

Zwischenbilanz nach 10 Jahren

Zuständigkeit des PEI

Rainer Seitz

für Abteilung 7 und alle mit
Blutprodukten befassten Mitarbeiter

Paul-Ehrlich-Institut

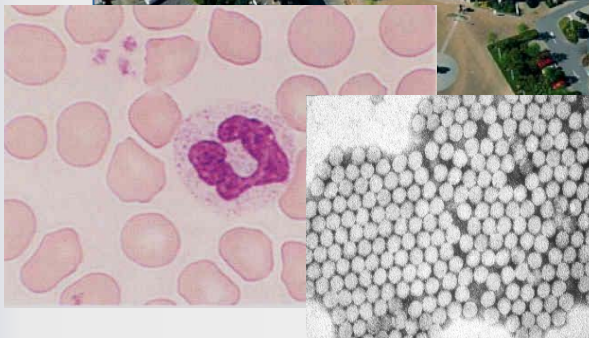
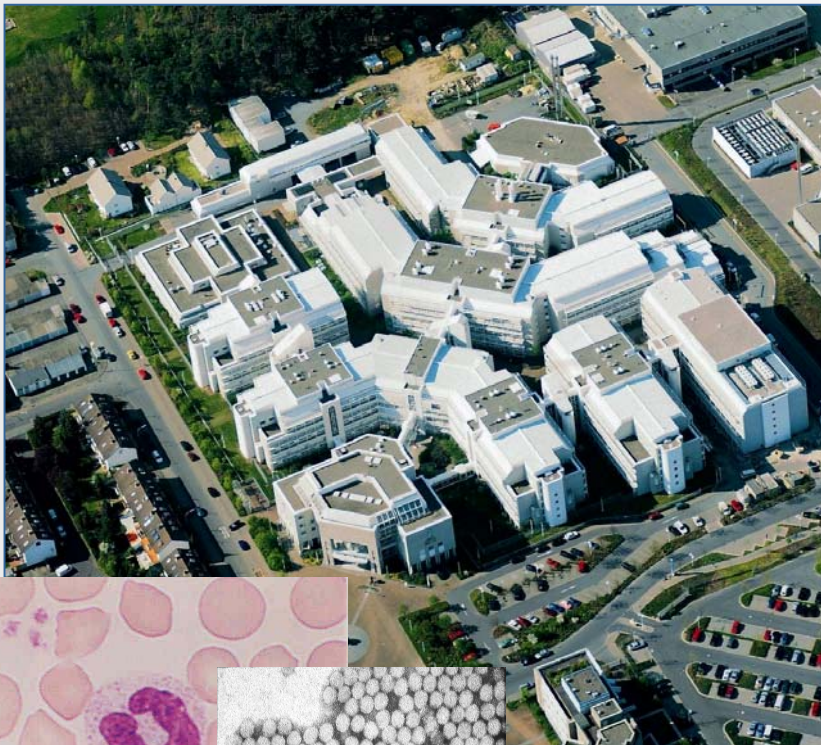
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
GERMANY

☎ +49 (0) 6103 77-2600

📠 +49 (0) 6103 77-1250

Email: seira@pei.de

Homepage: <http://www.pei.de>



Arzneimittel aus Blut: Arbeitsfeld des PEI

🔴 Produktgruppen

- Blutkomponenten zur Transfusion, hämatopoetische Stammzellen
- Plasmaderivate und rekombinante Analoga: Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren, Albumin. Die Immunglobuline gelten als Sera und wurden schon lange im PEI betreut (Abt. Immunologie)

🔴 Tätigkeitsfelder

- Zulassung von Fertigarzneimitteln
- Staatliche Chargenprüfung von Plasmaderivaten
- Inspektionen und Mitwirkung bei der Überwachung
- Pharmakovigilanz, Hämovigilanz
- Koordiniertes Meldewesen nach §21 TFG
- Mitwirkung in Gremien und Politikberatung
- Forschung



Konzepte für Zulassung und Marktberreinigung

🔴 Dialog mit den Antragstellern

- Gespräche mit Transfusionsmedizinerinnen, Industrie
- Persönliche Zuordnung von wissenschaftlichen Zulassungsbearbeitern

🔴 Ersetzung der Nachzulassungen

- Fachlich überholte Anträge ablösen durch zeitgemäße Neuanträge

🔴 Neue Konzepte

- Bestrahlte Blutkomponenten, Nabelschnurblut

🔴 Verbesserung der Datenlage

- Einfordern von Daten aus der Qualitätskontrolle
- Prüfungsbegleitende Laboruntersuchungen



