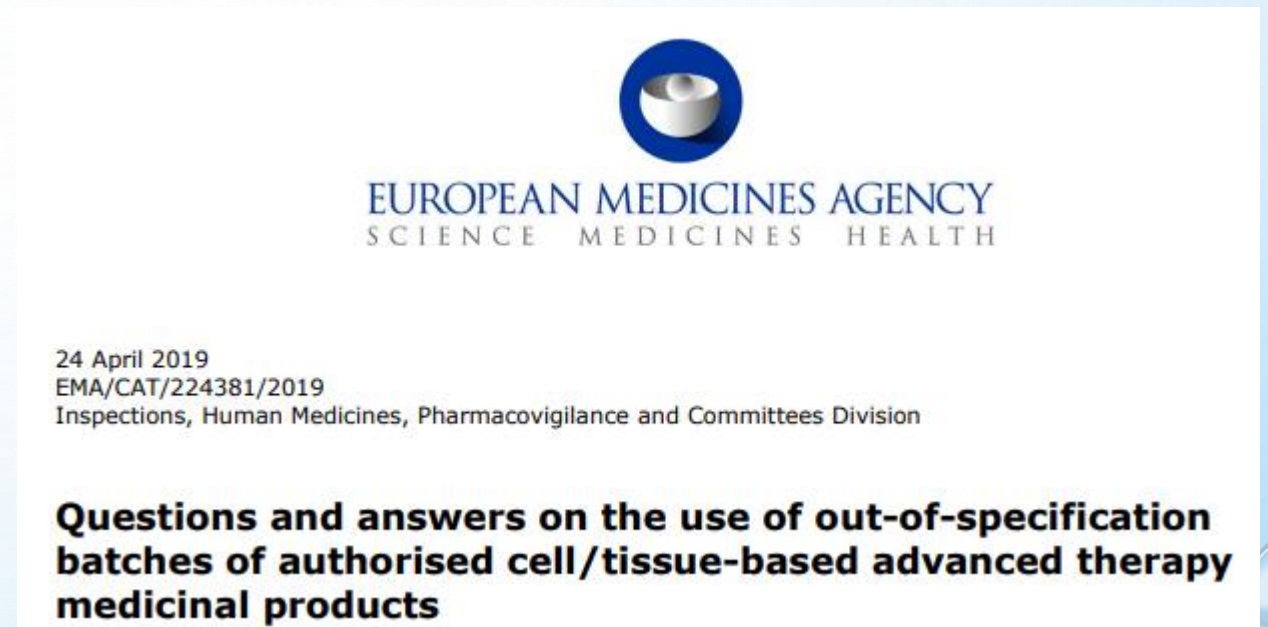
Behandlung mit einer OOS-Charge – zugelassenes ATMP

Voraussetzung gem. EU-GMP-Leitfaden für ATMPs, Abs. 11.5

- Unmittelbare, erhebliche Gefahr für den Patienten
- Der Hersteller informiert den Arzt über das Risiko
- Ärzte-Entscheidung ist zu dokumentieren

ATIMP-Informationspflichten

- Sponsor
- Zuständige Behörde



QP – Herausforderungen – Verantwortlichkeiten

- Kenntnisse der gesetzlichen Regelungen (EU, UK, ROW?) – übergreifend (Kombinierte ATMPs)
- Detail-Kenntnisse – Klassifizierung- und Produkt-Kenntnisse
- MIA / Qualifikation der QP(s) (DE versus EU/ CH (ROW))
- (sehr) Geringes ATMP-„Shelf-live“ – zeitlich engbegrenzte Chargenzertifizierungszeit
- Risikobasierter Ansatz, GMP/GTP, Klinische Studien, Rückverfolgbarkeit, Validierung, Wiederaufbereitung, Freigabetests, etc.
- Problematische Lieferkette (EU – Drittland, Herkunft des ATMP, Abweichungen, Out of Specification Results (OOS))
- Problematische (fehlende) Herstellungs-/Qualitätskontrollergebnisse (fehlende Sterilitätstests, Anerkennung alternativer Schnellmethoden, Abweichungen, Out of Specification Results (OOS), etc.)
-



