

DIN ISO 13022

ICS 11.100.20

Einsprüche bis 2013-11-08

Entwurf**Medizinische Produkte, die lebende Zellen menschlichen Ursprungs
beinhalten –****Anwendung des Risikomanagements und Anforderungen an die Praxis
der Handhabung (ISO 13022:2012)**

Medical products containing viable human cells –
Application of risk management and requirements for processing practices
(ISO 13022:2012)

Produits médicaux contenant des cellules viables d'origine humaine –
Application du management du risque et exigences relatives aux pratiques de préparation
(ISO 13022:2012)

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2013-07-01 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses
Entwurfes besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal des DIN unter www.entwuerfe.din.de bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN (Hausanschrift: Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim).

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten
Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 61 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Inhalt

Seite

Nationales Vorwort	5
Nationaler Anhang NA (informativ) Literaturhinweise	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	10
3 Begriffe	10
4 Risikomanagement-Prozess	14
4.1 Allgemeines	14
4.2 Mit der zellulären Komponente verbundene Gefährdungen	15
4.2.1 Allgemeines	15
4.2.2 Verantwortlichkeiten	15
4.2.3 Dokumentation	16
4.2.4 Personal	16
4.3 Risikoanalyse	17
4.3.1 Allgemeines	17
4.3.2 Vorgesehener Verwendungszweck und Identifizierung von Merkmalen, die sich auf die Sicherheit der zellulären Komponente des Produkts beziehen	17
4.3.3 Identifizierung von Gefährdungen	17
4.4 Risikobewertung	18
4.5 Risikokontrolle	18
4.5.1 Allgemeines	18
4.5.2 Bewertung des Restrisikos	18
4.6 Bewertung der Vertretbarkeit des gesamten Restrisikos	19
4.7 Informationssystem für die Produktion und die der Produktion nachgelagerten Phasen	19
Anhang A (normativ) Leitfaden zur Anwendung von ISO 13022	20
A.1 Allgemeines	20
A.2 Anwendung auf Quellen von Zellen und Geweben menschlichen Ursprungs	20
A.3 Anwendung auf Materialien, die von Dritten zur Verfügung gestellt werden	20
Anhang B (informativ) Graphische Darstellung des Teils des Risikomanagement-Prozesses für zellbasierte medizinische Produkte	21
Anhang C (normativ) Anforderungen an die Spenderauswahl und -untersuchung	22
C.1 Allgemeines	22
C.2 Verstorbene Spender	22
C.2.1 Allgemeine Ausschlusskriterien	22
C.2.2 Zusätzliche Ausschlusskriterien für verstorbene Kinder als Spender	23
C.3 Lebende Spender — Allgemeine Auswahlkriterien	23
C.4 Für Spender vorgeschriebene biologische Tests	24
C.5 Anforderungen, die bei der Bestimmung biologischer Marker zu erfüllen sind	25
C.5.1 Allgemeines	25
C.5.2 Hämodilution	25
C.5.3 Probenentnahme bei verstorbenen Spendern	25
C.5.4 Probenentnahme bei lebenden Spendern	25
Anhang D (informativ) Anleitung für die Gewebebeschaffung	27
D.1 Allgemeines	27
D.2 Einwilligung und Spenderidentifizierung	27
D.3 Bewertung des Spenders bei allogenen Spendern	27
D.4 Entnahmeverfahren für Gewebe und Zellen	27
D.5 Spenderdokumentation	28

Anhang E (normativ) Anforderung an die Handhabung von Zellen und Geweben während der Herstellung	30
E.1 Allgemeines	30
E.2 Festlegungen	30
E.3 Dokumentation	30
E.4 Zellbasierte medizinische Kombinationsprodukte	30
E.5 Herstellungsbereich	30
E.6 Verfahren zur Handhabung von Zellen	31
E.6.1 Allgemeines	31
E.6.2 Dissoziation des Organs/Gewebes.....	31
E.6.3 Isolierung der relevanten Zellpopulation	31
E.6.4 Zellkultur.....	31
E.6.5 Veränderung von Zellen.....	32
E.6.6 In oder auf einer Matrix/einem Produkt/Gerüst kultivierte Zellen	32
E.7 Prozessbegleitende Kontrollen.....	32
E.8 Festlegung einer Charge	32
Anhang F (normativ) Anforderungen an die Verpackung und Kennzeichnung	33
F.1 Allgemeines	33
F.2 Festlegungen	33
F.3 Dokumentation	33
F.4 Chemische Eigenschaften des Packmittels	33
F.5 Physikalische Eigenschaften des Packmittels.....	33
F.6 Kontamination	33
F.7 Kennzeichnung.....	33
F.8 Anforderungen an die Primärverpackung	35
F.8.1 Primärverpackung, die nach der Gewebeentnahme oder während des Prozesses verwendet wird (Zwischen- oder Endprodukte)	35
F.8.2 Primärverpackung von Blutproben, die dem Spender entnommen wurden.....	35
F.8.3 Primärverpackung von Proben, die für die Qualitätskontrolle der Produkte verwendet werden	35
F.9 Transportbehälter.....	35
F.10 Verpackung von Abfallprodukten mit biologischem Risiko, das sich aus der Beschaffung oder Verarbeitung ergibt.....	36
Anhang G (informativ) Anleitung für den Transport.....	37
G.1 Allgemeines	37
G.2 Festlegungen	38
G.3 Validierung	38
G.4 Dokumentation	38
G.5 Kreuzkontamination	38
G.6 Vertragliche Vereinbarungen	38
G.7 Vorbereitung des Transportbehälters	38
G.8 Transport der Produkte.....	39
G.9 Verantwortlichkeiten des Herstellers	39
G.10 Material und Hygiene	39
G.11 Verpackung und Kennzeichnung des Transportbehälters	40
G.12 Transportbezogene Dokumente	40
G.13 Transportbedingungen und -dauer	40
G.14 Auslieferung und Kontrolle bei der Entgegennahme	40
G.15 Entgegennahme der Gewebe und Zellen	41
Anhang H (informativ) Anleitung für die Lagerung	42
H.1 Allgemeines	42
H.2 Einrichtung.....	42
H.3 Personal.....	42
H.4 Festlegungen	42
H.5 Qualifizierung und Validierung	43
H.6 Überwachung und Dokumentation	43
H.7 Kreuzkontamination	43

