

FABRICAGE VAN UIT MENSELIJK BLOED OF VAN MENSELIJK PLASMA BEREIDE GENEESMIDDELEN

Verklarende woordenlijst

Bloed

Bloed, zoals bedoeld in Richtlijn 2002/98/EG (artikel 3a): volbloed dat bij een donor is afgenomen en behandeld is met het oog op transfusie of verdere verwerking.

Bloedbestanddelen

Een bloedbestanddeel, zoals bedoeld in Richtlijn 2002/98/EG (artikel 3b): een therapeutisch bestanddeel van bloed (rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes, plasma) dat door middel van verschillende methoden kan worden bereid.

Bloedinstelling

Een bloedinstelling, zoals bedoeld in Richtlijn 2002/98/EG (artikel 3e), is een structuur of instantie die verantwoordelijk is voor één of meer aspecten van het inzamelen en testen van bloed of bloedbestanddelen van menselijke oorsprong, ongeacht het beoogde gebruik, en voor het bewerken, opslaan en distribueren ervan, indien zij voor transfusie bestemd zijn. Hoewel ziekenhuisbloedbanken niet onder deze definitie vallen, omvat de definitie centra waarin de afereze van plasma wordt uitgevoerd.

Bloedproducten

Een bloedproduct, zoals bedoeld in Richtlijn 2002/98/EG (artikel 3c) is elk therapeutisch product dat is afgeleid van menselijk bloed of plasma.

Fractionering, fractioneringsinstallatie

Fractionering is het fabricageproces in een installatie (fractioneringsinstallatie) waarbij plasmacomponenten worden gescheiden/gezuiverd met behulp van verschillende fysische en chemische methoden zoals precipitatie en chromatografie.

Richtsnoeren voor goede praktijken

De richtsnoeren inzake goede praktijken geven een interpretatie van de communautaire normen en specificaties voor kwaliteitssystemen in bloedinstellingen die zijn vastgesteld in de bijlage bij Richtlijn 2005/62/EG¹.

Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen

Geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of menselijk plasma, zoals bedoeld in Richtlijn 2001/83/EG (artikel 1, punt 10), zijn geneesmiddelen op basis van bloedbestanddelen die door openbare en particuliere bedrijven op industriële wijze worden bereid;

Plasma voor fractionering

Plasma voor fractionering is het vloeibare deel van menselijk bloed dat overblijft na afscheiding van de cellulaire elementen uit bloed dat is opgevangen in een houder die een antistollingsmiddel bevat, of dat door continue filtratie of centrifugering van niet-gecoaguleerd bloed bij afereze wordt afgescheiden. Het is bestemd voor de fabricage van uit plasma bereide

¹ Op het ogenblik van de publicatie van deze bijlage was de goedkeuring van de richtsnoeren inzake goede praktijken door de Europese Commissie nog hangende.

geneesmiddelen, met name albumine, stollingsfactoren en immunoglobulinen van menselijke oorsprong en vermeld in de Europese Farmacopee, in de monografie „Human Plasma for fractionation” (0853).

Plasmabasisdossier (Plasma Master File, PMF)

Een Plasmabasisdossier, als bedoeld in Richtlijn 2001/83/EG (bijlage I, deel III, punt 1.1.a), is een op zichzelf staand document, dat separaat is van het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen. Het bevat alle relevante gedetailleerde informatie over het volledige menselijke plasma dat wordt gebruikt als grondstof en/of basismateriaal voor de fabricage van sub- of halfproducten, bestanddelen van hulpstoffen en werkzame stoffen die deel uitmaken van de geneesmiddelen of medische hulpmiddelen.

Bewerking

Volgens de terminologie van Richtlijn 2005/62/EG betekent „bewerking”: „elke stap in de bereiding van een bloedbestanddeel tussen de inzameling van het bloed en de uitgifte van een bloedbestanddeel”, zoals bijv. de scheiding en bevrozing van bloedbestanddelen. In deze bijlage verwijst bewerking ook naar de in de bloedinstelling verrichte activiteiten die specifiek zijn voor plasma dat bestemd is voor fractionering.

Bevoegde persoon

De bevoegde persoon is de persoon waarnaar wordt verwezen in Richtlijn 2001/83/EG (artikel 48).