Zahlen

	1994	2004
Gesamtbestand	4.914	7.716
Zulassungen nach § 105 AMG		
fiktive Zulassung	4.243	139
Nachzulassung (Verlängerung)	0	100
Abschluss ohne Nachzulassung	0	4.004
Zulassungen nach § 21 AMG		
offene Zulassungsanträge	22	792
erteilte Zulassungen	60	467
Abschluss ohne Zulassung	589	2.181
EMEA zentrale Verfahren		
offene Zulassungsanträge	0	1
erteilte Zulassung	0	19
Abschluss ohne Zulassung	0	13

Zulassungsverfahren Abteilung 7; Stand 22.09.04:
586 aktive Zulassungen/Verlängerungen, 932 Anträge/fiktive Zulassungen



Wege aus dem Antragsstau

- **Kein „Befreiungsschlag“, kein Durchhauen des Gordischen Knotens**
- **Stetige Dialoge und anhaltende Kooperation**
 - **mit den Antragstellern, zur Rücknahme überholter und nicht akzeptabler (fiktiver) Zulassungen und Anträge und zur Erarbeitung und Einreichung neuer Anträge**
 - **mit den Behörden der Länder, zur Duldung des Status Quo in der Umstellungsphase und zur flankierenden Überwachung der aktuellen Praxis**
 - **mit der Fachaufsicht im BMGS**
 - **mit dem Arbeitskreis Blut**



Hilfen für einen Antrag auf Zulassung von Blutkomponenten seit 1995, im Januar 2004 überarbeitete Anforderungen

- 🔴 Alle wesentlichen Informationen auf der PEI-Homepage unter <http://www.pei.de> verfügbar
- 🔴 **Gebrauchs- und Fachinformationen** (seit 1995, überarb. 2001)
- 🔴 **Gerätelisten** (2002)
- 🔴 **IVD-Listen** (2002)
- 🔴 **Anforderungen bei der Verlängerung** der Zulassung (2002)
- 🔴 **Endproduktspezifikation** (neu 2003)
- 🔴 **Fließschemata** der Herstellung (neu 2003)
- 🔴 Anregung für einheitlichen **Spenderfragebogen** (Ende 2003)
- 🔴 Unterlagen bei unterschiedlichen **Änderungsanzeigen** (neu 2004)
- 🔴 Neues **Antragsformular, Format CTD** Modul 1.2, zugeschnitten auf Blutkomponenten (2004)



Verwaltungsvereinfachungen seit 1995

- 🔴 Einrichten der Möglichkeit der zentralen Hinterlegung der **Dokumentation zu Medizinprodukten** (seit 1995, überarbeitet 2003), d.h. die Dokumentation zu Medizinprodukten ist nicht mehr mit jedem Zulassungsdossier gefordert, sondern der Bezug zur Hinterlegung reicht
- 🔴 Einrichten der Möglichkeit, zentrale **Sachverständigengutachten** zur Präklinik und Klinik für die einzelnen Typen der Blutkomponenten durch die Fachgesellschaften erstellen zu lassen, auf die in den Einzelzulassungen Bezug genommen werden kann (2001).
- 🔴 **Spenden-Stammdokumentation** für alle Angaben zur Spenderauswahl und -testung (2002) als zentrales Dokument für alle Zulassungen eines pU; Änderungsanzeigen zu diesen Inhalten müssen nicht mehr bezogen auf alle einzelnen Arzneimittel gestellt werden
- 🔴 Möglichkeit der **blutgruppenunabhängigen** Zulassung (Abschaffen der Folgeanträge für Blutgruppenmerkmale, ÖRV 2003)



Zulassung von Plasmaderivaten und rekombinanten Analoga

🔴 Es gibt drei Arten von Zulassungen



- **National:**

Arzneimittel, die ausschließlich in Deutschland in Verkehr gebracht werden; Beispiel: Blutkomponenten zur Transfusion

- **Europäisch, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung:**

Arzneimittel, die in mehreren (oder allen) EG-Mitgliedstaaten in Verkehr gebracht werden; Ein Mitgliedstaat („Reference Member State“, RMS) erteilt Erstzulassung, die anderen erkennen an.
Beispiele: Plasmaderivate



