



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

# GAPP-projekti

Anu Puomila, ylitarkastaja  
Fimea, Luvat ja tarkastukset –yksikkö, SOHO-jaosto

Kudoslaitospäivä 21.11.2019

# FACILITATING THE AUTHORISATION OF PREPARATION PROCESS FOR BLOOD, TISSUES AND CELLS



- 3 vuoden pituinen Joint Action – alkoi toukokuussa 2018
- 24 partneria (viranomaisia, veripalvelu- ja kudoslaitoksia, tiede-/kattojärjestöjä, sairaaloita yms.) 17 jäsenmaasta
- Verkkosivut: <https://www.gapp-ja.eu/>
- Fimea vetovastuussa kahdesta työpaketista kumppanin kanssa

## GAPP-työpaketit

- WP1:** Coordination & Management
- WP2:** Dissemination & Communication
- WP3:** Evaluation
- WP4:** Integration in national policies and sustainability
- WP5:** Development of Overall Guidance on organization of PPA system
- WP6:** Technical Annex 1 to overall guidance: authorisation of changes in donation, procurement and collection, processing, preservation, storage and distribution
- WP7:** Technical Annex 2 to overall guidance: assessing the quality and safety of donor testing, pathogen reduction and sterilization steps as part of PPA
- WP8:** Technical Annex 3 to overall guidance: assessing clinical data as part of PPA
- WP9:** Knowledge sharing on PPA between EU CAs
- WP10:** Training courses and manual for training

## Taustaa

- Komissiojohtoinen veri-/kudosdirektiivien arviointi saatu valmiiksi:
  - Uusien prosessien viranomaisluvitusta olisi tarvetta vahvistaa ja prosessia muokata
  - Veri-/kudosvalmisteiden kliininen lopputulos/”teho” potilaassa tulisi osoittaa
- Uudentyyppiset veri-/kudosvalmisteet saattavat olla monimutkaisempia → korkeampi riski
- Uusien valmistusmenetelmien suhteen tulisi arvioida laatu, turvallisuus ja kliininen lopputulos potilaassa

## **WP7 luonnostelee *Technical Annex 2 to overall guidance: assessing the quality and safety of donor/donation testing, pathogen reduction and sterilization steps as part of PPA***