H.8	Lagerung von nichtzellulären Materialien	44
H.9	Lagerung von Abfällen mit biologischem Risiko/Biogefährdung	44
H.10	Stabilität	44
H.11	Lagerungsbedingungen für das Endprodukt	44
Anhang I (normativ) Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit		45
I.1	Allgemeines	45
I.2	Spezifische Anforderungen	45
Anhang J (normativ) Maßnahmen zur Risikominderung hinsichtlich der Kontamination mit Viren und anderen Infektionserregern, wie z. B. TSE		46
J.1	Allgemeines	46
J.2	Quelle der Virus-/TSE-Kontamination	46
J.2.1	Gewebe und Zellen menschlichen Ursprungs	46
J.2.2	Verarbeitungshilfsmittel	47
J.3	Verfahren zur Risikominderung	47
J.3.1	Untersuchung der Spender von Geweben und Zellen menschlichen Ursprungs	47
J.3.2	Prüfung von Zellbanken	48
J.3.3	Auswahl geeigneter Rohmaterialien und/oder Reagenzien	48
Anhang K (informativ) Anleitung im Hinblick auf Gefährdungen, die durch das tumorerzeugende Potential menschlicher Zellen oder Gewebe bedingt sind, die zur Herstellung von medizinischen Produkten verwendet werden		49
Anhang L (informativ) Anleitung in Bezug auf die mikrobiologische Kontamination		50
L.1	Allgemeines	50
L.2	Nachweis mikrobiologischer Kontamination von Rohmaterial aus Zellen oder Gewebe	50
L.3	Vermeidung von mikrobiologischer Kontamination des Produkts während der Herstellung	50
Anhang M (informativ) Anleitung in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen nichtzellulärer Rückstände des Produktes		51
M.1	Allgemeines	51
M.2	Nichtklinische Prüfung	51
M.3	Kombinationsprodukte	51
Anhang N (normativ) Anforderungen in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen der zellulären Bestandteile eines medizinischen Produkts		52
N.1	Allgemeines	52
N.2	Nichtklinische Prüfung auf Nebenwirkungen	52
Anhang O (informativ) Anleitung für die Charakterisierung der zellulären Komponenten eines medizinischen Produkts		53
O.1	Allgemeines	53
O.2	Identität	53
O.3	Zellreinheit	53
O.4	Prozessbedingte Verunreinigungen	54
O.5	Lebensfähigkeit	54
O.6	Wirksamkeit	54
O.6.1	Allgemeines	54
O.6.2	Zellen für die Wiederherstellung/Regeneration von Geweben	55
O.6.3	Zellen mit hauptsächlich metabolischer/pharmakologischer Funktion	55
O.6.4	Zellen für die Immuntherapie	56
Anhang P (informativ) Klinische Bewertung und Prüfung		57
Literaturhinweise		58

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (ISO 13022:2012) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „*Biological evaluation of medical devices*“, Subkomitee SC 1 „*Tissue product safety*“ (Sekretariat: DIN, Deutschland) der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als DIN ISO 13022:2013-07 national übernommen.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-21 AA „*Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering*“ im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

In Anhang B wurde Bild B.1 „Grafische Darstellung der Teiles des Risikomanagementprozesses“ ersetzt, da die Pfeile des Flussdiagramms unvollständig waren. Die in Bild B.1 gemachten Änderungen werden in der ISO 13022 durch ein Korrigendum richtig gestellt.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 7010	siehe	DIN EN ISO 7010
ISO 10993 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 13408 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 13408 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 22442-1	siehe	DIN EN ISO 22442-1
ISO 22442-2	siehe	DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe	DIN EN ISO 22442-3

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 7010, *Graphische Symbole — Sicherheitsfarben und Sicherheitszeichen — Registrierte Sicherheitszeichen*

DIN EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 13408 (alle Teile), *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 22442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*

DIN EN ISO 22442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)*

Medizinische Produkte, die lebende Zellen menschlichen Ursprungs beinhalten – Anwendung des Risikomanagements und Anforderungen an die Praxis der Handhabung

Einleitung

In bestimmten medizinischen Produkten werden Materialien menschlichen Ursprungs verwendet. In Abhängigkeit von den nationalen regulatorischen Anforderungen werden diese Produkte als Arzneimittel, Medizinprodukte oder biologische Produkte bezeichnet. Materialien menschlichen Ursprungs werden bei der Entwicklung und Herstellung von medizinischen Produkten verwendet, um Leistungsmerkmale zu erhalten, die aufgrund ihrer Vorteile gegenüber Materialien, die nicht menschlichen Ursprungs sind, gewählt werden könnten, insbesondere um die Regeneration der eigenen Gewebe und Organe des Patienten zu verbessern oder Organfunktionen zu ersetzen oder zu ergänzen.

Medizinische Produkte, in denen Materialien menschlichen Ursprungs verwendet werden, stellen eine heterogene Gruppe dar. Beispiele dafür sind Zellsuspensionen, Zell-/Matrixkonstrukte oder Zellen in Kombination mit komplexen Medizinprodukten, wie z. B. Dialysegeräte.