Verantwoordelijke persoon

De verantwoordelijke persoon is de persoon waarnaar wordt verwezen in Richtlijn 2002/98/EG, artikel 9, en artikel 3 van het Koninklijk Besluit van 4 april 1996 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong.

Programma voor fractionering op contractbasis met derde landen

Dit is een fractionering op contractbasis in een installatie van een labo voor fractionering/fabrikant in de EU/EER, die grondstoffen uit derde landen gebruikt en niet voor de EU/EER-markt bestemde producten fabriceert.

1. Toepassingsgebied

1.1 De bepalingen van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma dat in de EU/EER is gefractioneerd of ingevoerd. De bijlage is ook van toepassing op de grondstoffen (bijv. menselijk plasma) voor deze producten. In overeenstemming met de voorwaarden die zijn neergelegd in Richtlijn 2003/63/EG zijn de vereisten eveneens van toepassing op medische hulpmiddelen die stabiele derivaten van menselijk bloed of menselijk plasma bevatten (bijv. albumine).

1.2 In deze bijlage worden specifieke goede fabricagepraktijken gedefinieerd voor de verwerking, de opslag en het vervoer van menselijk plasma dat voor fractionering en voor de fabricage van uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen wordt gebruikt.

1.3 De bijlage bevat specifieke bepalingen voor de invoer van grondstoffen uit derde landen en voor programma's voor fractionering op contractbasis met derde landen.

1.4 De bijlage is niet van toepassing op bloedbestanddelen die bestemd zijn voor transfusie.

2. Beginselen

2.1 Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen (en hun werkzame stoffen die als grondstoffen worden gebruikt) dienen te voldoen aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken (zoals vastgesteld in Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie en de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren van de EU inzake GMP), evenals de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen (Richtlijn 2001/83/EG, artikelen 46 en 51). Zij worden beschouwd als biologische geneesmiddelen en de grondstoffen omvatten biologische stoffen, zoals cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed of plasma) van menselijke oorsprong (Richtlijn 2001/83/EG, bijlage I, deel I, punt 3.2.1.1.b). Bepaalde bijzondere kenmerken vloeien voort uit de biologische aard van het uitgangsmateriaal. Ziekteverspreidende agentia, met name virussen, kunnen bijvoorbeeld het uitgangsmateriaal contamineren. De kwaliteit en de veiligheid van deze producten hangen derhalve af van de controle van de uitgangsmaterialen en hun oorsprong, alsmede van de daaropvolgende fabricageprocessen, met inbegrip van infectieuze markertests, verwijdering van virussen en inactivatie van virussen.

2.2 In principe dienen werkzame stoffen die worden gebruikt als grondstof voor geneesmiddelen te voldoen aan de beginselen en richtsnoeren inzake GMP (zie punt 2.1). Bij uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide grondstoffen dienen de eisen voor het inzamelen en testen zoals omschreven in Richtlijn 2002/98/EG te worden gevolgd (omgezet middels de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloederivaten van menselijke oorsprong en het Koninklijk Besluit van 4 april 1996 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van bloed en bloederivaten van menselijke oorsprong. De inzameling en het testen dienen te worden uitgevoerd volgens een geschikt kwaliteitssysteem waarvoor normen en specificaties zijn vastgesteld in de bijlage bij Richtlijn 2005/62/EG en die worden geïnterpreteerd in de richtsnoeren inzake Goede Praktijken zoals bedoeld in artikel 2, lid 2, van Richtlijn 2005/62/EG. Voorts zijn de vereisten van Richtlijn 2005/61/EG met betrekking tot de traceerbaarheid en meldingen van ernstige ongewenste bijwerkingen en van ernstige ongewenste voorvallen van de donor tot de ontvanger van toepassing (omgezet in het KB van 4 april 1996). Bovendien dienen de monografieën van de Europese Farmacopee in acht te

worden genomen (Richtlijn 2001/83/EG, bijlage 1, deel III, punt 1.1.b).