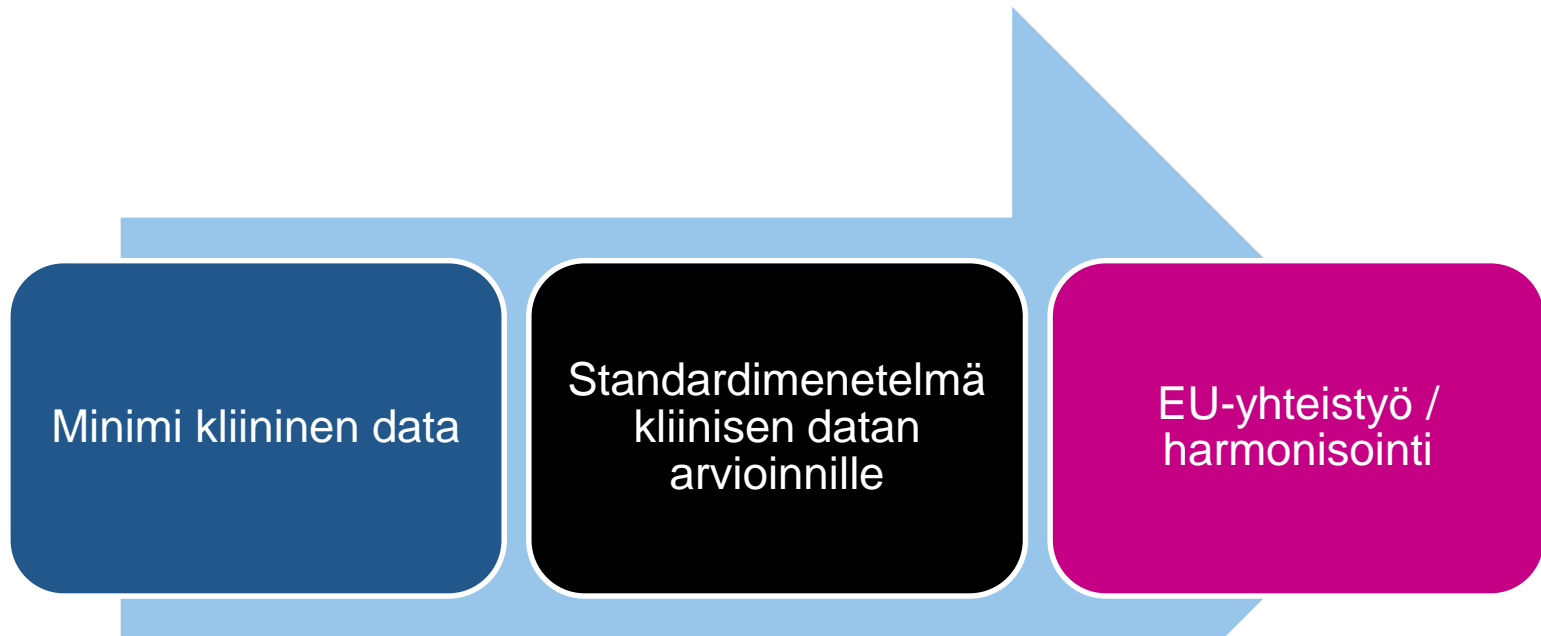
1. Requirements for selection, validation and performance of donor/donation infectious marker testing/screening kits and other methods (*ABM*)
2. Requirements and criteria for laboratories performing donor/donation and infectious disease screening and microbiological testing of blood components/tissues/cell graft (*Fimea*)
3. Criteria for validation of pathogen reduction steps (*Fimea*)
4. Criteria for validation of sterilisation processes (*Fimea*)
5. Requirements and criteria for microbiological quality of the final product (*ABM*)

WP7:n vetäjät: Fimea, FI & Agence de la Biomédecine (ABM), FR

## WP7:ssa mukana asiantuntijoita:

- Agence de la biomédecine (ABM), FR
- Finnish Medicines Agency (Fimea), FI
- ex-NHSBT, now Independent Consultant, GB
- Paul Ehrlich Institut (PEI), DE
- European Blood Alliance (EBA)
- Centro Nazionale Sangue (CNS), IT
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
- Finnish Red Cross Blood Service, FI
- NHS Blood and Transplant (NHSBT), GB
- Health Products Regulatory Authority (HPRA), IE
- Public Umbilical Cord Blood Bank, Crete, GR
- Hôpital Henri-Mondor (Virology), FR
- Human Tissue Authority (HTA), GB
- Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía, ES
- Health Products Regulatory Authority (HPRA), IE
- Blood and Tissue Bank CBB, ES
- European Blood Alliance (EBA)
- The Bologna University Hospital Authority St. Orsola-Malpighi Polyclinic, IT
- Regea Cell and Tissue Center, FI
- Transplant Agency, MD
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), FR
- ETB-BISLIFE, NL
- European Eye Bank Association

## WP8 pyrkii kehittämään viranomaisille menettelyn klinisen datan arviointia varten



WP8:n vetäjät: Fimea, FI & Barcelona Tissue Bank, ES

## WP8 Deliverable 8.1

- Haastateltiin:
  - Euroopan suurimpia kudosis-/solurekistereitä:
    - EBMT (Hematopoietic Stem Cell Transplants & Cell Therapies)
    - ECCTR (Cornea & Cell Transplantation)
    - ESHRE (Medically Assisted Reproduction)
  - Kahta kansallista viranomaisrekisteriä:
    - THL:n hedelmöityshoitorekisteri (Suomi)
    - Registo Português de Transplantação kudosis-/solu-/elinluovutussektorilla (Portugali)
- Verisektorin rekistereitä ei saatu mukaan



