

Zell- und Gentherapie

Wie transferiert man Prozesse sicher und effektiv?

Dipl.-Ing. Kati Kebbel

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig

Weltweit werden kontinuierlich neue Zell- und Gentherapiepräparate, sogenannte Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), zur Therapie von Autoimmun- oder Krebserkrankungen entwickelt und im Rahmen von klinischen Studien geprüft. Doch wie wird sichergestellt, dass Prozesse an verschiedenen Herstellungsstandorten gleich durchgeführt werden und somit zum identischen Produkt führen? Welche Rolle spielen Mitarbeiterqualifizierung, Rohstoffauswahl, Validierungen, Dokumentation und vor allem der Projektpartner selbst?

Dieser Herausforderung stellt sich seit mittlerweile 18 Jahren erfolgreich das Team der Abteilung GMP Zell- und Gentherapie am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (Fraunhofer IZI) in Leipzig. Dort werden in 2 spezifisch für ATMPs ausgestatteten Reinraumanlagen verschiedenste ATMPs für klinische Studien am Menschen im Auftrag von Projektpartnern aus der Pharmaindustrie, Biotechnologieunternehmen und akademischen Einrichtungen hergestellt. Der Transfer von komplexen Prozessen stellt dabei einen wesentlichen Schritt dar und bildet die Basis für die Durchführung globaler klinischer Studien.

Einleitung

Als Alternative zu Standardtherapien für bestimmte Krebs- und Autoimmunerkrankungen nehmen mittlerweile Arzneimittel auf Basis patientenspezifischer Zellen, sogenannte autologe Arzneimittel, die in GMP-Reinräumen individuell und in meist manuellen oder semi-manuellen hochkomplexen Prozessen hergestellt werden, einen immer höheren Stellenwert ein. Der Transfer dieser Herstellungsprozesse zu verschiedenen Standorten und die dortige Etablierung für die globale Bereitstellung solch neuartiger Therapien (*Advanced Therapy Medicinal Products*) erfordert die Einhaltung hoher Qualitätsstandards.

Für das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (Fraun-

hofer IZI) in Leipzig als auf klinische Prüfpräparate (Abb. 1) spezialisierte *Contract Development and Manufacturing Organisation* und *Multi-Product Manufacturing Site*, ist die Etablierung jedes neuen Herstellungsprozesses eine besondere und anspruchsvolle Aufgabe.

Prozesstransferaktivitäten im Überblick

Der Transfer von Herstellungsprozessen großer Pharmaunternehmen zum und die Etablierung am Fraunhofer IZI startet mit einer ausgeklügelten Projektplanung, die zwischen dem Auftraggeber (*Process Transfering Site*) und dem Fraunhofer IZI (*Process Receiving Site*) abgestimmt wird. Wie Zahnräder greifen dabei

die umfangreichen Aktivitäten ineinander, um den *Clinical Readiness*-Status nach etwa 12–14 Monaten zu erreichen (Abb. 2).

Voraussetzung für den Prozesstransfer

In einem initialen *Gap Assessment* wird zunächst geprüft, ob alle Voraussetzungen für die Herstellung des neuen ATMP am Fraunhofer IZI gegeben sind. Da jeder Herstellungsprozess für neuartige Arzneimittel sehr individuell ist und viele verschiedene (teil)automatisierte Zellprozessierungs- und Waschsyste-me auf dem Markt verfügbar sind (z. B. CliniMACS Prodigy® von Miltenyi Biotec, Sepax™ C-Pro von Cytiva, Cocoon® von Lonza) werden die prozessspezifischen Geräte für die Herstellung neuer Produkte in enger Abstimmung mit dem Auftraggeber jeweils neu beschafft, während Standardgeräte wie CO₂-Brutschränke, Sicherheitswerkbänke, Zentrifugen, Schlauchschweißgeräte und Kryolagertanks standardgemäß in den Reinräumen des Fraunhofer IZI installiert, qualifiziert und betriebsbereit vorhanden sind. Gleiches gilt für die komplexen Analysengeräte der Qualitätskontrolle, die i. d. R. spezifisch für ein Projekt bzw. einen Auftraggeber etabliert werden. Dies ist von Bedeutung, um vergleichbare Produktqualitäten („*Comparability*“) zwischen verschiedenen Standorten sicherzustellen. Auch im Bereich der Analytik gibt es eine Vielfalt an hochmodernen und stetig weiterentwickelten Geräten, welche für die in der Zelltherapie bedeutenden Analysen zur Untersuchung der Sicherheit,