2.3 Uit derde landen ingevoerde grondstoffen voor de fabricage van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen die bestemd zijn om in de EU/EER te worden gebruikt of gedistribueerd, dienen te voldoen aan:

- normen die gelijkwaardig zijn aan de communautaire normen en specificaties betreffende een kwaliteitssysteem voor bloedinstellingen, als vastgesteld in Richtlijn 2005/62/EG van de Commissie (overweging 6; artikel 2(3)),
- de vereisten op het gebied van de traceerbaarheid en de melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen overeenkomstig Richtlijn 2005/61/EG van de Commissie (overweging 5; artikel 7),
- en de technische vereisten voor bloed en bloedbestanddelen overeenkomstig Richtlijn 2004/33/EG van de Commissie (overweging 4; punt 2.3 van bijlage V).

2.4 In het geval van programma's voor fractionering op contractbasis met derde landen dient de uit derde landen ingevoerde grondstof te voldoen aan de kwaliteits- en veiligheidsvereisten van Richtlijn 2002/98/EG en bijlage V bij Richtlijn 2004/33/EG. De activiteiten die binnen de EU/EER worden verricht dienen volledig in overeenstemming te zijn met GMP. Er dient aandacht te worden besteed aan de communautaire normen en specificaties inzake een kwaliteitssysteem voor bloedinstellingen, zoals vastgelegd in Richtlijn 2005/62/EG van de Commissie, de traceerbaarheidsvereisten en de melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen die zijn opgenomen in Richtlijn 2005/61/EG van de Commissie en de relevante richtsnoeren en aanbevelingen van de WHO zoals vermeld in het addendum.

2.5 Op alle verdere stappen na het verzamelen en testen (bijv. bewerking (met inbegrip van scheiding), invriezen, opslag en vervoer naar de fabrikant) zijn de vereisten van Richtlijn 2001/83/EG van toepassing en deze dienen daarom te worden gedaan in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren inzake GMP. Deze activiteiten dienen normaal uitgevoerd te worden onder de verantwoordelijkheid van een bevoegde persoon in een bedrijf of instelling met een fabricagevergunning. Wanneer specifieke bewerkingsstappen in verband met plasma voor fractionering plaatsvinden in een bloedinstelling, kan de benoeming van een bevoegde persoon wellicht niet adequaat zijn, gezien de aanwezigheid en de verantwoordelijkheid van een verantwoordelijke persoon. Om aan deze specifieke situatie het hoofd te bieden en ervoor te zorgen dat de wettelijke verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon naar behoren worden geregeld, dient de fractioneringsinstallatie/fabrikant in overeenstemming met hoofdstuk 7 van de GMP richtsnoer een contract sluiten met de bloedinstelling waarin de respectievelijke verantwoordelijkheden en de gedetailleerde vereisten zijn vastgelegd om naleving te waarborgen. De verantwoordelijke persoon van de bloedinstelling en de bevoegde persoon van de fractionerings-/fabricage-installatie (zie punt 3.5) dienen te worden betrokken bij de opstelling van dit contract. De bevoegde persoon dient ervoor te zorgen dat er audits worden uitgevoerd om te bevestigen dat de bloedinstelling het contract naleeft.

2.6 Specifieke vereisten voor documentatie en andere regelingen met betrekking tot de grondstoffen van uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen zijn gedefinieerd in het plasmabasisdossier.

3. Kwaliteitsbeheer

3.1 Kwaliteitsbeheer dient ten grondslag te liggen aan alle stadia, van de selectie van donors tot de aflevering van het eindproduct. Er wordt verwezen naar Richtlijn 2005/61/EG inzake traceerbaarheid tot aan en met inbegrip van de levering van plasma aan de fractioneringsinstallatie, en naar Richtlijn 2005/62/EG voor alle stadia met betrekking tot het verzamelen en testen van menselijk bloed en plasma dat wordt gebruikt voor de fabricage van geneesmiddelen.

3.2 Bloed en plasma dat als grondstof voor de fabricage van geneesmiddelen wordt gebruikt, dient door bloedinstellingen te worden ingezameld en te worden getest in laboratoria die kwaliteitszorgsystemen overeenkomstig Richtlijn 2005/62/EG toepassen, door een bevoegde nationale autoriteit zijn toegestaan en regelmatig worden geïnspecteerd, zoals bedoeld in Richtlijn 2002/98/EG. Programma's voor fractionering op contractbasis met derde landen dienen te worden meegedeeld aan de bevoegde EU-autoriteit door de fabrikant, zoals bedoeld in Richtlijn 2001/83/EG.