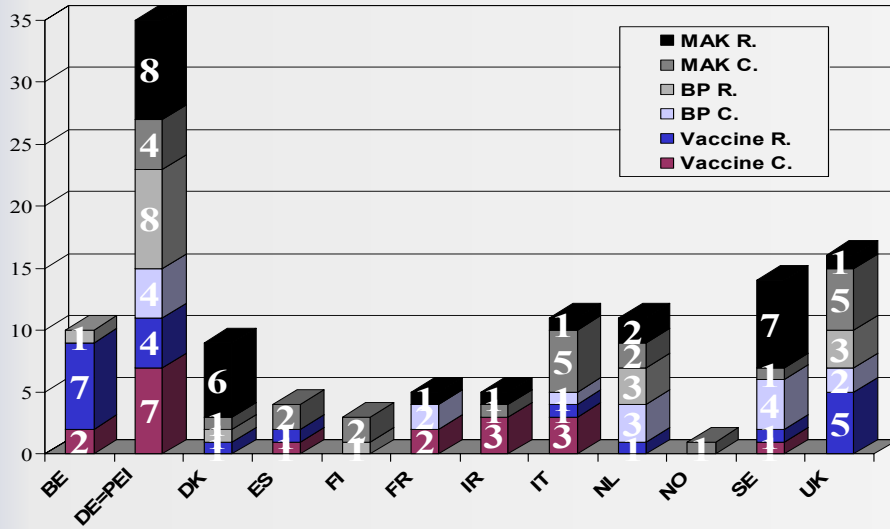
- **Europäisch, zentralisiertes Verfahren:**

Arzneimittel laut Anhang der Verordnung (EG) 726/2004, u.a. biotechnologische Produkte; Beispiel: rekombinante Gerinnungsfaktoren)

Behörden zweier Mitgliedstaaten („Rapporteur, Corapporteur“) übernehmen Beurteilung; EMEA (London) koordiniert

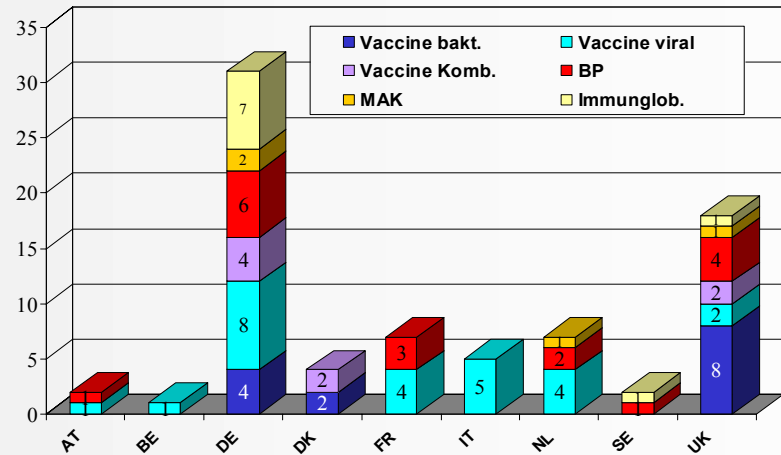


Europäische Zulassungen



Verteilung der (Co-) Rapportagen [Hum.] (Stand Juni 2004)

Verteilung RMS mit Beteiligung PEI [Hum] (Stand Juni 2004)



