

# Von Natur aus einzigartig

Die Besonderheit  
der Therapie  
mit Plasmaderivaten





**Plasmaproteinpräparate bieten lebensrettende Behandlungsmöglichkeiten bei wenigen, ganz speziellen, seltenen und schweren Erkrankungen. Sie werden in der Therapie von gut beschriebenen, medizinischen Krankheitsbildern als Ersatz für fehlende Blutbestandteile, zur Therapie bei Immundefekten, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (erblichem Lungenemphysem) oder Blutgerinnungsstörungen eingesetzt und sichern den Patienten nicht nur das Überleben sondern ermöglichen sogar ein weitestgehend normales Leben.**

Es ist wichtig zu verstehen, dass die Herstellung von Plasmaproteinpräparaten ein wirklich einzigartiges Unterfangen ist, bei dem unterschiedliche, jedoch von einander abhängige Wirkstoffe aus einem einzigen Ausgangsmaterial isoliert werden—ganz anders als in der traditionellen pharmazeutischen Industrie.

Besondere Herausforderungen im Hinblick auf die Sicherheit ergeben sich durch das als Ausgangsmaterial verwendete humane Plasma, ein biologischer Stoff, denn es gilt daraus sichere und qualitativ hochwertige Arzneimittel herzustellen.

Die ständige Weiterentwicklung der Therapien sowie der lange und komplexe Produktionsprozess sind weitere Herausforderungen an die Wirtschaftlichkeit der Herstellung dieser Präparate.

Weltweit sind Millionen von Patienten abhängig vom Zugang zu diesen lebenserhaltenden, von der plasmaverarbeitenden Industrie hergestellten Therapeutika. Dass diese Industrie langfristig lebensfähig bleibt, liegt in der gemeinsamen Verantwortung aller Bereiche des öffentlichen Gesundheitswesens. Aufsichtsbehörden, Gesetzgeber und Kostenträger müssen sich bewusst sein, dass ihre Entscheidungen, Forderungen und Vorschriften Folgen für einen Industriezweig haben, der manchmal in seiner Geschichte bestenfalls als unbedeutend bezeichnet wurde.

Dieses Dokument soll aufzeigen, wie wichtig es ist, für die Patienten den Zugang zur Behandlung mit Plasmaderivaten durch eine spezifische Kostenerstattungspolitik sicherzustellen und damit die Einzigartigkeit dieser Krankheitsbilder anzuerkennen.

Die grundlegende Ökonomie der Plasmapräparate-Herstellung und die einzigartigen, biologischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials—humanes Plasma—werden ebenso diskutiert wie Fortschritte in Kenntnis und Verständnis von übertragbaren Erkrankungen sowie die daraus erwachsende Notwendigkeit der Einführung neuer Tests.

Überwachung auf neu auftretende Pathogene, kontinuierlich verbesserte Techniken zur Virusinaktivierung und die fortwährende Optimierung der Fraktionierungsprozesse erfordern von Seiten der Hersteller laufende Wachsamkeit und Investitionen.

Eingehend wird der Herstellungsprozess diskutiert, insbesondere die Einführung zusätzlicher und neuer Verfahren zur Inaktivierung und Eliminierung von Erregern übertragbarer Krankheiten. Produktionsstätten wurden auf den neuesten Stand gebracht, um diese Techniken umzusetzen. Auch die Maßnahmen im Bereich der Validierung und Qualitätskontrolle wurden erheblich verbessert. Parallel zu diesen Veränderungen haben die Aufsichtsbehörden ihre Anforderungen in Bezug auf die Plasmaproteintherapie kontinuierlich ausgeweitet und verschärft und oft in der Gesetzgebung und anderen Regelwerken als eigene Kategorie klassifiziert. Abschließend werden noch die komplexen Vertriebsmethoden und Kostenerstattungsmodelle diskutiert, die oft einen Einfluss auf den Zugang der Patienten zur Therapie haben.

# Einleitung

**Unter den biologischen Arzneimitteln bilden die Plasmapräparate ein eigene Klasse, da sie nur aus einem einzigen Ausgangsmaterial, humanem Plasma, hergestellt werden.**

Obwohl viele Präparate dieser Arzneimittelgruppe schon viele Jahre auf dem Markt sind und daher als Standard-Medikation betrachtet werden könnten, wurden sie doch in den letzten Jahren in einer Reihe von innovativen Schritten, meist bedingt durch Änderungen internationaler Regularien, weitreichenden Veränderungen unterworfen. Die Verwendung eines Ausgangsmaterials biologischen Ursprungs—humanem Plasma—für die Herstellung von Plasmapräparaten ist ein Schlüsselfaktor für Innovationen, im ständigen Bemühen der Hersteller, sich den Herausforderungen durch die Entdeckung

neuer Infektionserreger zu stellen und die Therapeutika noch sicherer, hochwertiger und wirksamer zu machen. Die Industrie ist wachsam und entwickelt laufend neue Technologien und Methoden, um sicherzustellen, dass das Endprodukt, die Infusionslösung für den Patienten, sicher und wirksam ist. Diese fortwährende Wachsamkeit und Innovation erfordert substantielle Voraus-Investitionen; und damit die Industrie lebensfähig bleibt, sollte der Zugang der Patienten zur Therapie nicht politisch eingeschränkt werden.