Während die medizinischen Produkte, in denen Material menschlichen Ursprungs verwendet wird, sehr unterschiedlich sind, sind die speziell mit allen Materialien menschlichen Ursprungs verbundenen Gefährdungen grundsätzlich die gleichen:

- a) das Material kann mit Infektionserregern [z. B. Bakterien, Schimmelpilze, Hefepilze, Viren, Infektionserreger der übertragbaren spongiformen Enzephalopathie (TSE), Parasiten] kontaminiert sein;
- b) das Material kann mit Chemikalien kontaminiert sein;
- c) das Material kann aufgrund einer unbeabsichtigten Zersetzung oder eines unbeabsichtigten Abbaus, bedingt durch eine unsachgemäße Handhabung auf einer beliebigen Stufe des Produktionsprozesses, für den vorgesehen Verwendungszweck ungeeignet sein;
- d) das Material kann aufgrund eines tumor erzeugenden Potentials für den Patienten gefährlich sein;
- e) nach der Anwendung können unbeabsichtigte physiologische und anatomische Auswirkungen gefährlich sein, wobei Zellwanderung und die Freisetzung biologisch aktiver Substanzen (Wirkstoffe) berücksichtigt werden;
- f) Ausfall der Rückverfolgbarkeit;
- g) das Material kann durch Auslösen einer immunogenen Reaktion dem Patienten Schaden zufügen.

Um die mit Kontamination, Abbau, unbeabsichtigter Veränderung und/oder Verwechslung von lebensfähigen menschlichen Zellen und Produkten verbundenen Gefährdungen zu erfassen, wurde diese Internationale Norm zur Anwendung des Risikomanagements auf die Herstellung von medizinischen Produkten unter Verwendung von lebendem Material menschlichen Ursprungs entwickelt.

Die vorstehend angeführten Gefährdungen sind den entsprechenden Herstellungsschritten zuzuordnen. Die folgenden wesentlichen Aspekte sind von dieser Internationalen Norm zu erfassen:

— Terminologie und Definitionen;

- Auswahl und Untersuchung des Spenders, wobei sowohl lebende als auch verstorbene Spender berücksichtigt werden;
- Beschaffung von Material menschlichen Ursprungs;
- Handhabung von Material menschlichen Ursprungs (einschließlich Produktion);
- Verpackung, Lagerung und Transport von Material menschlichen Ursprungs;
- Kennzeichnung von Material menschlichen Ursprungs;
- Risiko im Zusammenhang mit der Handhabung des Produktes bei der Anwendung;
- Berücksichtigung der Risiken und des Nutzens in Bezug auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch.

Die vorliegende Internationale Norm unterstützt Hersteller von Produkten auf der Grundlage von lebensfähigen Materialien menschlichen Ursprungs, die medizinische Substanzen, Medizinprodukte oder biologische Produkte herstellen.

1 Anwendungsbereich

Die vorliegende Internationale Norm legt Anforderungen an und Leitfäden für Handhabungspraktiken und das Management von Risiken fest, die mit lebensfähigen zellulären Komponenten von Produkten verbunden sind, die als Arzneimittel, biologische Produkte, Medizinprodukte und aktive implantierbare Medizinprodukte oder einer Kombination davon Vorschriften unterliegen. Sie erfasst lebensfähige Humanmaterialien sowohl autologen als auch allogenen menschlichen Ursprungs, die aus lebenden oder verstorbenen Spendern gewonnen wurden.

Diese Internationale Norm legt für Hersteller von medizinischen Produkten, die lebensfähige Zellen menschlichen Ursprungs enthalten, Verfahren fest, die bei der Verarbeitung und Handhabung anzuwenden sind, sowie Verfahren, die zur Identifizierung der Gefährdungen und gefährlichen Situationen in Zusammenhang mit derartigen Zellen, zur Einschätzung und Bewertung der sich ergebenden Risiken, zur Beherrschung dieser Risiken und zur Überwachung der Wirksamkeit dieser Beherrschung anzuwenden sind. Zusätzlich umreißt diese Internationale Norm den Entscheidungsprozess hinsichtlich der Vertretbarkeit eines Restrisikos, indem sie das Restrisiko und den erwarteten medizinischen Nutzen im Vergleich mit verfügbaren Alternativen einander gegenüberstellt.

Diese Internationale Norm stellt Anforderungen und Leitfäden für das Risikomanagement in Bezug auf typische Gefährdungen durch medizinische Produkte zur Verfügung, die unter Verwendung lebensfähiger Materialien menschlichen Ursprungs hergestellt wurden, wie z. B.:

- a) Kontaminationen durch Bakterien, Schimmelpilze, Hefepilze oder Parasiten;
- b) Kontaminationen durch Viren;
- c) Kontaminationen durch Erreger, die übertragbare spongiforme Enzephalopathien (TSE) hervorrufen;
- d) für unerwünschte pyrogene, immunologische oder toxikologische Reaktionen verantwortliches kontaminiertes Material;
- e) Zersetzung des Produkts und Abbauprodukte aufgrund unsachgemäßer Handhabung;
- f) Gefährdungen in Verbindung mit dem tumorerzeugenden Potential der verwendeten Zelltypen;
- g) Komplikationen, die sich aus unbeabsichtigten physiologischen und anatomischen Auswirkungen ergeben (dazu gehören eine unbeabsichtigte Zellwanderung, die unerwünschte Freisetzung biologisch aktiver Substanzen, wie z. B. Hormone und Zytokine, und eine unbeabsichtigte Wechselwirkung zwischen zellulären und nichtzellulären Komponenten des Produkts);
- h) Ausfall der Rückverfolgbarkeit;
- i) Komplikationen, die durch Material bedingt sind, das eine unbeabsichtigte immunogene Reaktion auslöst.