Staatliche Chargenprüfung von Plasmaderivaten

🔴 Prüfung der Unterlagen

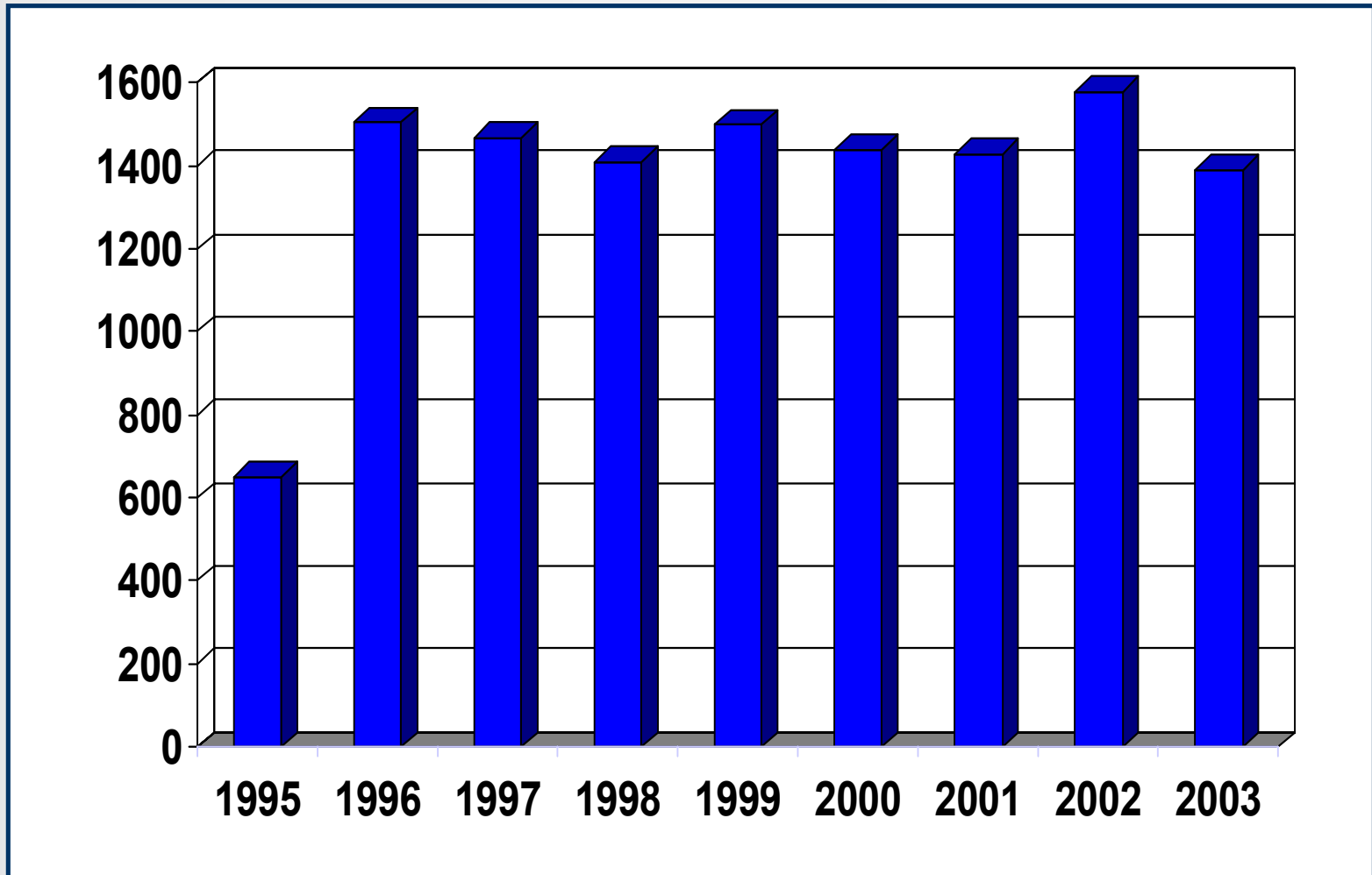
- Herstellungsprotokoll
- Herkunft der Ausgangsmaterialien, z.B.
 - Liste der Spendezentren
 - Einzelheiten zur Testung der Spender

🔴 Laborprüfung

- Nachmessung des Wirkstoffgehaltes und anderer wesentlicher Parameter
- Nachtestung von sicherheitsrelevanten Prüfungen, insbesondere Virusmarker in verwendeten Plasmapools