## Die Rolle der betreffenden Therapeutika für die medizinische Behandlung

Plasmaproteinprodukte sind biologische Arzneimittel, die aus humanem Plasma extrahiert und aufgereinigt werden. Plasma ist der proteinhaltige, flüssige Anteil des Blutes, der nach Abtrennung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Thrombozyten verbleibt. Es ist das Ausgangsmaterial für lebensrettende Arzneimittel zur Behandlung von Menschen mit chronischen Störungen und genetischen Erkrankungen.

Viele Bestandteile des Plasmas können für medizinische Therapien verwendet werden, so zum Beispiel für die Behandlung von Verbrennungen, als Volumenersatz bei Operationen und als Ersatz für fehlende Blutbestandteile bei Gerinnungsstörungen (z.B. Hämophilie, von-Willebrand-Krankheit), verschiedenen Immundefekten,

neurologischen Störungen oder genetisch bedingtem Lungenemphysem (Alpha-1-Antitrypsin-Mangel).

Plasmaderivate sind rezeptpflichtig und werden in der Regel nur von Fachärzten verschrieben. Sie werden nicht zur Linderung leichter Beschwerden eingesetzt, sondern sind, im Gegenteil, sehr oft lebenserhaltend. Für die Patienten, die vom Zugang zu diesen Therapien abhängig sind, gibt es keine Alternativen und keinen Ersatz.

Behandlungskonzepte werden für die betroffenen Patienten maßgeschneidert und daher sind die eingesetzten plasmatischen Therapeutika weder beliebig austauschbar noch „Allheilmittel“.

Eine Liste der aus Plasma hergestellten Arzneimittel finden Sie in Anhang I.

## Grundlagen der Ökonomie der Plasmafraktionierung

---

Die Standard-Methode zur Herstellung plasmatischer Arzneimittel im industriellen Maßstab ist die Fraktionierung des Ausgangsplasmas. Der hoch-komplexe Fraktionierungsprozess kommt ausschließlich in der Herstellung von Plasmaderivaten zur Anwendung.

Dabei werden in aufeinanderfolgenden Schritten, durch gezielte Veränderung von Temperatur, pH und Ethanolkonzentration, die verschiedenen Proteine abgetrennt.

Unter ökonomischen Gesichtspunkten ist das Ziel der Fraktionierung die Herstellung und die Vermarktung von drei Gruppen aufgereinigter Proteine: Albumine, Blutgerinnungsfaktoren (Faktor VIII und Faktor IX) und Immunglobuline.

Wissen und Verständnis über die gegenseitige Abhängigkeit der Wirkstoffe sind die Grundlage für eine ökonomische Fraktionierung.

Der Bedarf an Immunglobulinen steigt ständig an, während die Nachfrage nach Albumin und plasmatischen Gerinnungsfaktoren gleich bleibt. Eine naheliegende Lösung für die Industrie ist hier die Entwicklung neuer Plasmaproteinpräparate, die bis zu einem gewissen Grade auch verfolgt wird.

Beispielsweise wurden in den vergangenen Jahren in bestimmten Märkten Fibrinkleber und Alpha-1-Proteinase-Inhibitor Präparate zugelassen.

Aber die Entwicklung neuer Plasmaproducte ist aufwendig und erfordert erhebliche Investitionen von Seiten der Hersteller. Beträchtliche Forschungsanstrengungen und Ressourcen müssen eingesetzt werden, um die klinische Wirksamkeit neuer

Indikationen nachzuweisen. Darüber hinaus ist auch die Entwicklung und Validierung neuer Produktionsmethoden für die empfindlichen Plasmaproteine mühsam und kostspielig. Dem gegenüber steht nicht selten eine verhältnismäßig kleine Zielgruppe an Patienten (so dass die Arzneimittel häufig als „Orphan-Drugs“ anerkannt werden), was in weiterer Folge die Rekrutierung für klinische Studien erheblich erschwert und verteuert, und somit auch die Rentabilität in Frage stellt.

Die Kosten für die laufende Aktualisierung der einzelnen Zulassungen steigen durch erhöhte regulatorische Anforderungen immer weiter an und einige Unternehmen haben sich daraufhin bereits entschieden, ihre Lizenzen auslaufen zu lassen. Dies schränkt nicht nur die Auswahl für die Patienten und Ärzte ein, sondern weckt auch Sorge um die sichere und nachhaltige Versorgung mit bestimmten unersetzlichen Arzneimitteln.

Insgesamt liegen die Produktionskosten für Plasmapräparate im Verhältnis zum Verkaufspreis im Vergleich zu traditionellen, aus Chemikalien hergestellte Arzneimitteln deutlich höher.

Wie bereits erwähnt, beginnend mit dem Ausgangsmaterial—humanem Plasma—bis hin zum Fraktionierungsprozess als Herstellungsmethode der Arzneimittel, unterscheidet sich die plasmaverarbeitende Industrie grundlegend von der traditionellen pharmazeutischen Industrie.

Diese Unterschiede rechtfertigen spezifische Kostenerstattungsmodelle und Strategien, durch die der Zugang der Patienten zu notwendigen Plasmaproteintherapien sichergestellt wird.