## WP8 Deliverable 8.1

- Johtopäätökset:
  - Rekisterit keräävät oman sektorinsa asiantuntijoiden määrittelemää kliinistä dataa, josta on hyötyä tutkimukselle ja hoitomuotojen arvioinnissa
  - Tällä hetkellä vain EBMT:n ja ECCTR:n rekisterit keräävät yksittäisen potilaan/hoidon dataa, muut summatason tietoa
  - Rekisterit eivät sellaisenaan sovellu viranomaistarkoitukseen (niitä ei ole suunniteltu viranomaiskäyttöön)

## WP8 Deliverable 8.2

Käytiin läpi ohjeistot, joissa määritelty potilaiden kliinisen seurannan menettelyitä riskitason mukaan:

- EuroGTP II
- VISTART Joint Action
- Outcomes of SoHO Vigilance & Surveillance Project (V&S Project)
- Notify Library – The NOTIFY Guide on Vigilance and Surveillance
- Guidelines for the Blood Transfusion Services in UK and the Transfusion Handbook (JPAC)
- Risk-Based Decision-Making Framework for Blood Safety (Alliance of Blood Operators)
- Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of ATMPs (EMA)

## WP8 Deliverable 8.2

Ohjeistoista löydetyt yhteiset riskiluokat:

- Ei-toivottu immunogeenisyys
- Siirteen kiinnittymättömyys/raskauden menetys
- Infektion siirtyminen siirteen mukana
- Toksisuus/karsinogeenisyys
- Muut riskit

## Rekistereiden ja riskiluokkien vertailu (1/2)

BTC type/Registry	Risk criteria				
	Unwanted immunogenicity	Implant failure/engraftment failure/pregnancy loss	Transmission of infectious agents	Toxicity/Carcinogenicity	Other potential risks
Cornea and Cell / ECCTR	N/A	Graft failure details: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary graft failure (graft never cleared)</li> <li>• Irreversible rejection</li> <li>• Infection</li> <li>• Recurrence of original disease</li> <li>• Endothelial decompensation</li> <li>• Astigmatism</li> <li>• Re-bubbling</li> <li>• Other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infection (see graft failure details and other follow up complications)</li> </ul>	N/A	Follow-up complications: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaucoma</li> <li>• Cataract Surgery</li> <li>• Astigmatism</li> <li>• Re-bubbling</li> <li>• Recurrence of original disease</li> <li>• Other</li> </ul>
Haematopoietic stem cells / EBMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute GvHD</li> <li>• Chronic GvHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early graft loss</li> <li>• Hematopoietic chimaerism</li> <li>• Late graft failure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial infections</li> <li>• Fungal infections</li> <li>• Viral infections</li> <li>• Parasites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapse or progression/persistent disease</li> <li>• Secondary malignancy</li> <li>• Pulmonary toxicity</li> <li>• Cardiac toxicity</li> <li>• Central nervous system toxicity</li> <li>• Gastrointestinal toxicity</li> <li>• Skin toxicity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• End-organ diseases (eg. pneumonia, hepatitis, cystitis, skin infection etc.)</li> <li>• Non-infection related complications</li> <li>• Haemorrhage</li> <li>• Interstitial pneumonitis</li> <li>• Severe Veno occlusive disorder</li> <li>• Renal failure</li> <li>• Multiple organ failure</li> </ul>
MAR / ESHRE	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy losses</li> </ul>	N/A	N/A	N/A

## Rekistereiden ja riskiluokkien vertailu (2/2)

BTC type/Registry	Risk criteria				
	Unwanted immunogenicity	Implant failure/ engraftment failure/ pregnancy loss	Transmission of infectious agents	Toxicity/ Carcinogenicity	Other potential risks
Blood products	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute haemolytic transfusion reactions</li> <li>• Delayed haemolytic transfusion reactions</li> <li>• Transfusion-associated GvHD</li> <li>• Allergic transfusion reactions (e.g. urticaria, angio-oedema, anaphylaxis)</li> <li>• Transfusion-related acute lung injury (TRALI)</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial infections</li> <li>• Viral infections</li> <li>• Protozoal infections (incl. malaria)</li> <li>• Prions (incl. Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD))</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-haemolytic transfusion reactions</li> <li>• Transfusion-associated circulatory overload (TACO)</li> </ul>