Abbildung 1: Bearbeitung von autologen Zellprodukten (Quelle aller Abbildungen: Fraunhofer IZI).

Wirksamkeit, Identität/Zusammensetzung und Reinheit der Zellpräparate eingesetzt werden (z. B. Durchflusszytometer CytoFLEX von Beckman Coulter, Accellix Instrument von Accellix, FACSLyric™ von BD, NucleoCounter® NC200™ von Chemometec, Vi-Cell Blu von Beckman Coulter).

Neben dem Gerätebedarf wird im Rahmen des *Gap Assessments* geprüft, ob die notwendigen Rohstoffe verfügbar sind. Dies ist insbesondere bei internationalen Prozesstransfers relevant, da der Auftraggeber im Ur-

sprungsland u. U. Rohstoffe nutzt, die in Europa nicht zugelassen oder generell nicht verfügbar sind. Bei der Herstellung von ATMPs kommen vor allem Zellkulturmedien, Wachstumsfaktoren, Zytokine, Enzyme, ggf. Antibiotika, virusbasierte oder virusfreie Vektorsysteme und Zusätze humanen Ursprungs wie humanes Serum Albumin (HSA) und humanes AB-Serum zum Einsatz. Für die Verwendung von Rohstoffen biologischen Ursprungs sind die generellen Hinweise und Qualitätsanforderungen des Kapitels 5.2.12. des Euro-

päischem Arzneibuchs [1] zu berücksichtigen. Da viele ATMPs nach der Formulierung kryokonserviert werden, um eine längere Haltbarkeit und somit flexiblere Anwendung beim Patienten zu ermöglichen, wird häufig ein DMSO-haltiges Einfriermedium genutzt. Bevorzugt sind dabei Ausgangsstoffe in Arzneimittelqualität zu verwenden oder Ausgangsstoffe, die unter GMP-Bedingungen oder GMP-ähnlichen Bedingungen nach standardisierten und kontrollierten Abläufen hergestellt wurden. Mit der stetigen Zunahme von Zell- und Gentherapieprodukten in klinischen Studien und mit den ersten Produktzulassungen durch die Europäische Kommission ist die Beschaffung der Rohstoffe zunehmend schwieriger geworden. Aufgrund der Vielzahl der mittlerweile etablierten Herstellungsprozesse konkurrieren Zell- und Gentherapiehersteller um identische Rohstoffe. Dies stellt ein grundsätzliches Risiko für potenzielle Versorgungsengpässe dar und muss im Rahmen der Planungen berücksichtigt werden.

Die Nutzung identischer Rohstoffe für die Herstellung eines Arzneimittelkandidaten an verschiedenen Standorten ist eine wesentliche Voraussetzung für die Sicherstellung der Produktgleichheit. Kann dies z. B. aus regulatorischen Gründen nicht sichergestellt werden, sollten Alternativmaterialien evaluiert werden.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