Zur Bewertung der Kontamination mit anderen, nicht klassifizierten pathogenen Einheiten könnten ähnliche Prinzipien gelten.

Gefährdungen in Verbindung mit gentechnischen Veränderungen fallen nicht in den Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm und werden an anderer Stelle behandelt.

ANMERKUNG 1 Eine Definition von „gentechnisch verändert“ ist in ASTM F2312 zu finden.

ANMERKUNG 2 Diese Internationale Norm legt kein Qualitätsmanagementsystem zur Kontrolle aller Stufen der Produktion eines wie vorstehend beschriebenen medizinischen Produktes fest.

Wenn zusätzlich zu den in dieser Internationalen Norm festgelegten Kriterien weitere nationale oder regionale Kriterien in dem Land vorliegen, in dem das medizinische Produkt eingesetzt wird, gelten diese ebenfalls.

ANMERKUNG 3 Regionale Anforderungen können strenger sein als die in dieser Internationalen Norm angeführten Anforderungen, besonders in Bezug auf die Kriterien für die Eignung als Spender.

Diese Internationale Norm gilt nicht für:

- nicht lebensfähige Materialien menschlichen Ursprungs;
- lebensfähige Zellen nicht menschlichen Ursprungs;
- Blut und dessen Bestandteile, die für Transfusionen verwendet werden, Keimzellen, Organe und Knochenmark, die für Transplantationen verwendet werden, und andere Gewebe, die nicht der Definition von „Medizinprodukt“ entsprechen;
- In-vitro-Diagnostika.

ANMERKUNG 4 Ein Leitfaden zur Anwendung dieser Internationalen Norm ist in Anhang A gegeben.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Application of risk management*

ASTM F2312, *Standard Terminology Relating to Tissue Engineered Medical Products*

BSI PAS 84, *Regenerative Medicine — Glossary, June 2008*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 13485, ISO 14971, ISO 22442-1, ASTM F2312, BSI PAS 84 und die folgenden Begriffe.

3.1

Medizinprodukt

Instrument, Apparat, Gerät, Maschine, Vorrichtung, Implantat, *In-vitro*-Reagens oder Kalibriermittel, Software, Stoffe oder anderer ähnlicher oder zugehöriger Gegenstand, der vom Hersteller zur Anwendung für Menschen einzeln oder in Kombination für einen oder mehrere der folgenden spezifischen Zwecke bestimmt ist:

- a) Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- b) Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen;
- c) Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- d) Unterstützung oder Erhaltung des Lebens;
- e) Empfängnisregelung;
- f) Desinfektion von Medizinprodukten;

- g) Lieferung von Informationen für medizinische Zwecke durch *In-vitro*-Untersuchung von vom Menschen stammenden Proben;

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, deren vorgesehene Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden

ANMERKUNG Diese Definition wurde durch die Arbeitsgruppe für Globale Harmonisierung (GHTF) entwickelt.

ANMERKUNG Produkte, die unter einigen Gesetzgebungen als Medizinprodukte angesehen werden können, für die jedoch noch keine harmonisierte Herangehensweise vorliegt sind:

- a) Hilfen für körperlich behinderte oder eingeschränkte Personen;
- b) Produkte für die Behandlung/Diagnose von Krankheiten und Verletzungen bei Tieren;
- c) Zubehör für Medizinprodukte (siehe Anmerkung zum Begriff 3);
- d) Desinfektionsmittel;
- e) tierisches oder menschliches Gewebe enthaltende Produkte, die den Anforderungen der obigen Definition entsprechen können, jedoch unterschiedlichen Kontrollmaßnahmen unterliegen.

ANMERKUNG Zubehör, das von Herstellern spezifisch zur Verwendung zusammen mit einem „verwandten“ Medizinprodukt vorgesehen ist, damit das Medizinprodukt seine Zweckbestimmung erfüllen kann, sollte Gegenstand dieser Internationalen Norm sein.

ANMERKUNG Der Begriff „Medizinprodukte“ umfasst nicht-aktive und aktive Medizinprodukte ebenso wie aktive implantierbare Medizinprodukte.

ANMERKUNG Modifiziert übernommen aus ISO 14971:2007, Begriff 2.9.

3.2

aktives implantierbares Medizinprodukt

aktives Medizinprodukt, das dafür vorgesehen ist, ganz oder teilweise durch einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff in den menschlichen Körper oder durch einen medizinischen Eingriff in eine natürliche Körperöffnung eingeführt zu werden und dazu bestimmt ist, nach dem Eingriff dort zu verbleiben

ANMERKUNG Ein aktives Medizinprodukt ist für seinen Betrieb auf eine elektrische Energiequelle oder eine andere Energiequelle als die unmittelbar vom menschlichen Körper oder die Schwerkraft erzeugte Energie angewiesen.

ANMERKUNG Modifiziert übernommen aus ISO 13485:2003, Begriff 3.1.

3.3

Arzneimittel

Substanz oder Kombination von Substanzen, die entsprechend ihrer Darstellung Eigenschaften zur Behandlung oder Vermeidung von Krankheiten beim Menschen aufweist, oder Substanz oder Kombination von Substanzen, die beim Menschen angewendet oder diesem verabreicht werden kann, um entweder physiologische Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu modifizieren, oder um eine medizinische Diagnose zu erstellen

ANMERKUNG Siehe Literaturhinweis [34].