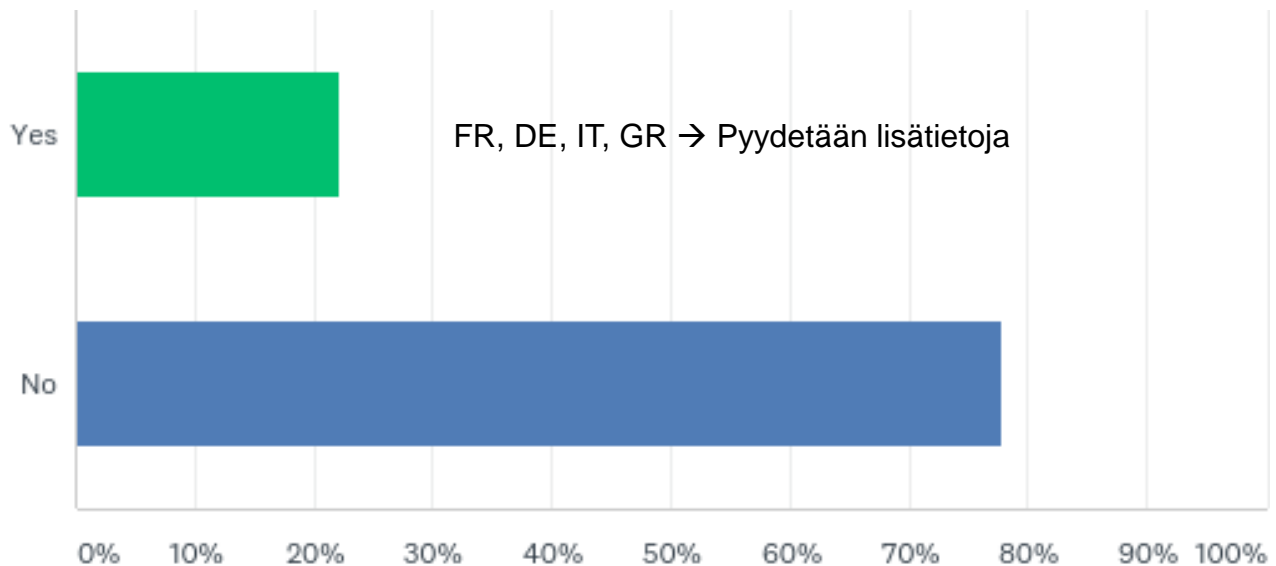
## WP8 Deliverable 8.2

*Viisi riskiluokkaa (ei-toivottu immunogeenisyys, siirteen kiinnittymättömyys/raskauden menetys, infektion siirtyminen siirteen mukana, toksisuus/karsinogeenisyys, muut riskit):*

- Siirteen laadun ja turvallisuuden hyviä indikaattoreita
- Uusia veri-/kudos-/solu-valmisteita/-käsittelymenetelmiä arvioitaessa muodostaisivat vaadittavan kliinisen tiedon minimitason
- Jäsenmaiden viranomaiset voisivat arvioida kliinisen hyödyn ja riskin suhdetta niiden avulla