## Einzigartiges biologisches Material

---

### Plasmaprodukte sind eine einzigartige Gruppe von biologischen Arzneimittel:

- 1.** Der Ursprung bzw. das Ausgangsmaterial—humanes Plasma—ist im Gegensatz zu chemischen Stoffen biologisch, und das bedeutet, dass das Ausgangsmaterial in Bezug auf den Proteingehalt und die Zusammensetzung höchst variabel ist. Dieser Unterschied spiegelt sich beispielsweise auch in den Monographien des Europäischen Arzneibuchs wider, wo das Ausgangsmaterial für Plasmaprodukte ganz anders beschrieben wird als die präzise Sprache mit der die Ausgangsmaterialien für chemische Arzneimittel spezifiziert werden.

In den USA folgt die Marktzulassung von biologischen Arzneimitteln einem ganz eigenen gesetzlichen Vorgang: Biologika erhalten eine Lizenz, andere Arzneimittel dagegen eine Zulassung. Die gesetzlichen Strukturen für die Lizenzierung von Biologika gehen davon aus, dass der Prozess das Produkt definiert, d.h. die Endprüfung des Produktes reicht nicht aus, um das Fertigprodukt zu definieren. Unter beiden gesetzlichen Systemen wird eine gründliche Überprüfung der Spender, der Plasmaspenden und der Produktions-Plasmapools gefordert.

- 2.** Das breite Spektrum der (in Anhang I aufgeführten) Plasmaprodukte leitet sich aus einem gemeinsamen Ausgangsmaterial ab, dem humanem Plasma. Aus keinem anderen Ausgangsmaterial werden so verschiedene Arzneimittel in gegenseitiger Abhängigkeit gewonnen.
- 3.** Das Plasma für die Herstellung wird von ausgewählten und getesteten, qualifizierten Spendern gewonnen, die für ihre Zeit, Mühe und mit der Spende verbundenen Ausgaben entschädigt werden. Auf diese Weise

wird für zuverlässige Plasmaquellen und somit eine fortlaufende Versorgung mit den lebensrettenden Plasmaprodukten gesorgt.

- 4.** Die Verfügbarkeit von Plasma ist begrenzt, abhängig von einem engagierten Spenderkollektiv und nie unendlich. Für viele Plasmaprodukte, insbesondere Immunglobuline, gibt es keinen synthetischen Ersatz. Da das Ausgangsmaterial biologisch ist, kann sein Nachschub nicht künstlich entsprechend der Nachfrage gesteigert werden. Hyperimmunplasma (z.B. Anti-D-, Anti-HBs-, Anti-Tollwut- oder Anti-Tetanus-Immunglobulin) ist besonders schwierig aufzubringen, da spezifische Strategien für die Rekrutierung und Kontrolle der Spender sowie zusätzliche Tests erforderlich sind. Die Vorlaufzeit für eine Steigerung des Angebots ist bei diesen Therapeutika erheblich, sie kann Jahre betragen und liegt selten unter sechs Monaten. Die Gewinnung von qualitativ hochwertigem Plasma ist ein schwieriges und kostenaufwendiges Unterfangen, das in den vergangenen Jahren zu einer zunehmenden Belastung für die Industrie geworden ist. Zwischen 1996 und 2008 sind die Kosten für hochwertiges Ausgangsplasma in den USA von US\$ 70 (€ 48) auf US\$ 130 (€ 88) je Liter gestiegen. Diese Kostenzunahme ist auf die ständige Wachsamkeit, der Unternehmen bei der Gewinnung und Herstellung von Plasmaprodukten, aber auch auf die robusten regulatorischen Anforderungen zurückzuführen.



## Weltweit stark reguliert

Die Plasma- und Plasmaprodukte-Industrie ist weltweit stark reguliert. Die gesetzlichen Grundlagen und die regulatorischen Strukturen zur Überwachung unterscheiden sich in den verschiedenen Teilen der Welt, das primäre Ziel—wirksame Therapien für diejenigen bereitzustellen, die sie benötigen, und die Patienten vor Schaden zu schützen—ist jedoch überall dasselbe. In folgenden Bereichen üben die regionalen Aufsichtsbehörden auf die eine oder andere Weise Kontrolle aus:

- › Spenderauswahl
- › Gewinnung und Verarbeitung des Plasmas
- › Testung der Plasmaspenden und der Zwischenprodukte
- › Herstellung und Qualitätskontrolle
- › Virusanreicherung
- › Lagerung und Auslieferung
- › Gute Herstellungspraxis
- › Qualitätssicherung
- › Inspektionen/Audits
- › Post Marketing Surveillance

In den Anhängen sind weitere Details zu den regulatorischen Systemen in Europa und den USA zu finden.

# Freiwillige Initiativen der Industrie

Als Teil der immerwährenden Verpflichtung zur Erhaltung der Arzneimittelsicherheit hat die Industrie freiwillige Initiativen ins Leben gerufen mit dem Ziel, die Sicherheit für Plasmaprodukte weiter zu erhöhen. Diese Initiativen gehen über die regulatorischen Forderungen der Gesetzgeber hinaus. Sie umfassen Qualitätssicherungsmaßnahmen für jeden Schritt der Herstellung von Plasmaprodukten—von der Plasmagewinnung bis hin zum Endprodukt.