3.4

medizinisches Produkt

Arzneimittel, biologisches Produkt, Medizinprodukt oder eine Kombination aus diesen Produkten

3.5

zellbasiertes medizinisches Produkt

medizinisches Produkt, das lebensfähige menschliche Zellen autologen oder allogenen Ursprungs enthält, gewonnen von lebenden oder verstorbenen Spendern, und das einen Herstellungsprozess durchlaufen hat

ANMERKUNG Zellbasierte medizinische Produkte dürfen mit nichtzellulären Komponenten kombiniert sein.

3.6

biologisches Produkt

Zelltherapieprodukt autologen oder allogenen Ursprungs, für dessen Herstellung die Zellen vermehrt, erweitert, selektiert, pharmakologisch behandelt oder auf andere Art hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften *ex vivo* verändert wurden, um Menschen verabreicht zu werden, und das ist für die Verhütung, Behandlung, Heilung, Erkennung oder Linderung von Krankheit oder Verletzungen angewendet werden kann

ANMERKUNG Siehe Literaturhinweise [57].

ANMERKUNG Eine Erklärung der FDA bezüglich der Definition eines biologischen Produkts ist unter <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133077.htm> zu finden.

3.7

Spender

jeder lebende oder verstorbene Mensch, der als Quelle von menschlichen Zellen oder Geweben fungiert

ANMERKUNG Im Fall einer autologen Spende ist der lebende Spender der Patient.

3.8

Gewebebeschaffung

Prozess, bei dem Gewebe oder Zellen von einem Spender gewonnen werden

3.9

Rückstände

Substanzen oder Materialien, die nach dem Produktionsprozess zurückbleiben, wie z. B. Zellreste, Abbauprodukte von einem Zellgerüst, Chemikalien, Wachstumsfaktoren oder Lösemittel

3.10

Inaktivierung

Verfahren, mit dem die Fähigkeit zur Hervorrufung von Infektionen oder pathogenen Reaktionen von einem übertragbaren Krankheitserreger vermindert wird

ANMERKUNG Die Wirksamkeit des Verfahrens zur Inaktivierung von Viren und TSE-Erregern sollte durch die Berechnung von Reduktionsfaktoren ausgedrückt werden (siehe ISO 22442-3:2007, Anhang F).

ANMERKUNG Das Ziel der Inaktivierung ist es, die Replikation von übertragbaren Krankheitserregern zu verhindern und damit Infektionen zu vermeiden.

[ISO 22442-1:2007, Begriff 3.5]

3.11

Herstellung

ein beliebiger Schritt oder alle Schritte in der Beschaffung, dem Screening, der Untersuchung, der Verarbeitung, der Lagerung, der Kennzeichnung, der Verpackung oder Verteilung jeglichen menschlichen zellulären oder gewebebasierten medizinischen Produkts, einschließlich des Screenings und Untersuchens des Zell- oder Gewebespenders

3.12

Hersteller

natürliche oder juristische Person, die für die Auslegung, Herstellung, Verpackung oder Kennzeichnung eines zellbasierten medizinischen Produkts vor dem Inverkehrbringen unter eigenem Namen verantwortlich ist, unabhängig davon, ob diese Tätigkeiten von dieser Person selbst oder stellvertretend für diese von einer dritten Person ausgeführt werden

3.13

Lagerung

Aufbewahrung des zellbasierten medizinischen Produkts unter angemessenen kontrollierten Bedingungen bis zum Zeitpunkt der weiteren Verarbeitung oder Verteilung

3.14

Transport

Überführen des zellbasierten medizinischen Produktes unter angemessenen kontrollierten Bedingungen

3.15

Risiko

Kombination der Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Schadens und des Schweregrades des Schadens

[ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.2]

3.16

Schaden

physische Verletzung oder Schädigung der menschlichen Gesundheit oder Schädigung von Gütern oder der Umwelt

[ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.3]

3.17

Gefährdung

potentielle Schadensquelle

ANMERKUNG Siehe ICH Q9.

ANMERKUNG Modifiziert übernommen aus ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.5.

3.18

Restrisiko

Risiko, das nach der Durchführung von Maßnahmen zur Risikokontrolle verbleibt

ANMERKUNG Modifiziert übernommen aus ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.9.

ANMERKUNG ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.9 verwendet den Begriff „Schutzmaßnahmen“ anstelle von „Maßnahmen zur Risikokontrolle“. Im Zusammenhang mit dieser Internationalen Norm sind „Schutzmaßnahmen“ nur eine Wahlmöglichkeit für die Beherrschung von Risiken, wie sie in dieser Internationalen Norm beschrieben sind.

3.19

Risikoanalyse

systematische Verwendung von verfügbaren Informationen zur Identifizierung von Gefährdungen und Einschätzung von Risiken

[ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.10]

3.20

Risikobeurteilung

Gesamtprozess, der eine Risikoanalyse und eine Risikobewertung umfasst

[ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.12]

3.21

Risikokontrolle

Prozess, in dem Entscheidungen getroffen und Maßnahmen implementiert werden, durch die Risiken auf festgelegte Bereiche verringert oder auf diesen gehalten werden

[ISO 14971:2007, Begriff 2.19]

3.22**Risikoeinschätzung**

Prozess, der für die Zuordnung von Werten für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens und für die Schwere dieses Schadens genutzt wird

[ISO 14971:2007, Begriff 2.20]

3.23**Risikobewertung**

Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien, um die Akzeptanz des Risikos zu bestimmen

[ISO 14971:2007, Begriff 2.21]

3.24**Risikomanagement**

systematische Anwendung von Managementstrategien, Verfahren und Praktiken auf die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von Risiken

[ISO 14971:2007, Begriff 2.22]

3.25**Risikomanagementakte**

Satz von Aufzeichnungen und sonstigen Dokumenten, die beim Risikomanagement entstehen

[ISO 14971:2007, Begriff 2.23]

3.26**Sicherheit**

Freiheit von unakzeptablen Risiken

[ISO/IEC Guide 51:1999, Begriff 3.1]

3.27**Schweregrad**

Maß der möglichen Auswirkungen einer Gefährdung

[ISO 14971:2007, Begriff 2.25]

4 Risikomanagement-Prozess**4.1 Allgemeines**

Betrachtungen zum Risikomanagement müssen zwei Komponenten berücksichtigen:

- a) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens beim Patienten oder Anwender des Produkts;
- b) die Auswirkungen des Schadens, d. h. wie schwerwiegend er sein könnte.