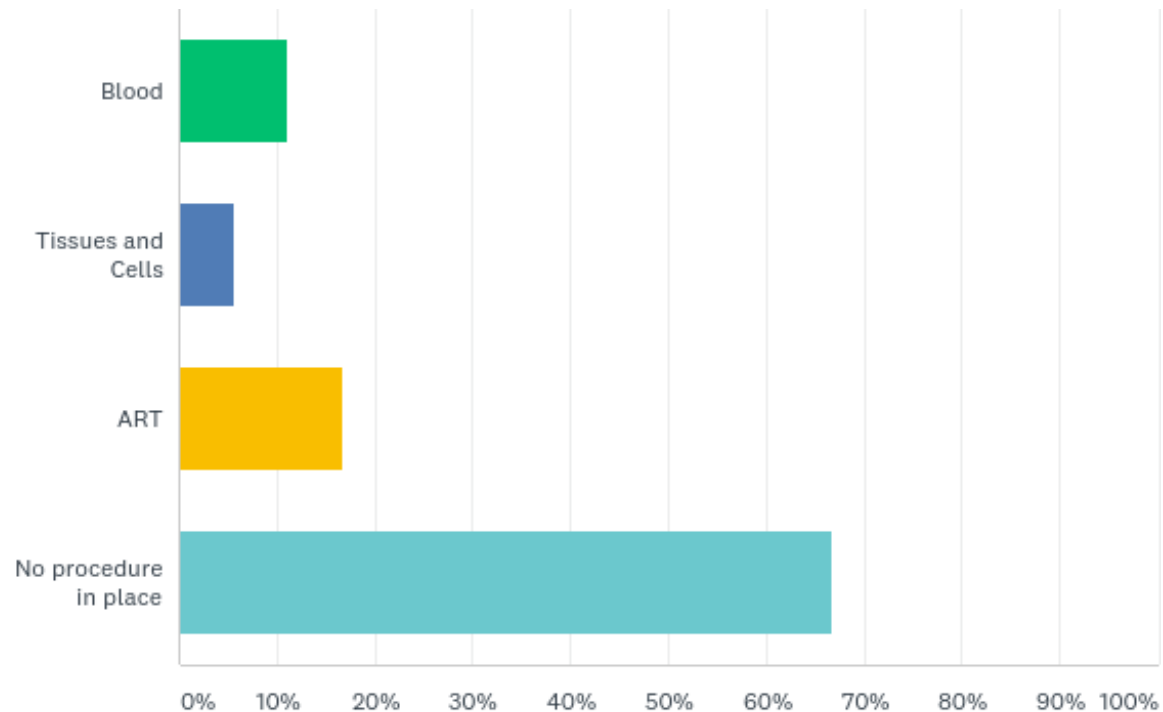
# Arvioiko viranomainen kliinistä dataa, kun myönnetään lupaa uudelle valmisteele/käsittelymenetelmälle?