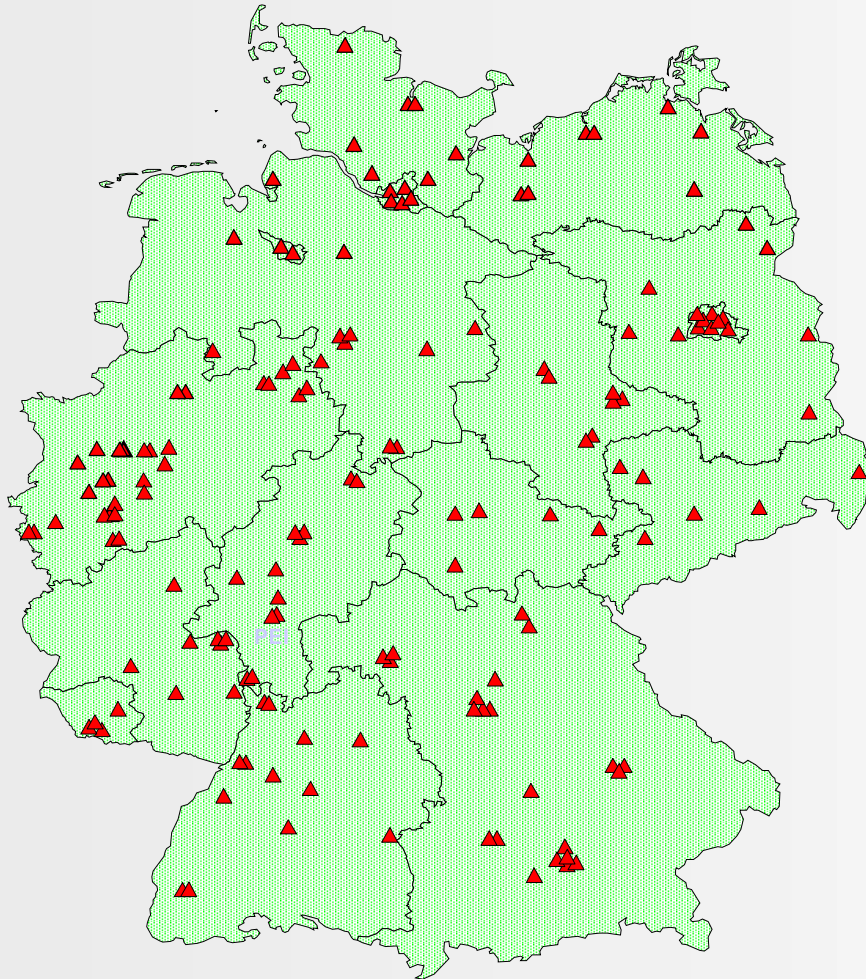
Chargenfreigaben von Blutprodukten 1995-2003 (*)



(*) Plasmaderivate, ohne Immunglobuline;
zuzüglich jährlich ca. 2000 Plasmapools



Inspektionen und Mitwirkung bei der Überwachung, gemeinsam mit den Arzneimittelüberwachungsbehörden der Bundesländer

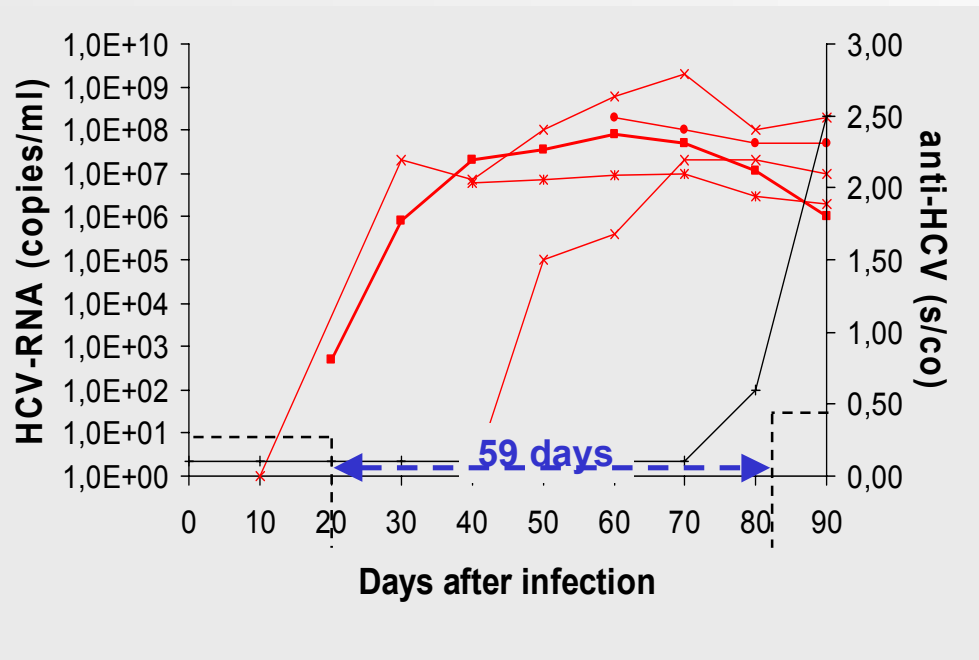


- vor Zulassung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut
- zur regelmäßigen Überwachung der Herstellung (auch im außereuropäischen Wirtschaftsraum, z.B. USA)