Das Risikomanagement ist aufgrund der dieser Gruppe von Produkten innewohnenden Gefahren und der Vielfalt von Beteiligten, einschließlich Ärzten, Organisationen im Gesundheitswesen, Regierungen, der Industrie, Patienten und der Öffentlichkeit, von besonderer Bedeutung bei zellulären Komponenten von medizinischen Produkten, einschließlich lebensfähiger Zellen oder Gewebe menschlichen Ursprungs. Außerdem können diese Beteiligten von der Verfügbarkeit dieser Art eines medizinischen Produkts betroffen sein (die zelluläre Komponente eines medizinischen Produkts ist von besonderer Bedeutung, weil dieses Rohmaterial seltener sein kann als andere Komponenten eines medizinischen Produkts). Deshalb ist eine mangelnde Verfügbarkeit für den Patienten zu berücksichtigen.

Der Hersteller muss die Sicherheit eines zellbasierten medizinischen Produkts, einschließlich der Vertretbarkeit von Risiken, unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Stands der Technik beurteilen, um die Eignung eines medizinischen Produkts, das in Verkehr gebracht werden soll, für den bestimmungsgemäßen Gebrauch zu bestimmen. Diese Internationale Norm legt einen Prozess fest, mit dem der Hersteller eines zellbasierten medizinischen Produkts Gefährdungen identifizieren kann, die mit der zellulären Komponente des Produkts in Verbindung stehen, sowie die mit diesen Gefährdungen verbundenen Risiken einschätzen und bewerten und diese Risiken beherrschen und die Wirksamkeit der Beherrschung überwachen kann.

Der Hersteller muss die Verwendung von Material menschlichen Ursprungs (einschließlich der Auswahl und Quelle des Zelltyps und/oder Gewebes) auf der Grundlage der Vertretbarkeit des Restrisikos begründen, indem er das Restrisiko dem erwarteten medizinischen Nutzen verglichen mit verfügbaren Alternativen gegenüberstellt. Bei der Betrachtung von Risiken und Nutzen des Produkts ist die Auswirkung des für dessen Anwendung notwendigen chirurgischen Eingriffs zu berücksichtigen.

Für medizinische Substanzen, die Bestandteil des Produkts sind, gelten die Anforderungen von ICH Q9 [20] und die Gute Herstellungspraxis.

Für Medizinprodukte, die Bestandteil des Produkts sind, gelten die Anforderungen von ISO 14971 und ISO 13485.

4.2 Mit der zellulären Komponente verbundene Gefährdungen

4.2.1 Allgemeines

Der Hersteller muss für den gesamten Lebenszyklus des Produkts einen systematischen Prozess festlegen, dokumentieren und aufrechterhalten, um die mit der zellulären Komponente eines zellbasierten medizinischen Produkts verbundenen Gefährdungen zu identifizieren, die damit verbundenen Risiken einzuschätzen und zu bewerten, diese Risiken zu beherrschen und die Wirksamkeit der Beherrschung zu überwachen. Dieser Prozess muss die folgenden Elemente enthalten:

- a) Risikoanalyse;
- b) Risikobewertung;
- c) Risikokontrolle;
- d) Berücksichtigung der Informationen aus der Produktion und der Produktion nachgelagerten Phasen.

Die entsprechenden Teile des Risikomanagement-Prozesses müssen für den gesamten Lebenszyklus des Produkts im dokumentierten Prozess für die Produktrealisierung umgesetzt werden.

ANMERKUNG Ein dokumentierter Prozess des Qualitätsmanagementsystems kann vom Hersteller verwendet werden, um die Sicherheit systematisch zu behandeln, insbesondere, um die frühe Feststellung von Gefährdungen und Gefährdungssituationen in komplexen zellbasierten medizinischen Produkten zu ermöglichen.

Die Einhaltung der Anforderungen ist durch Überprüfung der entsprechenden Dokumente, wie z. B. Risikomanagementakte, festzustellen. Die Überprüfung wird von befugtem Personal durchgeführt und dokumentiert.

4.2.2 Verantwortlichkeiten

Der Hersteller muss über eine Organisationsstruktur und Ablaufverfahren verfügen, die seinen Tätigkeiten entsprechen. Es muss ein Organigramm mit genau festgelegten Verantwortlichkeiten und Weisungsbefugnissen vorliegen.

Der Hersteller muss die Verfügbarkeit angemessener Ressourcen und von qualifiziertem Personal für die Herstellung des Produkts und die mit dem Risikomanagement verbundenen Tätigkeiten sicherstellen.

Der Hersteller muss:

- a) die Strategie zur Festlegung von Kriterien für die Vertretbarkeit von Risiken festlegen und dokumentieren. Diese Strategie muss sicherstellen, dass die Grundlage der Kriterien geltende nationale oder regionale Bestimmungen und einschlägige Internationale Normen sind und dass verfügbare Informationen, wie z. B. der allgemein anerkannte Stand der Technik und bekannte Belange der Beteiligten, berücksichtigt werden;
- b) die Eignung des Risikomanagement-Prozesses in geplanten Zeitabständen überprüfen, um dessen fortlaufende Wirksamkeit sicherzustellen, und alle getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen dokumentieren. Diese Überprüfung kann Teil der Überprüfung des Qualitätsmanagementsystems sein.