3.3 Als plasma wordt ingevoerd uit derde landen, mag het alleen worden gekocht bij erkende leveranciers (bijv. bloedinstellingen, met inbegrip van externe opslagplaatsen). Zij dienen te worden vermeld in de specificaties voor grondstoffen, zoals vastgesteld door de fractioneringsinstallatie/fabrikant, en dienen te worden aanvaard door een bevoegde autoriteit van de EU/EER (bijv. na een inspectie) en door de bevoegde persoon van de fractioneringsinstallatie in de EU/EER. Certificering en vrijgave van plasma (plasma voor fractionering) als grondstof wordt genoemd in punt 6.8.

3.4 Kwalificatie van de leverancier, met inbegrip van audits, dient volgens schriftelijke procedures te worden uitgevoerd door de fractioneringsinstallatie/fabrikant van het eindproduct. De leveranciers dienen met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden gekwalificeerd, waarbij rekening wordt gehouden met een risico-gebaseerde aanpak.

3.5 De fractioneringsinstallatie/fabrikant van het eindproduct dient schriftelijke contracten af te sluiten met de bloedinstellingen die de leveringen verzorgen. Ten minste de volgende belangrijke aspecten dienen te worden aangepakt:

- omschrijving van de plichten en respectieve verantwoordelijkheden
- eisen met betrekking tot kwaliteitszorgsystemen en documentatie
- criteria voor donorselectie en testen
- vereisten voor de scheiding van bloed in bloedbestanddelen/plasma
- bevriezing van plasma
- Opslag en vervoer van plasma
- traceerbaarheid en informatie over donatie/verzameling na de donatie (met inbegrip van ongewenste voorvallen).

De testresultaten van alle door de bloedinstelling geleverde eenheden dienen beschikbaar te zijn voor de fractioneringsinstallatie/fabrikant van het geneesmiddel. Bovendien moet elke uitbestede fractioneringsstap in een schriftelijke overeenkomst worden vastgelegd.

3.6 Er dient een formeel wijzigingsbeheersysteem te worden ingevoerd om alle wijzigingen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit of de veiligheid van de producten, of op de traceerbaarheid ervan, te plannen, te evalueren en te documenteren. De potentiële impact van de voorgestelde wijzigingen dient te worden geëvalueerd. De noodzaak aan bijkomende testen en validatie, met name inactiverings- en verwijderingsmaatregelen, dient te worden bepaald.

3.7 Er dient een geschikte veiligheidsstrategie te zijn om het risico van infectieus materiaal en

opkomend infectieus materiaal tot een minimum te beperken. Deze strategie dient een risicobeoordeling omvatten waarin:

- de tijd wordt gedefinieerd van in voorraad houden (interne quarantaineperiode), vooraleer het plasma wordt geproduceerd, ten einde de betrokken eenheden te kunnen verwijderen via een retrospectief onderzoek²;
- alle aspecten van virusvermindering en/of het testen van infectieus materiaal of surrogaten in aanmerking worden genomen;
- de virusverminderingcapaciteiten, de grootte van de pool en andere relevante aspecten van de fabricageprocessen in aanmerking worden genomen.

4. Traceerbaarheid en maatregelen na de inzameling

4.1 Er dient een systeem te zijn aan de hand waarvan elke donatie kan worden getraceerd, van de donor en de donatie via de bloedinstelling tot de partij geneesmiddelen en omgekeerd.

4.2 De verantwoordelijkheden voor de traceerbaarheid van het product dienen te worden omschreven (er mogen geen lacunes zijn):

- van de donor en de donatie in de bloedinstelling tot de fractioneringsinstallatie (dit is de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke persoon bij de bloedinstelling),
- van de fractioneringsinstallatie tot de fabrikant van het geneesmiddel en iedere secundaire faciliteit, of het nu gaat om een fabrikant van een geneesmiddel of een medisch hulpmiddel (dit is de verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon).

4.3 De voor een volledige traceerbaarheid vereiste gegevens dienen ten minste 30 jaar te worden opgeslagen, overeenkomstig artikel 4 van Richtlijn 2005/61/EG en artikel 14 van Richtlijn 2002/98/EG³.