Zu diesen Initiativen gehören:

International Quality Plasma Program (IQPP)



Dieses Programm konzentriert sich auf die Qualitätssicherung im Zuge der Plasmagewinnung. Nationale und internationale Standards bilden den Rahmen, innerhalb dessen alle Abläufe einer unabhängigen Inspektion unterworfen werden, so dass das Programm für optimale Qualitätsbedingungen für die Plasmazentren sorgt. Die Umsetzung des Programms begann in den USA 1991, in den europäischen Plasmazentren wurde es 2000 eingeführt. Um die Qualität und Sicherheit des zur Arzneimittelherstellung verwendeten Plasmas weiter zu erhöhen, verpflichten sich die Unternehmen, die folgenden IQPP-Standards einzuhalten:

## 1. Ortsansässige Spender

Nach diesem Standard sind für ein bestimmtes Plasmazentrum nur Spender zugelassen, die ihren festen Wohnsitz innerhalb eines festgelegten Einzugsgebietes um das Spendezentrum haben. Dieser Standard sorgt für gleich bleibende und zuverlässige Spenderkollektive und Versorgung mit Qualitätsplasma.

## 2. Spenderschulung

Es ist wichtig, dass Plasmaspenden von risikoarmen Spendergruppen gewonnen werden. Der Standard erfordert, dass neue Spender an einem Schulungsprogramm und an Nachfolgeuntersuchungen bezüglich HIV/AIDS und Verhaltensweisen, die mit einem HIV/AIDS-Risiko einhergehen, teilnehmen. Durch das Schulungsprogramm werden die Spender außerdem zu einem gesunden Lebensstil angehalten. Potentielle Spender, die nach eigenen Angaben Risikoverhaltensweisen zeigen, werden von der Plasmaspende ausgeschlossen.

## 3. Ausbildung und Schulung der Mitarbeiter

Durch diesen Standard wird sichergestellt, dass die Mitarbeiter der Einrichtung über fundiertes Wissen und Erfahrung verfügen und entsprechend der mit ihrer Tätigkeit verbundenen Verantwortung ausgebildet sind. Der Standard fordert ein eingehendes Trainingsprogramm zu Beginn der Tätigkeit sowie eine fortlaufende Weiterbildung.

Diese Ausbildung gewährleistet, dass die Mitarbeiter des Zentrums mit den aktuellen regulatorischen Vorschriften ebenso vertraut sind wie mit den neuesten innovativen Verfahren.



#### 4. Professionalität der Einrichtungen zur Plasmagewinnung

Alle medizinischen Einrichtungen müssen zwingend einen hohen Grad an Professionalität und Qualität in Bezug auf Sauberkeit, Sicherheit und Erscheinungsbild aufweisen. Dieser Standard sorgt dafür, dass IQPP-zertifizierte Zentren einen entsprechenden Grad an Professionalität und Qualität aufrecht erhalten.

#### 5. Qualitätssicherung

IQPP-zertifizierte Plasmazentren erfüllen die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practices, GMP). Der Standard ist eine Weiterentwicklung dieser Anforderungen und richtet sich insbesondere auf die Aspekte Beschwerdebearbeitung und Chargenfreigabeverfahren.

Laut IQPP muss ein Mitarbeiter benannt werden, der verantwortlich für die Untersuchung von Kunden- und Spenderbeschwerden ist, und diese Beschwerden müssen so schnell wie möglich behandelt und geklärt werden.

Chargenfreigabeverfahren müssen ebenfalls den GMP-Regeln entsprechen. IQPP-zertifizierte Plasmazentren müssen über ein System verfügen, mit dem Plasmalieferungen je nach Bedarf freigegeben oder aber gesperrt werden können.

#### 6. Qualifizierte Spender

Potentielle Spender müssen sich zweimal (zu verschiedenen Zeitpunkten) einer medizinischen Untersuchungen und Testung auf HIV, HBV und HCV unterziehen. Nur bei zufriedenstellendem Untersuchungsergebnis und negativen Testergebnissen wird der Betreffende ein Qualifizierter Spender. Wenn sich ein Spender nicht innerhalb von sechs Monaten erneut vorstellt, verliert er seinen Status als Qualifizierter Spender und muss sich erneut qualifizieren.

Dieser Standard bedeutet, dass Plasma eines Einmalspenders (selbst wenn alle Testergebnisse negativ sind) nicht für die weitere Herstellung verwendet werden kann. Der Standard fördert Dauer-Spender und eliminiert das Risiko, dass Personen zur Spende zugelassen werden, denen es vor allem um die Bluttestung ging.

#### 7. Nutzung des Nationalen Spenderausschlussregisters\*

In den USA muss jeder auf HIV, HBV oder HCV positiv Getestete in eine nationale Datenbank (National Donor Deferral Registry, NDDR) aufgenommen werden, die alle IQPP-zertifizierten US-amerikanischen Zentren nutzen. Alle Erstspender werden mit dem NDDR abgeglichen und Personen, die bereits wegen positiver Testergebnisse in irgendeiner teilnehmenden Einrichtung abgelehnt wurden, können anhand der computergestützten Datenbank rasch identifiziert und ausgeschlossen werden. Dieser Standard sorgt dafür, dass ein wegen reaktiver Tests abgelehnter Spender nicht in anderen Einrichtungen spenden kann.