4.2.3 Dokumentation

4.2.3.1 Die Tätigkeiten des Risikomanagements müssen dokumentiert werden. Ein geeignetes Instrument kann eine Risikomanagementakte sein, die den Risikomanagementplan einschließt.

Im Risikomanagementplan oder in einem gleichwertigen Dokument enthaltene relevante Informationen müssen Folgendes einschließen:

- a) den Anwendungsbereich der geplanten Tätigkeiten des Risikomanagements, indem das zellbasierte medizinische Produkt und seine Lebenszyklusphasen, für die jedes Element des Plans gilt, bestimmt und beschrieben werden;
- b) die Zuordnung von Verantwortlichkeiten und Befugnissen;
- c) Anforderungen an die Überprüfung der Tätigkeiten des Risikomanagements;
- d) Kriterien für die Vertretbarkeit von Risiken auf der Grundlage der Strategie des Herstellers zur Festlegung vertretbarer Risiken, einschließlich der Kriterien für die Annahme von Risiken, wenn die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens nicht eingeschätzt werden kann;
- e) Tätigkeiten der Bestätigung;
- f) Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Erfassung und Überprüfung relevanter Informationen aus der Produktion und der Produktion nachgelagerten Phasen.

4.2.3.2 Die Risikomanagementakte oder ein gleichwertiges Dokument muss für jede festgestellte Gefährdung die Rückverfolgbarkeit auf folgende Punkte ermöglichen:

- a) die Risikoanalyse;
- b) die Risikobewertung;
- c) die Umsetzung, Bestätigung und Überwachung der Maßnahmen zur Risikokontrolle;
- d) die Beurteilung der Vertretbarkeit jedes Restrisikos unter Berücksichtigung von Risiko und medizinischem Nutzen bezogen auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch.

4.2.4 Personal

Personal, das direkt an den mit der Herstellung der zellulären Komponente eines zellbasierten medizinischen Produkts verbundenen Tätigkeiten beteiligt ist, muss für die Erfüllung derartiger Aufgaben qualifiziert sein und über die Kompetenz verfügen, derartige Aufgaben auf der Grundlage seiner Qualifikationen, Ausbildung und Schulung zu erfüllen.

4.3 Risikoanalyse

4.3.1 Allgemeines

Für den Prozess der Risikoanalyse werden verfügbare Informationen systematisch genutzt, um Gefährdungen zu identifizieren und damit verbundene Risiken einzuschätzen. Zu diesem Zweck sind alle Phasen des Lebenszyklus zu berücksichtigen. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Beschaffung von Zellen und/oder Geweben, allen mit diesem Material verbundenen Produktionsschritten und, falls zutreffend, dem Kombinationspartner im Fall von Kombinationsprodukten.

Die Umsetzung der geplanten Tätigkeiten zur Risikoanalyse und die Ergebnisse der Risikoanalyse sind in der Risikomanagementakte oder einem gleichwertigen Dokument aufzuzeichnen.

Informationen zu methodologischen Instrumenten für die Identifizierung und Bewertung von Risiken sind in ISO 14971 und ICH Q9 enthalten.

4.3.2 Vorgesehener Verwendungszweck und Identifizierung von Merkmalen, die sich auf die Sicherheit der zellulären Komponente des Produkts beziehen

Der bestimmungsgemäße Gebrauch und der Kontakt der zellulären Komponenten eines zellbasierten medizinischen Produkts mit dem Körper des Patienten oder des Anwenders müssen berücksichtigt werden. Die Materialmenge, die Kontaktfläche und die Art(en) des Materials, das mit Körpergewebe oder Körperflüssigkeiten in Kontakt kommt, sowie die Art der Körpergewebe oder Körperflüssigkeiten, mit denen es in Kontakt kommt, müssen in der Risikoanalyse behandelt werden.

Von besonderer Bedeutung sind kritische Analysen von:

- a) der Quelle der Zellen, was in den Anhängen C, I, J, K und L behandelt wird;
- b) dem Typ und Differenzierungszustand der Zellen, was in den Anhängen D, E, G, H, K, N, O und P behandelt wird;
- c) sämtlichen Aspekten des Herstellungsprozesses, was in den Anhängen E, F, G, H, J, L, M, N und P behandelt wird;
- d) bestimmte Manipulationen, die dazu führen können, dass Zellen tumorerzeugend oder unbeabsichtigterweise immunogen werden, was in den Anhängen E, K, M, N, O und P behandelt wird;
- e) der Möglichkeit einer Kreuzkontamination, was in den Anhängen C, D, F, H, I, J, L und M behandelt wird;
- f) der Rückverfolgbarkeit des Materials, was in den Anhängen C, D, F, G, H und I behandelt wird;
- g) der Verhinderung der Zersetzung, was in den Anhängen D, E, G, H, N, O und P behandelt wird;
- h) unbeabsichtigten Wechselwirkung zwischen zellulären und nichtzellulären Komponenten des Produkts, was in den Anhängen E und O behandelt wird;
- i) der klinischen Bewertung und Prüfung, die in Anhang P behandelt wird.