4.4 De (in punt 3.5 bedoelde) contracten tussen de bloedinstellingen (met inbegrip van testlaboratoria) en de fractioneringsinstallatie/fabrikant dienen te garanderen dat de traceerbaarheid en de maatregelen na de inzameling de volledige keten bestrijken; van de inzameling van het plasma tot alle fabrikanten die verantwoordelijk zijn voor het vrijgeven van de eindproducten.

4.5 De bloedinstellingen dienen de fractionerende installatie/fabrikant in kennis te stellen van elk voorval dat van invloed kan zijn op de kwaliteit of de veiligheid van het product, met inbegrip van de in bijlage II, deel A, en bijlage III, deel A, bij Richtlijn 2005/61/EG opgenomen voorvallen, en van andere relevante informatie die wordt gevonden na aanvaarding van de donor of de vrijgave van het plasma, bijv. informatie uit retrospectief onderzoek⁴ (informatie na de inzameling). Wanneer de fractioneringsinstallatie/fabrikant in een derde land is gevestigd, dient de informatie te worden doorgestuurd aan de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgave in de EU/EER van elk uit het desbetreffende plasma gefabriceerd product. In beide gevallen dient deze informatie, indien zij relevant is voor de kwaliteit of de veiligheid van het eindproduct, worden doorgestuurd naar de bevoegde autoriteit⁵ die verantwoordelijk is voor de

2 Plasmaeenheden die door donors zijn gedoneerd gedurende een bepaalde periode (zoals op nationale/EU-basis gedefinieerd) voordat wordt geconstateerd dat een donatie van een donor met een hoog risico van bewerking had dienen te worden uitgesloten, bijv. vanwege een positief testresultaat.

3 Beide richtlijnen zijn gekoppeld aan artikel 109 van Richtlijn 2001/83/EG doordat hierin specifieke vereisten worden vastgesteld voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen.

4 Informatie die verschijnt als een volgende donatie van een eerder negatief voor virale markers bevonden donor positief wordt bevonden voor een van de virale markers of voor andere risicofactoren die een virale infectie kunnen veroorzaken.

5 Zoals bedoeld in Richtlijn 2001/83/EG.

fractioneringsinstallatie/fabrikant.

4.6 De in punt 4.5 beschreven kennisgevingsprocedure is ook van toepassing wanneer een inspectie van een bloedinstelling door een bevoegde autoriteit leidt tot intrekking van een bestand(e) vergunning/certificaat/toestemming.

4.7 Het beheer van de informatie na de inzameling moet worden beschreven in standaardprocedures. Daarbij moet rekening worden gehouden met de verplichtingen en procedures inzake het informeren van de bevoegde autoriteiten. Maatregelen na de inzameling dienen beschikbaar te zijn zoals gedefinieerd in de „Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products” in de door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde en door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde versie.⁶

5. Gebouwen en uitrusting

5.1 Om microbiologische besmetting of het binnenbrengen van vreemd materiaal in de plasmapool tot een minimum te beperken, dienen de plasma-eenheden te worden ontdooid en samengevoegd in een ruimte die ten minste voldoet aan de eisen voor klasse D zoals gedefinieerd in bijlage 1 bij de EU-GMP richtsnoer. Er dient geschikte kleding te worden gedragen, waaronder gezichtsmaskers en handschoenen. Alle andere open handelingen tijdens het fabricageproces dienen te worden verricht onder omstandigheden die in overeenstemming zijn met de desbetreffende eisen van bijlage 1 bij de EU-GMP richtsnoer.

5.2 Omgevingsmonitoring dient regelmatig te worden uitgevoerd, vooral bij het „openen” van plasmacontainers en vervolgens bij het ontdooien en poolen, overeenkomstig bijlage 1 van de EU-GMP richtsnoer. Er dienen acceptatiegrenzen te worden gespecificeerd.

5.3 Bij de productie van uit plasma bereide geneesmiddelen dienen geschikte virale inactivatie- of verwijderingsprocedures te worden toegepast en dienen er maatregelen te worden genomen om kruiscontaminatie tussen behandelde en onbehandelde producten te voorkomen. Na de behandeling voor de virusinactivatie dienen er daartoe toegewijde en afzonderlijke ruimten en uitrusting te worden gebruikt voor de fabricagestappen.