Vastannut: 18 Kysymys ohitettu: 2



# Onko maassasi menetelmä, jolla seurataan kliinistä lopputulosta seuraavien siirteiden saajilla:

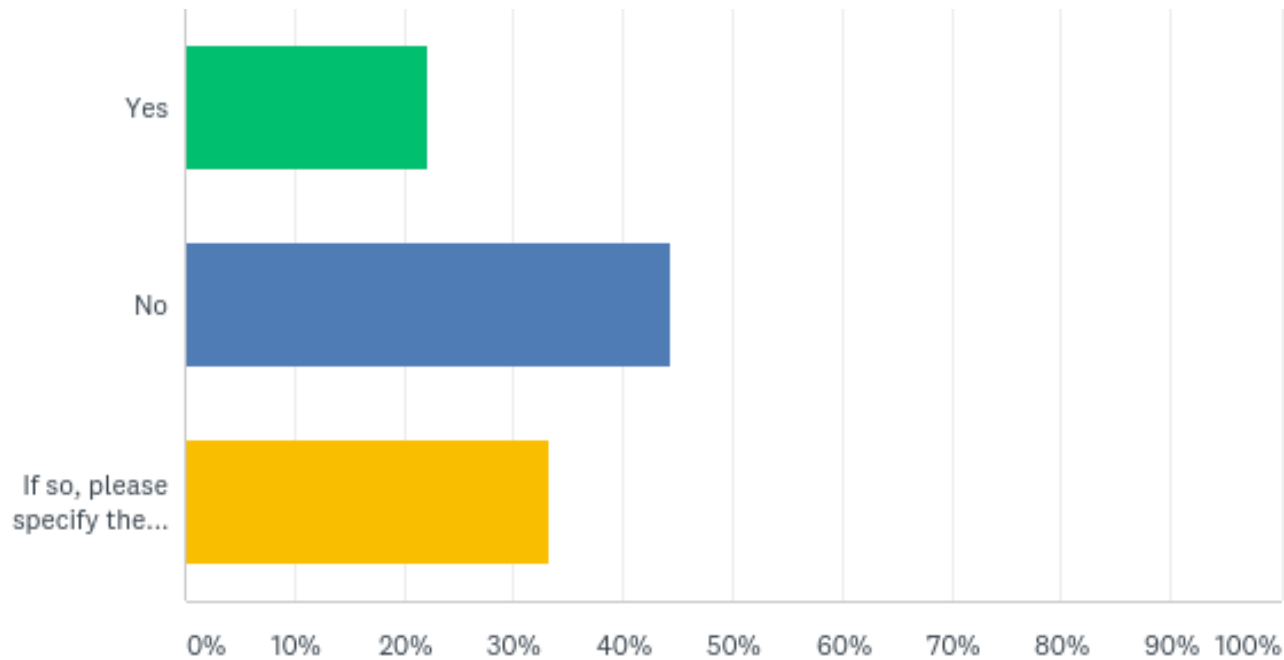
Vastannut: 18 Kysymys ohitettu: 2





# Onko maassasi kansallisia/paikallisia rekistereitä, joilla kerätään kliinistä dataa veri-/kudos-/solusiirteiden saajista?

Vastannut: 18 Kysymys ohitettu: 2



## WP8 jatko

- Deliverable D8.3 → ohjeisto viranomaisille kliinisen tiedon arvioinnista ja lupien myöntämisestä, jos kyseessä uusi veri-/kudos-/soluvalmiste tai käsittelymenetelmä
  - Asiantuntijoita mukana
- Deliverable D8.4 (*Data model of information on clinical outcome of application of human blood, cell, and tissue therapeutics*)
  - WP9 (Paul-Ehrlich-Institut, Saksa) johtaa työtä

## **Deliverable D8.3. *Methodological framework to evaluate quality and safety of human BTC therapeutics based on clinical outcome data requested for authorisation processes upon introduction of innovation to the current processing and testing protocols for human BTC therapeutics***

### **1. Introduction**

1.1. Objectives and Purpose

### **2. Clinical Data**

2.1. Minimal data/requirements based on the level of risk

2.2. Structure of data

2.3. Strategies to collect data / data sources

2.3.1. Clinical evaluation protocols

2.3.2 Use of scientific publications; Stakeholders providing scientific publications/references

2.3.3. Use of registries

2.3.4. Other ancillary data

Ryhmä A

### **3. Requirements of clinical evaluation protocols**

3.1. Agreements

3.2. Data collection

3.3. Curriculum/experience of clinicians

3.4. Insurance

3.5. Multi-center studies

Ryhmä B

## WP8:n haasteita

- Olemassaoleviin rekistereihin linkin luominen:
  - Rekistereitä ei ole luotu viranomaiskäyttöä varten (ne sisältävät kliinistä dataa, mutta eivät esim. käsittelymenetelmien tietoja tai lopputuotteen testituloksia)
  - Rekisterit eivät ole kovin joustavia rakenteeltaan
  - Eurooppalaista verivalmisteiden käyttöön liittyvää rekisteriä ei ole olemassa
- Tiedonkeruun haasteet:
  - Kerättävän tiedon/parametrien lukumäärän tulisi pysyä kohtuullisena
  - Tiedon lähettämistä kahteen paikkaan ei pidetä järkevänä

## Fimean GAPP-tiimi

- Projektipäällikkö: Anu Puomila  
[anu.puomila@fimea.fi](mailto:anu.puomila@fimea.fi), puh. 029 522 3242
- Projektiryhmä: Sari Tähtiharju  
Kristiina Järvinen
- Projektin omistaja: Johanna Nystedt
- Lisäksi mukana: Jaana Vesterinen ja Paula Korhola (WP7)  
Karri Penttilä (WP8)