4.3.3 Identifizierung von Gefährdungen

Die möglichen Gefährdungen in Verbindung mit der Verwendung von Zellen und Geweben menschlichen Ursprungs müssen identifiziert und dokumentiert werden. Insbesondere sind die Gefährdungen durch Zellen und Gewebe menschlichen Ursprungs zu beachten, und zwar in Bezug auf:

- a) Kontamination durch Bakterien, Schimmelpilze, Hefepilze oder Parasiten;
- b) Kontamination durch Viren;
- c) Kontamination durch Erreger, die TSE hervorrufen;

- d) Kontamination durch Material das für unerwünschte pyrogene, immunologische oder toxikologische Reaktionen verantwortlich ist;
- e) Zersetzung des Produkts und Abbauprodukte;
- f) fehlende Umkehrbarkeit der Behandlung;
- g) Gefährdungen in Verbindung mit dem tumorerzeugenden Potential der verwendeten Zelltypen;
- h) Ausfall der Rückverfolgbarkeit;
- i) Komplikationen, die sich aus unbeabsichtigten physiologischen und anatomischen Auswirkungen ergeben. Dazu gehören eine unbeabsichtigte Zellwanderung, die unerwünschte Freisetzung biologisch aktiver Substanzen, wie z. B. Hormone und Zytokine, und eine unbeabsichtigte Wechselwirkung zwischen zellulären und nichtzellulären Komponenten des Produkts.

Bei der Verwendung von Stammzellen könnten zusätzliche Risiken auftreten. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Prüfung auf Tumorigenität und Untersuchungen zur Bioverteilung gelten. Örtliche regulatorische Anforderungen hinsichtlich der Verwendung dieser Zellen sind einzuhalten.

Zur Bewertung der Kontamination mit anderen, nicht klassifizierten pathogenen Einheiten können ähnliche Prinzipien gelten.

4.4 Risikobewertung

Alle identifizierten Risiken müssen bewertet werden. Für jede identifizierte Gefährdung muss der Hersteller unter Anwendung der im Risikomanagementplan festgelegten Kriterien entscheiden, ob eine Risikominderung erforderlich ist. Die Ergebnisse dieser Risikobewertung müssen in der Risikomanagementakte oder einem gleichwertigen Dokument aufgezeichnet werden.

In Anhang B sind die Hauptkategorien der zu berücksichtigenden Risiken aufgeführt.

4.5 Risikokontrolle

4.5.1 Allgemeines

Für die Beherrschung des Risikos müssen Entscheidungen getroffen und Maßnahmen eingeführt werden, durch die Risiken bis auf eine festgelegte Stufe gemindert oder innerhalb festgelegten Grenzen gehalten werden. Der Hersteller muss eine oder mehrere Maßnahmen der Risikokontrolle identifizieren, die geeignet ist/sind, das Risiko bzw. die Risiken auf eine vertretbare Stufe zu mindern. Die Wahlmöglichkeiten zur Risikokontrolle müssen dokumentiert und begründet werden.

Das Flussdiagramm in Anhang B gibt einen Überblick über den Risikomanagement-Prozess. Wenn im Verlauf des Risikomanagement-Prozesses weitere Risiken identifiziert werden, muss der Hersteller entscheiden, ob andere einschlägige Normen oder Vorschriften einzuhalten sind. Die Entscheidung sollte begründet und dokumentiert sein.

4.5.2 Bewertung des Restrisikos

Nach Durchführung der Maßnahmen der Risikokontrolle muss jedes Restrisiko anhand der im Risikomanagementplan festgelegten Kriterien bewertet werden. Es ist zu überprüfen, ob durch eine der Maßnahmen zur Risikominderung neue Risiken entstanden sind. Die Ergebnisse dieser Bewertung müssen in der Risikomanagementakte oder einem gleichwertigen Dokument aufgezeichnet werden.

4.6 Bewertung der Vertretbarkeit des gesamten Restrisikos

Bei der Bewertung der Vertretbarkeit des gesamten Restrisikos muss das Verhältnis zwischen dem Restrisiko nach dem Umsetzen aller Maßnahmen zur Risikokontrolle und dem erwarteten medizinischen Nutzen im Vergleich zu verfügbaren Alternativen berücksichtigt werden. Wenn Restrisiken vorliegen in Bezug auf

- die Kontamination durch Viren, Parasiten, Bakterien, Schimmelpilze, Pilze oder Infektionserreger, die TSE hervorrufen, und oder
- Gefährdungen im Zusammenhang mit tumor erzeugendem oder immunogenem Potential der verwendeten Zelltypen vorliegen,

müssen in der Beurteilung insbesondere die Risiken und Vorteile der Verwendung alternativer Materialien, die nicht mit derartigen Risiken verbunden sind, wie z. B. synthetische Materialien, Materialien anderer Spezies oder Materialien autologen menschlichen Ursprungs, und die Anwendung von Alternativen für dieselben vorgesehenen Verwendungszwecke erörtert werden.

Wenn das Restrisiko nicht die Kriterien für die Vertretbarkeit eines Risikos erfüllt, darf das Gesamtrisiko nur dann als vertretbar beurteilt werden, wenn es durch die Erwägung von außergewöhnlichem Nutzen und Durchführbarkeit mit dokumentierter Begründung abgewogen wurde.

Falls zutreffend, muss die Bewertung bestimmter Patienten-Grundgesamtheiten (z. B. immungeschwächter Personen) beachtet werden.

4.7 Informationssystem für die Produktion und die der Produktion nachgelagerten Phasen

Der Hersteller muss ein System zur routinemäßigen und systematischen Erfassung und Überprüfung von Informationen über die mit der Anwendung des zellbasierten medizinischen Produkts und gleichartiger Produkte verbundenen Risiken in der Produktion und den der Produktion nachgelagerten Phasen einrichten, dokumentieren und aufrechterhalten. Die erhaltenen Informationen müssen überprüft und bewertet werden und die Ergebnisse müssen bei der Überprüfung des Risikomanagement-Prozesses berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Grundsätze der Überwachung nach dem Inverkehrbringen und/oder der Arzneimittelüberwachung können berücksichtigt werden.