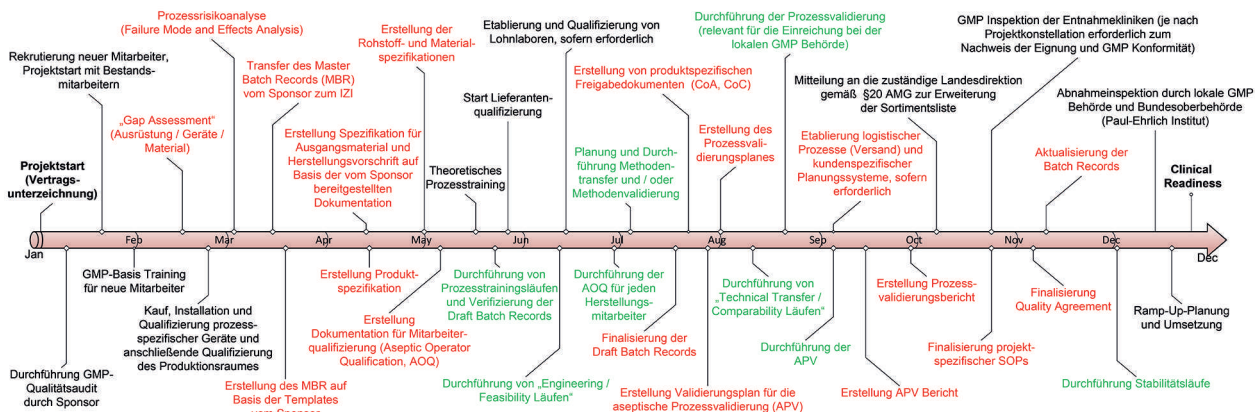


Abbildung 2: Projektplanung im Überblick.

Handelt es sich dabei um kritische Materialien wie z. B. Zellkulturmedien oder Zusätze, die direkt oder indirekt die Sicherheit, Wirksamkeit, Reinheit und Identität des Zellproduktes beeinflussen könnten, muss die Eignung dieser Alternativmaterialien in *Comparability Studies* überprüft werden. Alternativmaterialien sind auch sinnvoll, um kurzfristige Lieferengpässe zu kompensieren („Dual Sourcing“). Sie sollten dann im *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) als Bestandteil der regulatorisch notwendigen Antragsunterlagen für die Genehmigung einer klinischen Studie berücksichtigt werden. Wesentlicher Schwerpunkt ist zudem die Bereitstellung der patientenspezifischen Zellen. Sofern mit dem Auftraggeber vereinbart wurde, dass die Entnahme des Patientenmaterials vollends unter Verantwortung des Fraunhofer IZI durchgeführt werden soll, ist die Entnahmeklinik entsprechend gemäß den GMP-Grundsätzen vom Fraunhofer IZI zu qualifizieren. Bei Entnahmeeinrichtungen außerhalb der EU/EWR ist außerdem eine Importerlaubnis für das Patientenmaterial nach § 72 Arzneimittelgesetz (AMG) [2] mit entsprechendem Zertifikat nach § 72a AMG zu beantragen.

Mit der Auswahl und Beschaffung der *Geräte* beginnt die essenzielle Qualifizierungsphase der Prozessgeräte (Designqualifizierung, DQ). Wenn alle prozessspezifischen Geräte beschafft und in die GMP-Reinraumanlage überführt worden sind, wird die Installations- und Funktionsqualifizierung (IQ/OQ) und ggf. die Leistungsqualifizierung (PQ) jedes einzelnen Gerätes durchgeführt. Alle Aktivitäten zum Nachweis der Geräteeignung sind gründlich zu dokumentieren. Abschließend wird der entsprechende Produktionsraum mit seiner finalen Gerätekonfiguration qualifiziert. Dabei wird eine Strömungsvisualisierung durchgeführt und der Raum hinsichtlich mikrobiologischer und partikulärer Belastung während und nach der Simulation von Prozessschritten überprüft.

Die Beschaffung und Qualifizierung der Qualitätskontrollgeräte erfolgt in gleicher Weise, wobei die Geräte für die Endproduktfreigabe in einem vom Reinraum unabhängigen, kontrollierten Laborbereich installiert werden.