5.4 Om te voorkomen dat de routinematige fabricage het risico loopt te worden gecontamineerd door virussen die bij valideringsstudies worden gebruikt, dienen in productiefaciliteiten geen methoden voor virusreductie te worden gevalideerd. Validatie dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de „Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses” in zijn huidige versie zoals goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) en gepubliceerd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap.⁷

6. Fabricage

Grondstof

6.1 De grondstof dient te voldoen aan de vereisten van alle relevante monografieën van de Europese Farmacopee en aan de voorwaarden van het desbetreffende dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van het Plasmabasisdossier. Deze vereisten dienen te worden vastgelegd in een schriftelijke overeenkomst (zie 3.5) tussen de

⁶ Huidige versie op de datum van publicatie: CPMP/BWP/269/95

⁷ Huidige versie op de datum van publicatie: CHMP/BWP/268/95

bloedinstelling en de fractionerende installatie/fabrikant en dienen via het kwaliteitssystem te worden gecontroleerd.

6.2 Grondstoffen voor programma's voor fractionering op contractbasis met derde landen dienen te voldoen aan de eisen van punt 2.4.

6.3 Afhankelijk van het soort inzameling (d.w.z. inzameling van volbloed of automatische aferese) kunnen verschillende bewerkingsstappen nodig zijn. Alle bewerkingsstappen (bijv. centrifugeren en/of scheiden, bemonsteren, etiketteren, bevriezen) dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

6.4 Verwisseling van eenheden en monsters, vooral tijdens het etiketteren, alsmede verontreiniging, bijv. bij het knippen van de buissegmenten/het sealen van de containers, moeten worden vermeden.

6.5 Het bevriezen is een kritische bewaarstap van thermolabiele eiwitten in plasma, bijv. stollingsfactoren. Bevriezing dient derhalve zo spoedig mogelijk na inzameling te worden uitgevoerd (zie de monografie van de Europese Farmacopee nr. 0853 „*Human Plasma for Fractionation*” en, indien relevant, monografie nr. 1646 „*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*”) volgens een gevalideerde methode.

6.6 De opslag en het transport van bloed of plasma van de transportketen naar de fractioneringsinstallatie dienen in elk stadium te worden omschreven en geregistreerd. Elke afwijking van de vastgestelde temperatuur dient aan de fractioneringsinstallatie te worden gemeld. Er dient gebruik te worden gemaakt van gekwalificeerde uitrusting en gevalideerde procedures.

Certificering/vrijgave van plasma voor fractionering als grondstof

6.7 Voor fractionering bestemd plasma dient alleen te worden vrijgegeven, d.w.z. uit quarantaine, via systemen en procedures die de kwaliteit garanderen die nodig is voor de fabricage van het eindproduct. Het dient alleen naar de installatie voor plasmafractionering of -fabrikant te worden gedistribueerd nadat door de verantwoordelijke persoon (of in het geval van de inzameling van bloed of plasma in derde landen door een persoon met gelijkwaardige verantwoordelijkheden en kwalificaties) is gedocumenteerd dat het voor fractionering bestemde plasma voldoet aan de eisen en specificaties die zijn vastgelegd in de respectieve schriftelijke contracten en dat alle stappen zijn uitgevoerd in overeenstemming met de richtsnoeren inzake goede praktijken en EU GMP, voor zover van toepassing.

6.8 Bij binnenkomst in de fractioneringsinstallatie dienen de plasma-eenheden onder verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon voor fractionering te worden vrijgegeven. De bevoegde persoon dient te bevestigen dat het plasma voldoet aan de eisen van alle relevante monografieën en de voorwaarden die zijn vastgelegd in het desbetreffende dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van het Plasmabasisdossier, of, in het geval van plasma voor fractioneringsprogramma's op basis van een contract met een derde land, aan de eisen die zijn gespecificeerd in punt 2.4.

Bewerking van plasma voor fractionering

6.9 De bij het fractioneringsproces gebruikte stappen verschillen per product en per fabrikant en omvatten normaal gesproken meerdere fractionerings-/zuiveringsprocedures, waarvan

sommige kunnen bijdragen tot de inactivatie en/of verwijdering van potentiële contaminatie.