\*Das NDDR gibt es nur in den Vereinigten Staaten.

#### 8. Virusmarker

Es ist wichtig, dass Plasmaspenden von einer risikoarmen Spenderpopulation gewonnen werden. Das ist Gegenstand dieses Standards. Jedes Zentrum ist verpflichtet zu melden, wie häufig Virusmarker für HIV, HBV und HCV im Spenderkollektiv vorkommen. Die Angaben des Zentrums werden dann mit dem Industrie-Durchschnitt verglichen.

Bei der Festlegung von Warn-Grenzwerten wird die Anzahl jährlicher Spenden berücksichtigt. Wenn ein Zentrum den Grenzwert für eines dieser Viren oder für die Viren insgesamt überschreitet, werden in diesem Zentrum Korrekturmaßnahmen umgesetzt, bis die Häufigkeiten wieder im Standardbereich liegen.



# Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership (QSEAL)

(Herausragende Qualitäts-Standards, Qualitäts-Sicherung und Führungsqualitäten)

Im Jahr 2000 rief die PPTA ein Zertifizierungsprogramm ins Leben, das allen Plasma-Fraktionierbetrieben offensteht. Ziel dieses neuen Programms ist die weitere Verbesserung von Qualität und Sicherheit therapeutischer Plasmapräparate durch Sicherstellung der einheitlichen Anwendung weltweiter Industriestandards.



2001 begann die PPTA, QSEAL-Zertifikate an die Hersteller von Plasmapräparaten zu vergeben. Die QSEAL-Zertifizierung basiert auf einer unabhängigen Evaluierung und bestätigt die Einhaltung der freiwilligen Industriestandards. Die QSEAL-

Standards gehen über die bestehenden gesetzlichen Vorschriften hinaus und unterstreichen das Engagement einer Industrie, die ihre Verpflichtungen ernstnimmt.

Für die QSEAL-Zertifizierung muss jede der Anlagen eines Unternehmens die Inspektion durch einen unabhängigen Prüfer bestehen. Wenn alle Inspektionen abgeschlossen sind und jede einzelne Anlage bestanden hat, wird dem Gesamtunternehmen das QSEAL-Zertifikat verliehen. Alle zwei Jahre muss eine Re-Zertifizierung erfolgen.

Diese Maßnahmen erforderten umfangreiche Verwaltungsarbeit, Validierung und schließlich Änderungen der Zulassungen, die zum Kostenanstieg der aus Plasma gewonnenen Arzneimittel beitrugen. Die Gesundheitsbehörden verlangen zwar nicht offiziell die Einhaltung der zusätzlichen Industriestandards, profitieren aber von diesen Initiativen und erwarten, dass sie bei jeder Einreichung an die Aufsichtsbehörden berücksichtigt sind.

## 60 Tage Sperrlagerung

Dieser Standard fordert, dass Plasma nach der Gewinnung mindestens 60 Tage in einem Sperrlager verbleiben muss. So können Plasmaeinheiten aussortiert werden, über die im Nachhinein Informationen erhalten werden, die—wären sie zum Zeitpunkt der Spende bekannt gewesen—den Spender disqualifiziert hätten. Dabei kann es sich um verschiedenste Informationen—vom Zugeben riskanter Verhaltensweisen über das Reaktivwerden auf HIV, HBV oder HCV bis hin zum Bekanntwerden unrichtiger Angaben zu Auslandsreisen—handeln.



### NAT-Tests

Durch Untersuchung mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie (NAT) können Plasmaspenden, die reaktiv auf HIV, HBV oder HCV sind, viel früher im Verlauf einer Infektion entdeckt werden als durch konventionelle serologische Untersuchungsverfahren. Dadurch kann das diagnostische Fenster eingengt werden. Die Unternehmen können frei entscheiden, ob sie die NAT für einzelne Spenden, Mini-Pools oder an Fraktionierungspools anwenden wollen.

### Parvovirus B19

Es ist sichergestellt, dass für Produktions-Pools aus NAT-getestetem Plasma, noch vor den Virus-Inaktivierungs- bzw. Virusabreicherungsschritten im Zuge des Herstellungsprozesses, ein Wert von 105 IU Parvovirus-B19-DNS/ml nicht überschritten wird.

### Standard für Zwischenprodukte

Zwischen dem Lieferanten und dem Käufer von Zwischenprodukten müssen durch eine Vertragskette Qualitätsanforderungen spezifiziert werden, die durch anfängliche und in der Folge regelmäßige Qualitätskontrollen (z.B. Audits) zu überprüfen sind.

### Qualifizierte Spender

Potentielle Spender müssen sich zweimal (zu verschiedenen Zeitpunkten) einer medizinischen Untersuchungen und Testung auf HIV, HBV und HCV unterziehen. Nur bei zufriedenstellendem Untersuchungsergebnis und negativen Testergebnissen wird der Betreffende ein Qualifizierter Spender. Wenn sich ein Spender nicht innerhalb von sechs Monaten erneut vorstellt, verliert er seinen Status als Qualifizierter Spender und muss sich erneut qualifizieren. Dieser Standard bedeutet, dass Plasma von einem Einmalspender (selbst wenn alle Testergebnisse negativ sind) nicht für die weitere Herstellung verwendet werden darf. Der Standard führt zu engagierten Spendern und eliminiert das Risiko, dass Personen zur Spende zugelassen werden, denen es vor allem um die Bluttestung ging.