Neben der Ausrüstung und den Rohstoffen ist der eigentliche Herstellungsprozess der Schwerpunkt des Prozesstransfers von der *Process Transferring Site* zur *Process Receiving Site*. Dafür wird die i. d. R. englischsprachige prozessspezifische *Dokumentation*, der *Master Batch Record*, der den Herstellungsprozess und die Qualitätskontrollen beschreibt und alle Protokolle zur Dokumentation umfasst, sowie Produktspezifikation, Herstellungsvorschrift, Verpackungsanweisung und ggf. Validierungsdokumentation vom Auftraggeber an das Fraunhofer IZI übergeben. Auf Basis dessen erfolgt die Prozessevaluation. Dabei wird der komplette Herstellungsprozess mit den notwendigen Rohstoffen, Geräten und Qualitätskontrollen in Form einer umfassenden Prozessrisikoanalyse nach einer 6-M-Modell¹⁾-kombinierten FMEA²⁾ auf potenziell kritische Faktoren hin überprüft und es werden Maßnahmen zur Risikoreduktion definiert.

Der Auftraggeber stellt einen Master-Transferplan bereit, in dem die im Rahmen des Prozesstransfers durchzuführenden Aktivitäten sowie die zu transferierenden Dokumente definiert werden. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die Einbindung der Dokumentation des Auftraggebers in das GMP-zertifizierte Qualitätssicherungssystem (QS-System) des Fraunhofer IZI dar. Anlagenspezifische- und regulatorische Unterschiede müssen dabei berücksichtigt und in Einklang gebracht werden. Eine engmaschige Nachverfolgung von Aktivitäten in einem übergeordneten Projektplan ist vor

allem für den Dokumententransfer essenziell. Nachdem die prozessspezifische Dokumentation in das QS-System des Fraunhofer IZI integriert und der eigene an die Infrastruktur des Fraunhofer IZI angepasste *Batch Record* erstellt ist, erfolgen die Prüfung und finale Freigabe der Dokumentation durch den Auftraggeber.

Neben den Aspekten „Geräte/Ausrüstung“, „Rohstoffe/Materialien“ und „Dokumentation“ ist die *Mitarbeiterqualifizierung* (Abb. 3) ein weiterer Kernpunkt des Prozesstransfers. Die Mitarbeiterqualifizierung umfasst neben dem GMP-Basiswissen vor allem die prozessspezifischen Aktivitäten, die in der Herstellung von autologen ATMPs meist manuell durchgeführt werden: Pipettieren von Zellsuspensionen und Rohstoffen, Verbinden und Trennen von Schläuchen durch Schweißen und Luer-Lockverbindungen, Installation komplexer Kitsysteme in die entsprechenden Geräte, Bedienung verschiedenster Geräte und Troubleshooting. Die Qualifizierung neuer Mitarbeiter umfasst mehrere Stufen und dauert je nach Komplexität des Herstellungsprozesses ca. 4 Monate:

- Training auf das Qualitätssicherungssystem des Fraunhofer IZI (inkl. GMP-Basiswissen)
- praktisches Training „Hygienisches Verhalten“ für die Freigabe zur Durchführung von Tätigkeiten im Reinraum (Desinfektion der Hände, Einschleusen in den Reinraum inkl. Anforderungen an das GMP-konforme An- und Umkleiden, Einschleusen und Desinfektion von Materialien)
- Durchführung der aseptischen Operatorqualifizierung (Aseptic Operator Qualification, AOQ) in Form der *Aseptic Process Simulation*, womit die Fähigkeit zum sterilen Arbeiten überprüft wird
- Durchführung von Prozesstrainings mit authentischem Material (z. B. Material von gesunden Spendern oder Surrogate-Material) zur Verifizierung der Prozesskenntnisse