6.10 De vereisten voor de pooling-, poolbemonsterings-, fractionerings-/zuiverings- en virusinactivatie-/verwijderingsprocessen dienen te worden vastgesteld en nauwgezet worden gevolgd.

6.11 De bij het virusinactivatieproces gebruikte methoden dienen strikt volgens gevalideerde procedures en in overeenstemming met de methodes gebruikt in de virus validatiestudies te worden uitgevoerd. Gedetailleerde onderzoeken van fouten in de virus inactivatie procedures dienen te worden uitgevoerd. De naleving van het gevalideerde productieproces is in het bijzonder van belang bij de procedures voor virusreductie, aangezien elke afwijking ervan een veiligheidsrisico voor het eindproduct tot gevolg kan hebben. Er dienen procedures voorhanden te zijn die met dit risico rekening houden.

6.12 Het herbewerken of opnieuw bewerken mag alleen worden uitgevoerd nadat een kwaliteitsrisicomanagementmaatregel is uitgevoerd en met de in de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen beschreven bewerkingsstappen.

6.13 Er dient een systeem voorhanden te zijn om producten of tussenproducten die een virusreductieproces hebben ondergaan, duidelijk te scheiden of te onderscheiden van producten die dit niet hebben ondergaan.

6.14 Afhankelijk van het resultaat van een grondig risicobeheerproces (rekening houdend met mogelijke verschillen in epidemiologie) dient de productie in campagnes met inbegrip van duidelijke scheiding en welomschreven gevalideerde reinigingsprocedures te worden toegepast wanneer plasma/tussenproducten van verschillende oorsprong in dezelfde installatie worden verwerkt. De vereiste dat dergelijke maatregelen worden genomen, dient gebaseerd te zijn op de aanbevelingen van de „Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections”⁸. In het kader van het risicobeheer dient te worden nagegaan of in het geval van fractioneringsprogramma's op basis van een contract met een derde land toegewezen uitrusting dient te worden gebruikt.

6.15 Voor tussenproducten die bestemd zijn om te worden opgeslagen, dient de houdbaarheid op basis van stabiliteitsgegevens te worden vastgesteld.

6.16 De opslag en het vervoer van intermediaire en voltooide geneesmiddelen in elk stadium van de transportketen dienen te worden gespecificeerd en geregistreerd. Er dient gebruik te worden gemaakt van gekwalificeerde toestellen en gevalideerde procedures.

7. Kwaliteitscontrole

7.1 De testvereisten voor virussen en ander infectieus materiaal dienen te worden bepaald in het licht van de kennis over infectieus materiaal en de beschikbaarheid van geschikte, gevalideerde testmethoden.

7.2 De eerste homogene plasmapool (bijv. na afscheiding van het cryoprecipaat van de plasmapool) dient te worden getest met gevalideerde testmethoden, met een geschikte gevoeligheid en specificiteit, overeenkomstig de desbetreffende monografieën van de Europese

8 EMEA/CPMP/BWP/125/04

Farmacopee. (bijv. nr. 0853).

8. Vrijgave van tussen- en eindproducten

8.1 Alleen partijen die zijn bereid uit plasmapools die op virusmarkers/antilichamen zijn getest en negatief zijn bevonden en die in overeenstemming zijn bevonden met de desbetreffende monografieën van de Europese Farmacopee, met inbegrip van eventuele specifieke virus grenswaarden, en met de goedgekeurde specificaties (bijv. het Plasma Master Dossier), dienen te worden vrijgegeven.

8.2 De vrijgave van tussenproducten die bestemd is voor verdere interne bewerking of levering naar een andere site, en de vrijgave van eindproducten dienen te worden uitgevoerd door de bevoegde persoon en in overeenstemming met de goedgekeurde vergunning voor het in de handel brengen.

8.3. De vrijgave van tussenproducten en eindproducten uit fractioneringsprogramma's op basis van een contract met een derde land dient te worden uitgevoerd door de bevoegde persoon op basis van normen die zijn overeengekomen met de opdrachtgever en op basis van inachtneming van de EU-GMP normen van de EU inzake goede fabricagepraktijken. Het is mogelijk dat niet wordt voldaan aan de desbetreffende monografieën van de Europese Farmacopee, aangezien deze producten niet bestemd zijn voor gebruik op de Europese markt.