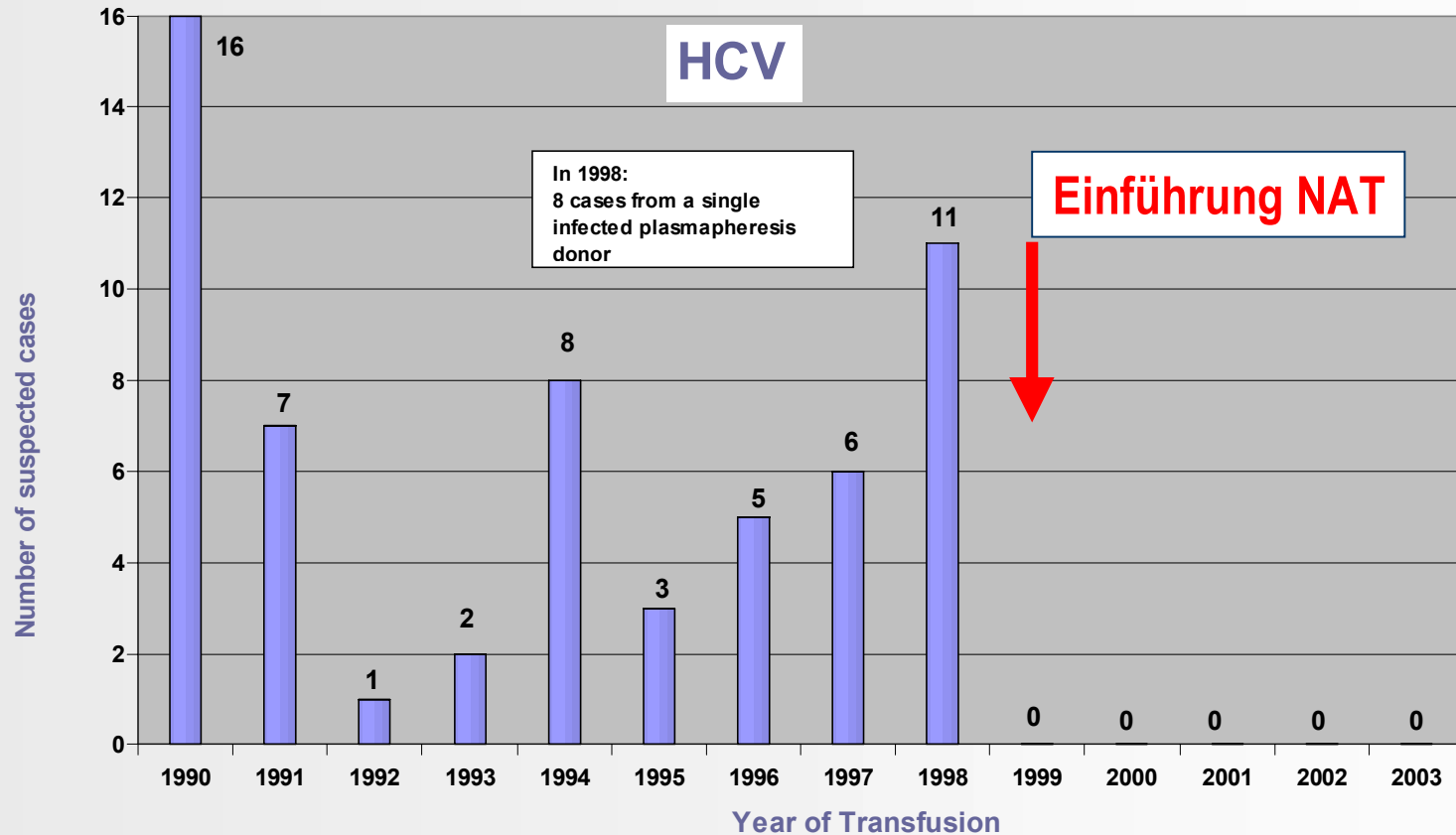


Beispiele von Auflagen

- 🔴 Einführung der NAT
 - HCV zum 01.04.1999, HIV zum 30.04.2004
- 🔴 Verkürzung der Quarantänelagerung von FFP bei HCV NAT
 - Bekanntmachung vom 27.02.2003
- 🔴 Einführung der Leukozytendepletion zum 01.01.2001



Pharmakovigilanz, Hämovigilanz



Koordiniertes Meldewesen nach §21 TFG

Ziel: Jährlicher Überblick zum Selbstversorgungsgrad mit Blutprodukten in Deutschland

Meldepflichtig sind Blutspendedienste, Plasmapheresezentren, Pharmazeutische Industrie, Krankenhäuser, Hämophiliebehandler sowie niedergelassene Ärzte, die Transfusionen durchführen