¹⁾ Methode, Material, Mensch, Messung, Mitwelt, Maschine

²⁾ Failure Mode and Effects Analysis

Durchführung im Reinraumklasse B - Flur						
Probenahmestellen		Spezifikation (KBE / Platte)			Ergebnis (KBE / Platte)	
		Grenzwert	Alarmwert	Warnwert	Zwischenableitung	Endableitung
Kritische Probenahmestellen		Kritische Probenahmestellen				
PNP 1 - _____	Fingerabklatsch – linke Hand	5	5	2		
PNP 2 - _____	Fingerabklatsch – rechte Hand	5	5	2		
PNP 3 - _____	Rechter Arm – knapp über Handschuh	5	5	2		
Informative Probenahmestellen		Informative Probenahmestellen				
PNP 4 - _____	Kopfhaube linke Seite – unterhalb des Haltebandes der Schutzbrille	5	5	2		
PNP 5 - _____	Rechte Schulter	5	5	2		
PNP 6 - _____	Bauch – links neben Reißverschluss	5	5	2		
PNP 7 - _____	Linkes Hosenbein vorn – auf Kniehöhe	5	5	2		
PNP 8 - _____	Rechter Überziehtiefel – rechts neben Reißverschluss	5	5	2		
PNP 9 - _____	Rücken mittig	5	5	2		



Abbildung 3: Ausschnitt aus der Trainingsdokumentation zur Überprüfung des Ankleideverfahrens.

Mit der Inkraftsetzung der „Guidelines on Good Manufacturing Practice specific for Advanced Therapy Medicinal Products“ [3] wurde die Anwendung des Matrix-/Bracketing-Verfahrens in die Zell- und Gentherapieherstellung implementiert. Dies ermöglicht dem Anwender, AOQs ähnlicher Herstellungsprozesse risikobasiert in einer AOQ zu bündeln, sodass vorhandene Produktionskapazitäten in Multi-Product Manufacturing Sites effizienter genutzt werden können.

Prozesstransfer in der Praxis

Sobald die Voraussetzungen für den praktischen Prozesstransfer gemäß Abb. 4 erfolgreich umgesetzt wurden, starten die praktischen Prozesstransferaktivitäten.

Dafür werden i. d. R. technische Läufe (Engineering/Feasibility Runs) durchgeführt. Sie dienen der Prozessetablierung, der Verifizierung der erstellten Batch Records und dem Prozesstraining der Mitarbeiter. Zudem wird Zellmaterial generiert, welches für die prospektive Validierung der analytischen Methoden genutzt werden kann. Planung und Durchfüh-

rung der Läufe erfolgen dabei in enger Abstimmung mit dem Auftraggeber. Parallel zu den Training- und Transferaktivitäten im Herstellungsbereich werden die Methoden in der Qualitätskontrolle etabliert. Methodentransferpläne beschreiben dabei, wie der Transfer durchgeführt werden soll, und definieren die Kriterien der einzelnen Analysen. Für die analytische Prüfung von ATMPs kommen häufig sogenannte „Rapid Tests“ zur Anwendung, die eine kurze Analysenzeit und damit eine schnelle pharmazeutische Produktfreigabe ermöglichen (z. B. Durchführung eines PCR-basierten Nachweises auf Mykoplasmen (ca. 4–5 Stunden) statt Anwendung der Kulturmethode (21 Tage) und Indikator-Kulturmethode (3–5 Tage) oder Sterilitätstestung mit neuartigen Verfahren wie z. B. mittels BacT/Alert-System mit verkürzter Analysenzeit, sofern im Rahmen der Methodenvvalidierung nachweislich gezeigt). Für die zum Großteil schwerstkranken Patienten entscheidet die Einsparung von Analysenzeiten möglicherweise über den Therapieerfolg und sollte daher gründlich evaluiert werden.