9. Retentie van plasmapoolmonsters

Een plasmapool kan worden gebruikt voor de fabricage van meer dan één partij en/of product. Retentiestalen en de desbetreffende registers van elke pool dienen ten minste tot één jaar na de vervaldatum van het voltooide geneesmiddel met de langst mogelijke houdbaarheidsdatum dat uit de pool is bereid, te worden bewaard.

10. Verwijdering van afval

Er dienen schriftelijke procedures te zijn voor de veilige en gedocumenteerde opslag en verwijdering van afval, wegwerpartikelen en afgekeurde producten (bijv. besmette eenheden, eenheden van besmette donors, verouderd bloed, plasma, tussenproducten of eindproducten).

Addendum

A) De lidstaten dienen de volgende richtlijnen en richtsnoeren ten uitvoer te leggen:

1. voor het verzamelen en testen van bloed en bloedbestanddelen:

Richtlijn/richtsnoeren	Titel	Toepassingsgebied
Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad	tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het verzamelen, testen, bewerken, opslaan en distributie van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG.	In artikel 2 worden kwaliteits- en veiligheidsnormen gedefinieerd inzake het verzamelen en testen van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong, ongeacht het beoogde gebruik, en inzake het bewerken, opslaan en distribueren ervan indien zij voor transfusie bestemd zijn.
Richtlijn 2004/33/EG van de Commissie	tot uitvoering van Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad met betrekking tot bepaalde technische vereisten voor bloed en bloedbestanddelen.	Hierin wordt de verstrekking bepaald van informatie aan aspirant-donors en van donors verlangde informatie (deel A en deel B, bijlage II), de toelating van donors (bijlage III), opslag, vervoer en distributie van bloed en bloedbestanddelen (bijlage IV), alsook de kwaliteits- en veiligheidseisen voor bloed en bloedbestanddelen (bijlage V).
Richtlijn 2005/61/EG van de Commissie	tot uitvoering van Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvereisten en de melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen.	Hierin worden de traceerbaarheidsvereisten voor bloedinstellingen, donors van bloed en bloedbestanddelen, en voor de definitieve bestemming van elke eenheid, ongeacht het beoogde gebruik, gedefinieerd. In de richtlijn worden de meldingsvereisten in geval van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen verder gedefinieerd.

Richtlijn 2005/62/EG van de Commissie	Tot uitvoering van Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft communautaire normen en specificaties inzake een kwaliteitssysteem voor bloedinstellingen.	Hierin wordt de implementatie van kwaliteitssysteem normen en specificaties uitgelegd, zoals bedoeld in artikel 47 van Richtlijn 2001/83/EG.
---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. voor verzameling en indiening van gegevens/informatie voor plasma voor fractionering:

Richtlijn/ richtsnoeren	Titel	Toepassingsgebied
Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad	tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.	Artikel 2 inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden gefabriceerd. Deze beslaan uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen.
Richtlijn 2003/63/EG van de Commissie	tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik; tot wijziging van de bijlage betreffende het documenteren van geneesmiddelen.	
Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie	tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het fabriceren van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik	Art. 1 inzake beginselen en richtsnoeren vastgesteld inzake goede praktijken bij het fabriceren van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik
De richtsnoeren van de EU inzake GMP	waarin een interpretatie wordt gegeven van de beginselen en richtsnoeren inzake GMP.	
EMA/CHMP/BWP /3794/03 Rev. 1, 15. nov. 2006	Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1	
EMA/CHMP/BWP /548524/2008 EMA Guideline	Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections	

B). Overige relevante documenten:

Document	Titel	Toepassingsgebied
Recommendation No. R (95)15 (Raad van Europa)	Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components	
WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Bijlage 4 bij: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Genève, Wereldgezondheidsorganisatie 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941)	WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation	Richtsnoer voor de productie, controle en regulering van human plasma voor fractionering
WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood establishments		

Voor de huidige richtsnoeren dient te worden verwezen naar de meest recente herzieningen van deze documenten.