🔴 1998 Inkrafttreten des TFG

Erstellen einer Datenbank durch das PEI, seither werden 1x pro Jahr Meldebögen postalisch verschickt

🔴 2002 Freischaltung der nutzerfreundlichen Online-Meldung

Einrichtungen besitzen jederzeit Zugriff auf ihre Daten, Datenausdruck für eigenes Archiv / QM-System und Erhalt eines Meldebelegs

🔴 2004 werden über 3000 Meldepflichtige angeschrieben,

700 Adressen mehr als bei Einführung des Gesetzes

Grund: niedergelassene Ärzte wurden durch vom PEI initiierte Informationskampagnen von LÄK und KV zur Meldung aufgefordert



Mitwirkung in Gremien und Politikberatung

🔴 National, u.a.:

- Arbeitskreis Blut
- Richtlinienkommissionen der Bundesärztekammer

🔴 Europäisch, u.a.:

- EMEA, CHMP Arbeitsgruppen
- European Pharmacopoeia, Expert Group 6B
- Europäische Kommission, Regelungskomitee nach 2002/98/EG, Wissenschaftliche Komitees

🔴 International:

- WHO
- PIC/S

🔴 Wissenschaftliche Gesellschaften, u.a. ISTH und SSC, ISBT, **DGTI**, GTH, DGHO



Prüfungsbegleitende Forschung

🔴 Projekte:

- Einführung neuer, routinetauglicher Prüfmethode für Zubereitungen von Blutzellen, einschließlich Nabelschnurblut
- Entwicklung neuer Messmethoden der Aktivität von Blutgerinnungsfaktoren z.B. für die Behandlung von Hämophilie A
- Entwicklung neuer Methoden zur Erfassung von Risiken, wie z.B. Begünstigung von Thrombosen

🔴 Ziele:

- Gleichmäßig hohe Qualität der Blutprodukte
- Gleichmäßig hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit



Forschung, Beispiele

Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates

Christine Hanker Dusel, Claudia Grundmann, Stefanie Eich, Rainer Seitz and Herbert König

Prothrombin complex concentrates (PCC) were compared in an *in vitro* test system for thrombogenicity (thrombin generation assay) employing plasma from coumarin-treated patients. Among these concentrates one had a proven history of thrombogenicity, whereas the remainder did not cause such fatal casualties in the past.

Investigations into the thrombogenic component were performed by spiking experiments in which we biased a typical PCC without reported thromboembolic complications into one with a performance in the thrombin generation assay like that with a proven history of thrombogenicity. Hereby, it was possible to identify prothrombin as the most plausible thrombogenic component. Additional experiments performed with anticoagulant components (antithrombin together with heparin) resulted in a perfect reversal of the observed *in vitro* thrombogenicity. Our *in vitro* observations corroborate on an experimental basis the widespread medicinal usage of antithrombin administration as a regimen for the avoidance of thromboembolic complications during

treatment with PCC and related products, and *vice versa*. Our observation casts doubts upon the widely accepted idea of activated factor IX as the thromboembolic agent in PCC. Also, our finding may be taken as an example for the feasibility of this test system as an *in vitro* model for thrombogenicity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15:405-411 © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2004, 15:405-411

Keywords: thrombogenicity, activated factors, prothrombin, prothrombin complex concentrates, zymogen overload

Paul Ehrlich Institut, Langen, Germany.

Sponsorship: This work was supported by a grant from the Bundesministerium für Gesundheit.

Correspondence and requests for reprints to Herbert König, Paul Ehrlich Institut, Paul Ehrlich Str. 51-59, 63225 Langen, Germany.
Tel: +49 6103 77 2720; fax: +49 6103 77 1260; e-mail: koehr@pei.de

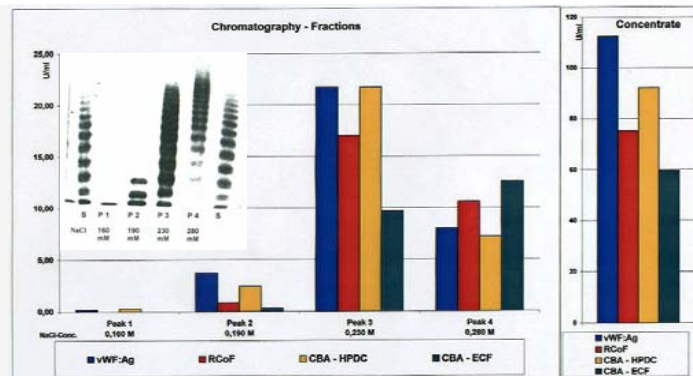
Received 27 November 2003 Revised 3 March 2004
Accepted 5 March 2004