Ob ein Methodentransfer oder eine Methodenvvalidierung durchge-

führt wird, leitet sich aus dem Status der Methode ab. Ist die Methode bereits durch den Auftraggeber in der Transferring Site gemäß den Anforderungen der entsprechenden klinischen Studie validiert oder qualifiziert, kann ein Transfer der Methode ohne zusätzliche Validierung am Fraunhofer IZI erfolgen. Der Transfer umfasst dann die Analyse von ausgewähltem Probenmaterial, welches entweder Site-by-Site mit der Transferring Site durchgeführt wird oder gegen historische Daten der Transferring Site ausgewertet wird. Sicherheitsrelevante Methoden werden am Fraunhofer IZI i. d. R. immer, unabhängig vom Status der Methode beim Auftraggeber, validiert. Für die klinische Phasen I/II sind mindestens die sicherheitsrelevanten Methoden wie die Prüfung auf Mykoplasmen (Kapitel 2.6.7 des Europäischen Arzneibuchs [4]), Bakterien-Endotoxine (Kapitel 2.6.14 des Europäischen Arzneibuchs [5]) und die Sterilität (Kapitel 2.6.27 des Europäischen Arzneibuchs [6]) zu validieren. Bei genetisch modifizierten Zellen sollte auch der Nachweis zur Bestimmung der Vector Copy Number validiert werden. In-vitro Potency Assays sollten mit Start der zulassungsrelevanten (pivotalen) klinischen Studie validiert sein. Darüber hinaus sollten alle freigaberelevanten Methoden für die pivotale Studie sowie die Methoden der Stabilitätstestung validiert sein. Für die Validierung werden die einschlägigen Monographien des Europäischen Arzneibuchs (EP) berücksichtigt. Für Methoden, die nicht im Arzneibuch erfasst sind, erfolgt die Validierung gemäß ICH-Guideline Q2 [7].

Von der Prozessvalidierung zum Start der klinischen Herstellung von ATIMPs

Sobald die Etablierungsläufe des Prozesses durchgeführt und die analytischen Methoden transferiert bzw. validiert sind, werden die offiziellen Technologie-Transfer-Läufe durchge-

