

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

und

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesamt für Sera und Impfstoffe

**Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von
Humanarzneimitteln sowie über die Sicherheit von
verkehrs-fähigen Humanarzneimitteln**

**- Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II -
(Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut oder Gewebe
vom Menschen hergestellt werden)**

Vom 14. Januar 1999

Die in Großbritannien und Frankreich bisher in insgesamt 33 Fällen beobachtete neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD) führt nach wahrscheinlich jahrelanger Inkubationszeit zu ausgeprägten organischen und funktionellen Schäden des Nervensystems und in Ermangelung einer wirksamen Behandlungsmöglichkeit ausnahmslos zum Tode.

Ebenso wie bei der klassischen Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) ist auch bei der nvCJD eine sichere Diagnosestellung zu Lebzeiten schwierig, und die Feststellung, ob sich eine Person in der Inkubation dieser Krankheit befindet oder ob eine Organ-, Gewebe- oder Blutspende infektiös in bezug auf die nvCJD ist, kann bislang nicht getroffen werden.

Nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über andere Formen der CJD ist eine Übertragung der nvCJD durch intravenöse Transfusionen von Blut- oder Plasmaprodukten sehr unwahrscheinlich, doch wird gegenwärtig im Gegensatz zur klassischen Form der CJD nicht ausgeschlossen, daß die Blutspende eines an der nvCJD Erkrankten oder eines sich in der Inkubationsphase dieser Krankheit befindlichen Spenders infektiös sein kann. Die nvCJD unterscheidet sich von den anderen Formen der CJD nicht nur im klinischen Erscheinungsbild und im Erregerstamm, sondern auch in der Verteilung des pathologischen Prionproteins in den Geweben der Erkrankten. So wurde pathologisches Prionprotein bei den an der nvCJD Erkrankten im Gegensatz zu den an anderen Formen von CJD Erkrankten auch in den Mandeln und in der Milz nachgewiesen. Dies kann auf eine vergleichsweise höhere Infektiosität des lymphoiden Systems bei den an der nvCJD Erkrankten hindeuten.

Ausgehend von diesen unterschiedlichen Merkmalen und vor allem, weil spezifische Erkenntnisse über die nvCJD, insbesondere epidemiologische Erfahrungen, gegenwärtig fehlen, empfiehlt der Arzneimittelspezialitätenausschuss (CPMP) der Europäischen Arzneimittel-

agentur (EMA) in seinem Statement vom 25. Februar 1998 ("CPMP Position Statement on New Variant CJD and Plasma-Derived Medicinal Products") aus Gründen der Risikoversorge, Chargen von Arzneimitteln, die aus Humanplasmen hergestellt worden sind oder die aus Humanplasmen gewonnene Stoffe als Hilfsstoffe enthalten, vom Markt zurückzurufen, wenn der dringende Verdacht besteht, daß Plasma eines nach einer Spende an der nvCJD Erkrankten in die Charge eingegangen ist. Dabei soll der Verdacht auf eine Erkrankung des Spenders an der nvCJD von einem anerkannten Referenzzentrum erhoben worden sein und das Look-back-Verfahren alle zurückliegenden Spenden des an der nvCJD Erkrankten betreffen.

Vom CPMP wurde auch empfohlen, daß ein Rückruf von solchen Arzneimitteln, die einen hohen therapeutischen Nutzen besitzen und für die therapeutische Alternativen nicht zur Verfügung stehen, durch die nationalen Behörden sorgfältig abzuwägen ist. Um von vornherein Engpässe in der Versorgung mit diesen Arzneimitteln für den Fall einer Rückrufaktion zu vermeiden, sollen Arzneimittelhersteller Albumin gar nicht erst aus Ländern, in denen mehrere Fälle von nvCJD aufgetreten sind, als Hilfsstoff in Arzneimitteln verwenden.

In Übereinstimmung mit den Auffassungen des CPMP und angesichts dessen, daß bei der nvCJD spezifische und zuverlässige Informationen zum Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Infektiosität im Blut oder in den verschiedenen Geweben des Menschen gegenwärtig fehlen, halten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vorsorgliche Schritte zur Gewährleistung der Sicherheit von Arzneimitteln, die unter Verwendung von Blut oder Gewebe vom Menschen hergestellt werden, für notwendig.

Das BfArM und das PEI beabsichtigen zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität bzw. zur Risikoversorge durch Auflage zur Zulassung gem. § 28 Abs. 3 c Satz 1 Nr. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) die nachfolgenden Anforderungen gegebenenfalls auch nachträglich festzulegen.

1. Grundlegende Anforderungen

In jedem Fall sind bei der Gewinnung des Ausgangsmaterials die jeweils geltenden Anforderungen an die Qualität des Ausgangsmaterials zu erfüllen. Dabei sind die Vorschriften gültiger Arzneibücher, Richtlinien etc. einzuhalten.