### Virusmarker

Es ist wichtig, dass Plasmaspenden von einer risikoarmen Spenderpopulation gewonnen werden. Das ist Gegenstand dieses Standards. Jedes Zentrum ist verpflichtet zu melden, wie häufig Virusmarker für HIV, HBV und HCV im Spenderkollektiv vorkommen. Die Angaben des Zentrums werden dann mit dem Industrie-Durchschnitt verglichen. Bei der Festlegung von Warn-Grenzwerten wird die Anzahl jährlicher Spenden berücksichtigt. Wenn ein Zentrum den Grenzwert für eines dieser Viren oder für die Viren insgesamt überschreitet, werden in diesem Zentrum Korrekturmaßnahmen umgesetzt, bis die Häufigkeiten wieder im Standardbereich liegen.



# Schlussbemerkungen

Die Hersteller von Plasmapräparaten versorgen Menschen, die an lebensbedrohlichen Erkrankungen und Störungen leiden, mit Arzneimitteln von hohem Wert und hoher Wirksamkeit. Wie dieses Dokument zeigt, ist die Plasmapräparate-Industrie einzigartig und hochkomplex vom Ausgangsmaterial bis zu den fertigen, vom Patienten infundierten Therapeutika—sozusagen von Vene zu Vene. Es gibt keine andere Industrie in der Welt, die etwas Vergleichbares für eine empfindliche Patientengruppe zur Verfügung stellt, deren Leben oft vom Zugang zu diesen Plasmapräparaten abhängt. Dieser Besonderheiten sollten sich die politischen Entscheidungsträger bewusst sein, wenn sie politische Regeln aufstellen und in Kraft setzen, die Folgen für den Zugang der Patienten zu Plasmapräparaten haben.

Das regulatorische Umfeld hat sich im Verlauf der letzten zwanzig Jahre radikal verändert. Einige Änderungen sind direkte Folge europäischer Verordnungen und Richtlinien, die spezifisch für die aus Plasma gewonnenen Arzneimittel gelten und sich ständig ändern. Darüber hinaus hat auch

die US-Aufsichtsbehörde, die Food & Drug Administration (FDA), Bestimmungen zum gesamten Spektrum der Sicherheit und Qualität von der Gewinnung bis zur Herstellung erlassen. Im Allgemeinen akzeptiert und unterstützt die Industrie diese Veränderungen und hat sogar eng mit den Aufsichtsbehörden zusammengearbeitet, um die notwendigen Änderungen umzusetzen und die Qualität und Sicherheit ihrer Therapeutika zu verbessern. Zusätzliche Veränderungen resultierten aus den freiwilligen Initiativen der Industrie zur weiteren Verbesserung der Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität plasmatischer Arzneimittel und zur Erfüllung der Patientenbedürfnisse.

Die komplexen ökonomischen Bedingungen für die Plasmaprotein-Industrie und die einzigartige biologische Natur der Arzneimittel erfordern kontinuierliche Innovationen, um stets optimale Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten. Bei der Kostenerstattung sollten die tatsächlichen Kosten für die Herstellung sicherer und wirksamer Arzneimittel berücksichtigt werden.

# ANHÄNGE: Plasmaproteinpräparate



## Albumin

Eines der ersten klinisch eingesetzten Humanproteine war Albumin, das als stabiler Plasmaersatz menschlichen Ursprungs im Zweiten Weltkrieg entwickelt wurde. Heute wird Albumin in großem Ausmaß zur Behandlung von Schock, Verbrennungen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) und bei der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie verwendet. Informationen zur Anwendung von Albumin und die aktuellen klinischen Informationen zur Flüssigkeitssubstitution und Reanimation sind auf speziellen Webseiten zu finden—Näheres unter [www.fluidtherapy.net](http://www.fluidtherapy.net) und [www.albumin-ppta.com](http://www.albumin-ppta.com).

## Gerinnungsfaktoren

Die wichtigsten Plasmapräparate zur Verstärkung der Blutgerinnung bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Blutungsneigungen sind die Faktoren II, VII, VIII, IX und X sowie der von-Willebrand-Faktor (vWF). Andere Therapeutika wie Antithrombin oder Protein C hemmen die Blutgerinnung und kontrollieren den natürlichen Gerinnungsvorgang. Gerinnungsfaktoren werden auch bei der Herstellung von Fibrinklebern verwendet, die bei Operationen zur Unterstützung von Blutgerinnung und Wundverschluss eingesetzt werden.

## Immunglobuline

Unter bestimmten Umständen produziert der Körper nicht genügend Antikörper (Immunglobuline), um sich vor einer Infektion schützen zu können. Das kann daran liegen, dass der betroffene Patient an einer angeborenen Krankheit leidet oder dass die Antikörperproduktion durch eine andere Erkrankung, z.B. eine Leukämie, gestört ist. In diesen Fällen wird ein breites Spektrum gereinigter Antikörper von Blut- oder Plasmaspendern benötigt.