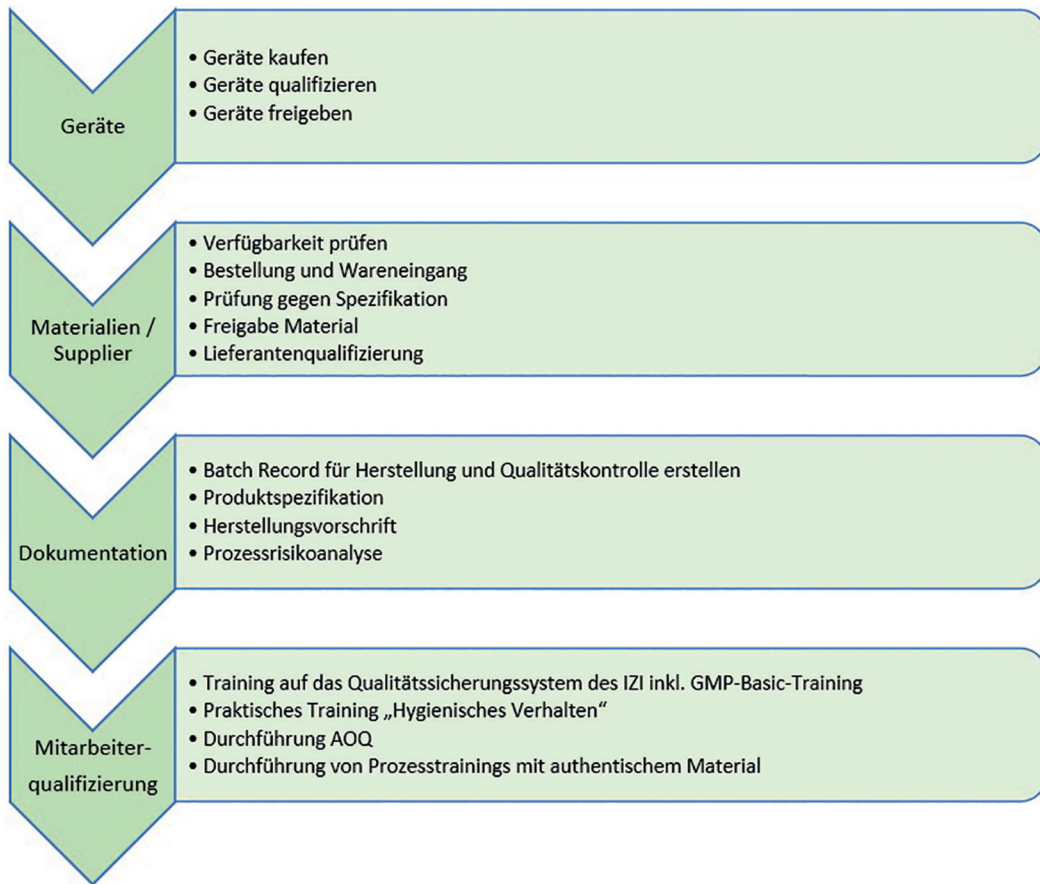


Abbildung 4: Zusammenfassung der Voraussetzung für den praktischen Prozesstransfer.

führt. Die Anzahl der durchzuführenden Technologie-Transfer-Chargen und das Transferkonzept (*Site-by-Site-Comparability* oder *Single-Site-Performance*) werden in dem vorab vom Auftraggeber erstellten und vom Fraunhofer IZI geprüften Technologie-Transfer-Plan geregelt. Drei der Technologie-Transfer-Chargen werden beim Fraunhofer IZI als Prozessvalidierungsläufe durchgeführt, die neben der Durchführung der *Aspetic Process Validation (APV)* den grundlegenden Nachweis über die Eignung und Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses erbringen. Neben der Durchführung von umfangreichen mikrobiologischen und partikulären Umgebungskontrollen werden bei der Validierung ggf. zusätzliche Inprozesskontrollen durchgeführt, um den Prozessverlauf engmaschig zu prüfen. Die Daten dieser 3 Prozessvalidierungsläufe reichen das Fraunhofer IZI in Form eines Prozessvali-

dierungsberichtes zusammen mit weiteren prozessspezifischen Dokumenten und einem formalen Antrag zur Erweiterung der Sortimentsliste ihrer generellen Herstellungserlaubnis für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika bei der zuständigen lokalen GMP-Behörde, der Landesdirektion Sachsen, ein. Diese prüft im Benehmen mit der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, den Antrag und plant ggf. eine Abnahmeinspektion am Fraunhofer IZI. Da zwischen Antragstellung und Entscheidung über den Antrag feste Fristen definiert sind (bis zu 90 Tagen Prüfungszeit), hat sich am Fraunhofer IZI eine frühzeitige Antragstellung und eine rollierende Einreichung von Unterlagen bewährt. Die Auswertung der Technologie-Transfer-Chargen erfolgt durch den Auftraggeber und ist Bestandteil des Dokumentenpakets zur Beantragung der entsprechenden klinischen Stu-

die. Die Technologie-Transfer-Chargen werden aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von Patientenmaterial sowie aus ethischen Gründen i. d. R. mit Surrogate-Materialien (z. B. vergleichbarem Material gesunder Spender) hergestellt. Dieses Vorgehen wird grundsätzlich von den Behörden akzeptiert. Allerdings hat diese Vorgehensweise auch Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit späterem Patientenmaterial. Da die Zellen gesunder Spender i. d. R. besser prozessierbar sind als die patientenspezifischen Zellen, die mitunter durch die Krankheit des Patienten bzw. durch medikamentöse vorgelagerte Therapien (z. B. Chemotherapien) schlechtere Ausgangsqualitäten mit sich bringen können, werden bei der Prozessvalidierung möglicherweise bessere Daten generiert. Für die Technologie-Transferläufe, die als *Comparability* zwischen Auftraggeber und Fraunhofer IZI durch-

geführt werden, werden zudem die Proben des Endproduktes beider Standorte in einem zentralen Labor (entweder am Fraunhofer IZI oder beim Auftraggeber) analysiert, um die Gleichheit der hergestellten Produkte zu bestätigen.