Literatur und links

- REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, of 13 November 2007, on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC, and Regulation (EC) No 726/2004
- Eudralex Volume 4 – Good Manufacturing Practice, Guidelines on – Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products
- Website des Paul-Ehrlich-Instituts zu ATMP: <https://www.pei.de/DE/arzneimit-tel/atmp/atmp-node.html>
- Fortlaufend aktualisierte Liste in der EU zentral zugelassener ATMP: <http://www.vfa.de/atmp>
- Website der EMA mit Übersicht relevanter europäischer Vorschriften zu ATMP: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>
- Website von vfa bio zu CRISPR/Cas und Gene Editing: <https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/forschung/von-genomchirurgie-und-genome-editing.html>
- [Questions and answers on the use of out-of-specification batches of authorised cell / tissue-based advanced therapy medicinal products. \(europa.eu\)](#)

Literatur und links

- Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs (europa.eu)
- Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, (fda.gov)
- https://www.pharmalex.com/wp-content/uploads/2018/11/PharmaLex_ATMP_Quick_Links_Guidelines.pdf
- Cell by Design | QbD Group
- Genetically Modified Organism (GMO) aspects for investigational medicinal products (europa.eu)
- Cellular & Gene Therapy Guidances | FDA
- Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products | European Medicines Agency (europa.eu)

Literatur und links

Ph. Eur. texts applicable to gene and cell therapies

General overarching texts

5.14 Gene transfer medicinal products for human use

5.2.12 Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products

Monographs

Bovine serum (2262)

Human haematopoietic stem cells (2323)

!! Monographs on Insulins (0838, 1637, 1638), G-CSF (2206), GM-CSF (1641), Erythropoietin (1316), Interferon gamma (1440), Trypsin (0694) define requirements for substances used as APIs and might not be adapted for use as raw materials

Methods: numeration & viability

2.7.23 Numeration of CD34+/CD45+ cells in haematopoietic products

2.7.24 Flow cytometry

2.7.28 Colony-forming cell assay for human haematopoietic progenitor cells

2.7.29 Nucleated cell count and viability

2.6.35 Quantification and characterisation of residual host-cell DNA

Microbiology aspects & viral safety

2.6.1 Sterility

5.1.6 Alternative methods for control of microbiological quality

2.6.14 Bacterial endotoxins

2.6.30 Monocyte-activation test

2.6.7 Mycoplasmas

2.6.27 Microbiological examination of cell-based preparations

5.1.7 Viral safety

5.2.8 (TSE)

Vielen Dank!

Dr. Susanne Trumm

s.trumm@gmx.net oder LinkedIn.com

Strategiepapier



1.4. Mustervertragsklauseln für klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln

- Das BMG veröffentlicht eine Bekanntmachung zu praxistauglichen Mustervertragsklauseln für die Verträge zwischen Sponsoren, Prüfzentrum und ggf. Dritten.

1.5. Regulatorische Ermöglichung der Durchführung dezentraler klinischer Prüfungen (Decentralised Clinical Trials)

- Der Sondervertriebsweg für Arzneimittel, die in klinischen Prüfungen abgegeben werden, wird um die direkte Arzneimittelabgabe an Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer erweitert.

1.6. Vereinfachungen bei der Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten

- Die Kennzeichnung ausschließlich in englischer Sprache wird ermöglicht. Die Regelung umfasst nur Prüf- und Hilfspräparate, die ausschließlich in den Händen der Prüfärztinnen und Prüfärzte oder ärztlichen Mitglieder des Prüfteams verbleiben und von diesen direkt den Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern verabreicht werden.
- Bisher musste die Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten stets auch in deutscher Sprache erfolgen.
- Die Sicherheit der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer bleibt gewährleistet.

1.7. Sicherstellung der Funktionsfähigkeit und Verbesserung von CTIS

- Seit 31. Januar 2023 müssen alle Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen von Humanarzneimitteln in der EU über das Informationssystem für klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln (Clinical Trials Information System, CTIS) eingereicht werden. CTIS wurde von der EMA entwickelt und betrieben und ist die zentrale Anlaufstelle zur Antragsstellung und Genehmigung von klinischen Prüfungen.
- Da in der Einführungsphase erhebliche Mängel auftraten, hat die EMA auf Initiative des BMG Kapazitäten aufgestockt und die Funktionalität von CTIS verbessert. Dieser Verbesserungsprozess wird fortgesetzt. Das BMG steht im engen Austausch mit der EMA und allen weiteren Beteiligten und ergreift, wenn notwendig, weitere Maßnahmen
- Vom Nov./dez 2023 (Kommentar Dt. Ärzteblatt 1.12.2023)