Bei Autoimmunerkrankungen können die Betroffenen schädliche Antikörper entwickeln, die körpereigenes Gewebe angreifen. Eine dieser Erkrankungen ist das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), bei dem die elektrische Isolierung der Nervenzellen durch Autoantikörper zerstört wird und es zu potenziell lebensbedrohlichen Lähmungen kommen kann. Durch Immunglobuline lässt sich der Ablauf dieser Autoimmunreaktion beeinflussen und das Fortschreiten der Krankheit aufhalten.

Die genannten Immunglobuline werden von einer relativ geringen Anzahl Patienten langfristig benötigt, um gesund zu bleiben. Eine Reihe von ganz spezifischen

Antikörpern (Hyperimmunglobuline) wird dagegen von wesentlich mehr Menschen kurzfristig benötigt, um die Entwicklung einer Erkrankung unter bestimmten Bedingungen aufzuhalten.

## Alpha-1-Proteinase-Inhibitor

Der Alpha-1-Proteinase-Inhibitor ist ein in den Körpergeweben enthaltenes Protein, das verhindert, dass die Gewebe durch die körpereigenen Enzyme abgebaut werden. Bei einem erblichen Mangel (Alpha-1-Antitrypsin-Mangel) kommt es zu Schäden in Lunge (Emphysem) und Leber, die durch Zufuhr des Proteins verhindert werden können.

## Fibrinkleber

Ein Plasmapräparat, das in der Chirurgie als Klebstoff zur Blutstillung eingesetzt wird. Der Hauptbestandteil des Fibrinklebers ist Fibrinogen, ein Protein, das, wenn es mit Thrombin (einem anderen gerinnungsfördernden Protein) zusammengebracht wird, die Bildung eines Blutgerinnsels bewirkt. Im Verlauf der Gerinnungskaskade wird das Zymogen Prothrombin zur Serinprotease Thrombin aktiviert, die für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin verantwortlich ist. Fibrinmoleküle werden dann durch Faktor XIII quervernetzt, so dass sich ein Gerinnsel bildet.

## Gefrorenes Frischplasma, SD-behandelt

Wenn für Patienten eine Behandlung mit gefrorenem Frischplasma (FFP) indiziert ist, so ermöglicht es biopharmazeutisches, mittels SD-Verfahren virusinaktiviertes Plasma Patienten mit demselben Sicherheitsprofil hinsichtlich Pathogenen zu behandeln, wie dies auch mit anderen Plasmaderivaten der Fall ist. Dabei werden gleichzeitig Nebenwirkungen vermindert, die bei Infusionen von gefrorenem Frischplasma auftreten können. Ärzte können gezielter behandeln, da sie durch den standardisierten Gehalt an Gerinnungsfaktoren in biopharmazeutischem Plasma die genau indizierte Menge infundieren können.

Die hier vorgestellten Therapien stellen die größten Gruppen der Plasmaderivate dar. Insgesamt gibt es mehr als 30 verschiedene Therapien.

## ANHANG I—Vorschriften in den USA

Gesetzliche Grundlagen für die Kontrolle biologischer Produkte in den USA (vom US-amerikanischen Kongress erlassene Gesetze)

- › Federal Food, Drug and Cosmetic Act [Bundesgesetz über Lebensmittel, Arzneistoffe und Kosmetika]
- › Public Health Service Act [Gesetz über den öffentlichen Gesundheitsdienst]

Aufsichtsrechtliche Grundlagen für die Kontrolle biologischer Produkte in den USA (von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bekannt gegebene Verordnungen—diese haben die gleiche Wirkung wie ein Gesetz). Sie werden im Bundesregister bekannt gegeben und in Titel 21 des Code of Federal Regulations [Sammlung der US-amerikanischen Bundesgesetze] (21 CFR) jährlich aktualisiert veröffentlicht.

- › Prüfartzeimittel/-produkte
  - 21 CFR 50—Schutz menschlicher Versuchspersonen
  - 21 CFR 56—Institutional Review Boards [institutseigene Gremien zur Prüfung von Studien]
  - 21 CFR 58—Good Laboratory Practices [Gute Laborpraktiken]
  - 21 CFR 312—Prüfartzeimittel, Import/Export, externe Daten
  - 21 CFR 314—angemessene und gut kontrollierte Studien, externe Daten
- › Registrierung der Einrichtung und Eintragung der Produkte
  - 21 CFR 207—Arzneimittel (einschließlich Plasmapräparate)
  - 21 CFR 607—Blut und Blutbestandteile
- › Lizenzierung von Biologika
  - 21 CFR 600–601
- › Standards für biologische Produkte
  - 21 CFR 610, 630, 640–680
- › Current Good Manufacturing Practices (cGMP) [Gute Herstellungspraktiken nach dem aktuellen Stand]
  - 21 CFR 210–211—Arzneimittel
  - 21 CFR 606—Blut und Blutbestandteile (die cGMP finden ebenfalls Anwendung)

**Leitlinien**—entsprechend den Good Guidance Practices (21 CFR 10.115) entwickelte Empfehlungen und aktuelle Auffassung der FDA zur Einhaltung der gültigen Gesetze und Vorschriften—nicht bindend für die FDA und die den Vorschriften unterworfenen Industrie. Eine vollständige Aufstellung der maßgeblichen Leitlinien findet sich unter <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

**Blut-Memoranden**—Empfehlungen der FDA an Blut verarbeitende Einrichtungen vor der Zeit der Good Guidance Practices. Diese Empfehlungen wurden seit 1997 nicht mehr neu herausgegeben, viele von ihnen gelten aber nach wie vor. Eine Aufstellung der maßgeblichen Blut-Memoranden findet sich unter <http://www.fda.gov/cber/memo.htm>.