Die Prozessvalidierung gilt als erfolgreich, wenn alle 3 Validierungschargen ordnungsgemäß und ohne kritische Abweichungen hergestellt und die Produkt-Spezifikation eingehalten wurden. Der Technologietransfer gilt als erfolgreich, wenn zu den oben genannten Kriterien die vorab definierten Parameter zur Vergleichbarkeit der *Process Transferring Site* und *Process Receiving Site* eingehalten wurden. Der Auftraggeber schließt den Technologie-Transfer mit einem offiziellen Transferbericht ab.

Der letzte Schritt vor dem Start der klinischen Produktion ist die Bewertung des Prozesses/des Produktes durch die zuständige lokale Behörde und das Paul-Ehrlich-Institut. In der Regel wird eine Abnahmeinspektion durchgeführt. Da das Fraunhofer IZI über eine generalisierte Herstellungserlaubnis verfügt, ist diese Inspektion nicht mehr zwingend erforderlich, sofern das neue Produkt in den Geltungsbereich der generellen Herstellungserlaubnis des Fraunhofer IZI fällt. Über die Durchführung einer Abnahmeinspektion

oder einer papierbasierten Evaluation des Produktes entscheidet risikobasiert die zuständige lokale Behörde im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Im Fall einer Inspektion werden in einem i. d. R. 2-tägigen Prozess allgemeine GMP-Dokumente, Räumlichkeiten, allgemeine Abläufe, Schulungsunterlagen sowie prozessspezifische Unterlagen und Daten geprüft. Mit erfolgreichem Abschluss der Abnahmeinspektion ist der Grundstein für die Herstellung klinischer Prüfpräparate am Fraunhofer IZI gelegt. Und sobald der Auftraggeber die Genehmigung für die klinische Studie erhält, erwartet Fraunhofer IZI das erste Patientenmaterial.

Fazit

Die Herstellung gleicher Arzneimittelkandidaten an verschiedenen Standorten ist mit einer aufwendigen Vorarbeit verbunden. Eine gut strukturierte und vorausschauende Projektplanung, klar definierte Ansprechpartner zwischen der *Transferring Site* und *Receiving Site* und eine transparente Kommunikationskultur sind neben der notwendigen Hardware (Reinräume, Qualitätskontrolllabore, Geräte usw.) wesentliche Kriterien für einen erfolgreichen Prozesstransfer. Sind die Erwartungen

des Auftraggebers erst einmal in Einklang mit dem eigenen Qualitätssystem gebracht und die regulatorischen Hürden überwunden worden, steht der Herstellung der klinischen Prüfpräparate nichts mehr im Wege.

LITERATUR

- [1] European Pharmacopoeia. Chapter 5.1.12 Raw Materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products
- [2] Arzneimittelgesetz vom 24.08.1976, neu gefasst durch Bek. V. 12.12.2005, zuletzt geändert durch Art. 8c G v. 20.12.2022
- [3] Volume 4 Good Manufacturing Practice. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific for Advanced Therapy Medicinal Products, implementation date 22.05.2018
- [4] European Pharmacopoeia. Chapter 2.6.14 Mycoplasma, implementation date 01/2008
- [5] European Pharmacopoeia. Chapter 2.6.14 Bacterial Endotoxins, implementation date 01/2018
- [6] European Pharmacopoeia. Chapter 2.6.27 Microbiological examination of cell-based products, implementation date 07/2021
- [7] ICH Q2 Validation of analytical procedures, November 2005

Korrespondenz:

Dipl.-Ing. Kati Keibel
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie
Perlickstr. 1
04103 Leipzig (Germany)
E-Mail: kati.keibel@izi.fraunhofer.de