2. Anforderungen an Humanalbumin als Hilfsstoff in Humanarzneimitteln in Zulassungs- oder Registrierungsverfahren

Pharmazeutische Unternehmer (Antragsteller), die beabsichtigen, zulassungs- oder registrierungspflichtige Humanarzneimittel in den Verkehr zu bringen, welche in die Zuständigkeit des BfArM oder des PEI fallen und Humanalbumin als Hilfsstoff enthalten, werden aufgefordert, in den entsprechenden Zulassungs- oder Registrierungsverfahren bei der zuständigen Behörde schriftliche Erklärungen darüber vorzulegen, daß sie für das Albumin kein Ausgangsmaterial aus einem Land verwenden, in dem mehrere Fälle von nvCJD aufgetreten sind. Außerdem ist zu erklären, daß bei der Herstellung dieser Arzneimittel ausschließlich Humanalbumin-Zubereitungen verwendet werden, die dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik in Europa - dokumentiert in der "Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products" des CPMP - entsprechen. Es ist eine Auflistung der Länder beizufügen, aus denen das Ausgangsmaterial zur Herstellung des Albumins stammt. Die Dauer der Verwendbarkeit des als Hilfsstoff verwendeten Humanalbumins darf die des Arzneimittels nicht unterschreiten.

Die Erklärungen sind in allen laufenden und zukünftigen Zulassungs- oder Registrierungsverfahren vorzulegen.

3. Anforderungen an Humanalbumin als Hilfsstoff in verkehrsfähigen Humanarzneimitteln

Pharmazeutische Unternehmer (Antragsteller), die zugelassene, als zugelassen geltende oder registrierte Humanarzneimittel in den Verkehr bringen, welche in die Zuständigkeit des BfArM oder des PEI fallen und Humanalbumin als Hilfsstoff enthalten, werden aufgefordert, bei der zuständigen Behörde schriftliche Erklärungen darüber vorzulegen, daß sie für das Albumin kein Ausgangsmaterial aus einem Land verwenden, in dem mehrere Fälle von nvCJD aufgetreten sind. Außerdem ist zu erklären, daß bei der Herstellung dieser Arzneimittel ausschließlich Humanalbumin-Zubereitungen verwendet werden, die dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik in Europa - dokumentiert in der "Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products" des CPMP - entsprechen. Es ist eine Auflistung der Länder beizufügen, aus denen das Ausgangsmaterial zur Herstellung des Albumins stammt. Die Dauer der Verwendbarkeit des als Hilfsstoff verwendeten Humanalbumins darf die des Arzneimittels nicht unterschreiten.

4. Anforderungen an andere Humanarzneimittel in Zulassungs- oder Registrierungsverfahren, die unter Verwendung von Blut oder Gewebe vom Menschen hergestellt werden

Pharmazeutische Unternehmer (Antragsteller), die beabsichtigen, zulassungs- oder registrierungspflichtige Humanarzneimittel in den Verkehr zu bringen, welche in die Zuständigkeit des BfArM oder des PEI fallen und unter Verwendung von Blut oder Gewebe vom Menschen hergestellt werden, werden aufgefordert, in den entsprechenden Zulassungs- oder Registrierungsverfahren bei der zuständigen Behörde schriftliche Erklärungen darüber vorzulegen, daß sie kein Blut oder Gewebe vom Menschen aus einem Land verwenden, in dem mehrere Fälle von nvCJD aufgetreten sind. Es ist eine Auflistung der Länder beizufügen, aus denen das Blut oder Gewebe vom Menschen stammt.

Die Erklärungen sind in allen laufenden und zukünftigen Zulassungs- oder Registrierungsverfahren vorzulegen.

5. Anforderungen an andere verkehrsfähige Humanarzneimittel, die unter Verwendung von Blut oder Gewebe vom Menschen hergestellt werden

Pharmazeutische Unternehmer (Antragsteller), die zugelassene, als zugelassen geltende oder registrierte Humanarzneimittel in den Verkehr bringen, welche in die Zuständigkeit des BfArM oder des PEI fallen und unter Verwendung von Blut oder Gewebe vom Menschen hergestellt werden, werden aufgefordert, bei der zuständigen Behörde schriftliche Erklärungen darüber vorzulegen, daß sie kein Blut oder Gewebe vom Menschen aus einem Land verwenden, in dem mehrere Fälle von nvCJD aufgetreten sind. Es ist eine Auflistung der Länder beizufügen, aus denen das Blut oder Gewebe vom Menschen stammt.

Sie erhalten hiermit Gelegenheit, zu der beabsichtigten Maßnahme und den sie begründenden Tatsachen innerhalb einer Frist von einem Monat nach Veröffentlichung dieser Bekanntmachung Stellung zu nehmen. Die Anordnung einer Auflage nach § 28 Abs. 3 c Satz 1 Nr. 1 AMG kann vermieden werden, wenn die o.g. Erklärungen bis zum Ablauf dieser Frist dem BfArM bzw. dem PEI vorgelegt werden. Für die betreffenden Arzneimittel sind jeweils die Zulassungs- bzw. die Registrierungsnummer, die Eingangsnummer und die Ordnungsnummer anzugeben. Auf § 28 Abs. 4 AMG wird hingewiesen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß dieses Stufenplanverfahren auch diejenigen homöopathischen Arzneimittel betrifft, die nach § 135 Abs. 3 AMG ohne Registrierung in den Verkehr gebracht werden. Die Erklärungen für diese Arzneimittel sind der jeweils für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln zuständigen Behörde vorzulegen.

Berlin, den 14. Januar 1999
7141-A 7670-2602/99
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. A. Hildebrandt

Langen, den 14. Januar 1999
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Ständiger Vertreter des Präsidenten
Priv.-Doz. Dr. J. Löwer