von Willebrand Factor Potency Determination by Collagen Binding Assay

A Collaborative Study for the Establishment of a European Pharmacopoeia Method

B.M. Neugebauer*, P.Volkers and R. Seitz⁽¹⁾

© PHARMEUROPA Vol. 14, No. 2, April 2002



A multi-centre collaborative study on the potency estimation of ReFacto

Anthony R. Hubbard¹, Dawn Sands¹, Eva Sandberg², Rainer Seitz³, Trevor W. Barrowcliffe¹

¹National Institute for Biological Standards and Control, Pottery Bar, UK

²Danish Medicines Agency, Brønshøj, Denmark

³Paul-Ehrlich-Institute, Langen, Germany

Summary

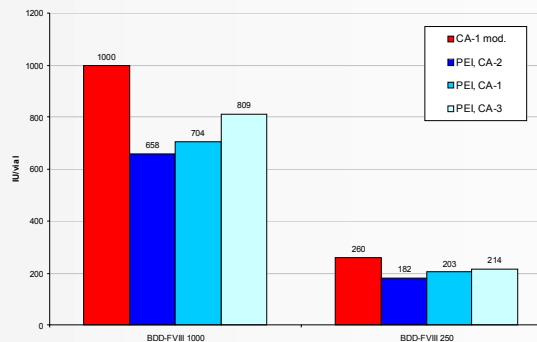
Seven laboratories estimated factor VIII coagulant activity in recombinant B-domain-deleted (ReFacto) and plasma-derived FVIII concentrates (Octonativ-M) using chromogenic methods relative to the WHO 6th International Standard FVIII Concentrate (WHO 6th IS), European Pharmacopoeia BRP#2 (EP#2) and the ReFacto Laboratory Standard (RLS). Significantly higher estimates were obtained for all batches of product when calculated relative to the RLS in comparison with estimates vs WHO 6th IS and EP#2. Mean estimates for two batches of ReFacto product vs the RLS were within 10% of the labelled potency whereas estimates vs WHO 6th IS and EP#2 ranged from 21 to 31% lower than the label. Conversely, mean estimates for Octonativ-M relative to WHO 6th IS and EP#2

were within 10% of the label whereas the mean estimate vs RLS was 117% of label. Mean estimates for the ReFacto product, vs the WHO 6th IS and EP#2, varied considerably between the different chromogenic kits whereas estimates vs the RLS showed good agreement between kits. Mean estimates for the RLS vs the WHO 6th IS (8.10 IU/vial) and the EP#2 (7.66 IU/vial) were lower than the assigned value of 9.4 IU/vial. The results are consistent with ReFacto and full-length FVIII responding differently to variations in assay methodology and also indicate that the assigned value on the RLS may be too high. Since this study the unitage on the RLS has been adjusted to effectively increase the amount of ReFacto in the product by 20%.

Keywords

Factor VIII, Haemophilia A, chromogenic assays

Thromb Haemost 2003; 90: 1088-93



Ausblick

- 🔴 **Entwicklung: Nach Phase des Aufbaus und der Entwicklung von Konzepten Abbau des Antragsstaus, Entfrachtung der Zulassungspraxis und Konsolidierung**
- 🔴 **Wissenschaftliches Arbeiten, gestützt auf eigenständige experimentelle Forschung**
- 🔴 **Die Arbeit des PEI insgesamt steht zunehmend unter dem Einfluss der dynamischen Europäischen Entwicklungen, z.B. Verfahren bei der EMEA, Richtlinie 2002/98/EG**
- 🔴 **Das PEI wird weiter bestrebt sein, auf allen seinen Tätigkeitsfeldern zu der Versorgung mit qualitativ hochwertigen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln aus Blut beizutragen**



Herzlichen Glückwunsch, DGTI !

- Das PEI bedankt sich für die Ausrichtung dieses Festsymposiums „10 Jahre PEI-Zuständigkeit für Blut“
- Wir hoffen auf einen weiterhin guten Kontakt zu unseren Partnern und auf einen auch in Zukunft konstruktiv-kritischen Dialog
- Wir gratulieren der DGTI zu Ihrem 50. Geburtstag und wünschen ihr eine lange, erfolgreiche Zukunft !