**Manual of Regulatory Standard Operating Procedures and Policies des FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**—Handlungsanweisungen für Mitarbeiter zu administrativen und regulatorischen Abläufen. Die „Standard Operating Procedures and Policies“ können unter <http://www.fda.gov/cber/regsopp/regsopp.htm> abgerufen werden.

**Compliance Program Guidance Manuals [Leitlinien-Handbuch zum Compliance-Programm der FDA]**—Anleitungen für Prüfer der FDA über Inspektionspraktiken und Compliance-Trigger. Informationsmaterial über Inspektionen und Compliance finden sich unter <http://www.fda.gov/ora> und <http://www.fda.gov/cber/cpg/cpg.htm>.

Allgemeine Informationsquelle: Abteilung Manufacturers Assistance and Technical Training des Office of Communication, Training and Manufacturers' Assistance, CBER. Email: [matt@cber.fda.gov](mailto:matt@cber.fda.gov)



## ANHANG II—Europäische Vorschriften

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates der Gemeinschaft zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

- › Leitlinie zur Plasma-Stammdokumentation (Plasma Master File, PMF) und Impfantigen-Stammdokumentation (Vaccine Antigen Master File, VAMF), „zweiter Schritt“.

Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlamentes 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.

- › Technische Anhänge zu Richtlinie 2002/98/EG

Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung am Menschen bestimmte Prüfpräparate

- › Anhang 14 Herstellung von Produkten, die aus menschlichem Blut oder menschlichem Plasma gewonnen werden

### LEITLINIEN DES CHMP (CPMP) DER EMA

CPMP Note for guidance on plasma-derived medicinal products [Leitlinie zu aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln] (CPMP/BWP/269/95 rev.3)

CPMP Guideline on requirements for Plasma Master File (PMF) certification [Leitlinie zu den Anforderungen für die Zertifizierung der Plasma-Stammdokumentation] (CPMP/BWP/4663/03)

CHMP Guideline on scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) [Leitlinie zu den Anforderungen an die wissenschaftlichen Daten für die Plasma-Stammdokumentation] (EMA/CHMP/BWP/3794/03 rev.1)

CHMP Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections for inclusion in the Guideline on the scientific data requirements for Plasma Master File (EMA/CPMP/BWP/3794/03) [Leitlinie zu den epidemiologischen Daten über die über das Blut übertragbaren Infektionen, die in die Leitlinie zu den Anforderungen an die wissenschaftlichen Daten für die Plasma-Stammdokumentation (EMA/CPMP/BWP/3794/03) aufzunehmen sind] (EMA/CPMP/BWP/125/04)

CPMP Position statement non-remunerated and remunerated donors: safety and supply of plasma-derived medicinal products [Positionspapier zu entschädigten und nicht entschädigten Spendern: Sicherheit und Angebot aus Plasma gewonnener Arzneimittel] (EMA/CPMP/BWP/1818/02/Final)

CPMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob Disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products [Positionspapier zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und aus Plasma oder Urin gewonnenen Arzneimitteln] (EMA/CPMP/BWP/2879/02)

- › Produktspezifische Kern-Fachinformationen (Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels) für Plasmaproteinpräparate
- › Produktspezifische Leitlinien zur klinischen Prüfung von Plasmaproteinpräparaten

Europarat, Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln:

Empfehlung R(95)15: Leitfaden für die Zubereitung, Anwendung und Qualitätssicherung von Blutbestandteilen

### EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH

Monographie 07/2008:0853 Humanplasma zur Fraktionierung

Produktspezifische Monographien zu Plasmaproteinpräparaten





### **PPTA in Nordamerika**

147 Old Solomons Island Road  
Suite 100  
Annapolis, MD 21401  
USA  
Tel.: +1-202-789-3100  
Fax: +1-410-263-2298

### **PPTA in Europa**

Boulevard Brand Whitlock 114/5  
1200 Brüssel  
Belgien  
Tel.: +32-2-705-5811  
Fax: +32-2-705-5820

### **PPTA in Japan**

Yebisu Garden Place Tower 18F  
4-20-3 Ebisu, Shibuya-ku  
Tokyo, 150-6018  
Japan  
Tel.: +81.3.5789.5925  
Fax: +81.3.5789.5757

[www.pptaglobal.org](http://www.pptaglobal.org)

### **PHARMIG**

Verband der pharmazeutischen Industrie  
Österreichs  
Garnisongasse 4/1/6  
A-1090 Wien  
Tel.: (+43/1) 40 60 290  
Fax: (+43/1) 40 60 290 - 9  
E-Mail: [office@pharmig.at](mailto:office@pharmig.at)

[www.pharmig.at](http://www.pharmig.at)