

Wegleitung
Zulassung Radiopharmazeutikum

Identifikationsnummer: ZL000_00_034
Version: 2.1
Gültig ab Datum: 24.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Wegleitung	1
1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	4
1.1 Begriffsbestimmungen	4
1.1.1 Radiopharmazeutika	4
1.1.2 Radiodiagnostika	4
1.1.3 Radiotherapeutika	5
1.1.4 Radiopharmazeutika mit erhöhtem Risikopotenzial	5
1.1.5 Fachkommission für Radiopharmazeutika (FKRP)	5
1.2 Abkürzungen	6
2 Einleitung	7
2.1 Rechtsgrundlagen	7
3 Zielsetzung	8
4 Geltungsbereich	8
5 Beschreibung	9
5.1 Grundsatz zur Begutachtung und allgemeine Anforderungen	9
5.1.1 Grundsatz zur Begutachtung	9
5.1.2 Innovative Radiopharmazeutika (Radiodiagnostika und Radiotherapeutika)	9
5.1.3 Radiodiagnostika	10
5.1.4 Vereinfachte Zulassung von Radiopharmazeutika	10
5.1.4.1 Radiopharmazeutika mit Wirkstoffen, die seit mindestens 10 Jahren verwendet werden (Well Established Use, WEU)	11
5.1.4.2 Radiopharmazeutika, die im Ausland zugelassen sind	12
5.1.4.3 Radiopharmazeutika mit bekannten Wirkstoffen (BWS mit/ohne Innovation)	12
5.1.4.4 Radiopharmazeutika mit Orphan Drug Status (ODS)	13
5.1.5 Strahlenschutz	13
5.1.6 Unterlagenschutz	13
5.1.7 Arzneimittelinformation	13
5.1.8 Pharmakovigilanz	13
5.2 Fristen	14
5.3 Gebühren	14
5.4 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen	14
5.4.1 Allgemeines	14
5.4.2 Administrative Unterlagen (Modul 1 CTD / Part I NTA)	14

5.4.3	Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2 CTD / Part II NTA).....	14
5.4.4	Qualität (Modul 3 CTD / Part II NTA)	15
5.4.4.1	Richtlinien.....	15
5.4.4.2	Wirkstoffe	15
5.4.4.3	Zusammensetzung des Präparats	15
5.4.4.4	Spezifikationen	15
5.4.4.5	Anwendung, Markierungsvorschrift und Qualitätskontrolle.....	16
5.4.4.6	Radionuklid-Reinheit, radiochemische Reinheit, chemische Reinheit	16
5.4.4.7	Virologie (inkl. Prionen), DNS-Gehalt.....	17
5.4.4.8	Behälter, Spritzen, Zubehör	17
5.4.4.9	Stabilität	17
5.4.4.10	Klinische Prüfpräparate	17
5.4.5	Präklinik (Modul 4 CTD / Part III NTA)	17
5.4.5.1	Richtlinien.....	17
5.4.5.2	Daten zur Toxikologie und Pharmakologie.....	18
5.4.6	Klinik (Modul 5 CTD / Part IV NTA).....	18
5.4.6.1	Richtlinien.....	18
5.4.6.2	Wahl und Design der Studien	18
5.4.6.3	Radiodiagnostika	18
5.4.6.4	Radiotherapeutika	19
5.4.6.5	PMS-Erfahrung, falls im Ausland bereits zugelassen.....	19
5.4.6.6	Strahlenexposition	19
5.4.6.7	Immunogenität.....	19
6	Anhang.....	20
6.1	Besondere Aspekte gewisser Produktgruppen	20
6.1.1	Verwendungsfertige Radiopharmazeutika	20
6.1.2	Markierungsbestecke, Kits.....	20
6.1.3	Generatoren	21
6.1.4	PET-Präparate.....	21
6.1.5	Carrierhaltige Präparate	22
6.1.6	Präkursoren.....	23
6.1.7	Blutpräparate.....	23
6.2	„Well Established Use“ Wirkstoffe für Radiopharmazeutika	23
6.3	Zulassungsdokumentation von Radiopharmazeutika mit neuer aktiver Substanz (NAS)....	24

6.3.1	Dokumentation	24
6.3.2	Präklinische und klinische Studien mit Radiodiagnostika	30
6.3.3	Präklinische und klinische Studien mit Radiotherapeutika	31
6.3.4	Prüfung der operationellen Sicherheit von Generatoren	32

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

1.1 Begriffsbestimmungen

1.1.1 Radiopharmazeutika

Radiopharmazeutika sind Arzneimittel, die Radionuklide enthalten, deren Strahlung diagnostisch oder therapeutisch genutzt wird. Aufgrund ihrer radioaktiven Markierung sind sie mit geeigneten Messgeräten extern nachweisbar (Radiodiagnostika) oder führen in bestimmten Organen zu einer therapeutisch gewünschten Strahlenwirkung (Radiotherapeutika).

In Anhang 1 der Strahlenschutzverordnung (StSV) werden Radiopharmazeutika wie folgt definiert: Als Radiopharmazeutika im Sinne dieser Verordnung gelten namentlich:

- Pharmazeutika, welche in gebrauchsfertiger Form ein oder mehrere Radionuklide für die Anwendung in der Medizin enthalten (**verwendungsfertige Radiopharmazeutika**) (z.B. ¹³¹I-Kapseln)
- Nicht radioaktive Komponenten (Kits), die zur Herstellung von Radiopharmazeutika durch Neubildung von oder durch Verbindung mit Radionukliden unmittelbar vor der Anwendung am Menschen dienen (**Kits**, Markierbesteck) (z.B. Peptid zur Markierung, Tumorszintigraphie)
- Radionuklidgeneratoren mit einem festen Mutternuklid, auf dessen Basis ein Tochternuklid erzeugt wird, das durch Elution oder ein anderes Verfahren herausgelöst und zur Herstellung eines Radiopharmazeutikums verwendet wird (**Generatoren**) (z.B. Säule mit ⁹⁹Mo, woraus ^{99m}Tc eluiert wird)
- Radionuklide, die direkt oder als Vorstufen zur Radiomarkierung anderer Stoffe (Trägerverbindungen, Zellen, Plasmaproteine) vor Verabreichung dienen (**Präkursoren** (Vorstufe), Markierungslösung) (z.B. ⁹⁰Y-Lösung zur Markierung von Liganden).

Sowohl bei Radiodiagnostika, wie auch bei Radiotherapeutika gilt es zu unterscheiden zwischen reinen Isotopen (z.B. ¹³¹I aus verschiedenen Quellen) und Kombinationen aus teilweise patentgeschützten Molekülen („kalter“ Teil) mit Isotopen/Radionukliden.

1.1.2 Radiodiagnostika

Radiodiagnostika (RD) sind Radiopharmazeutika, die als in-vivo-Diagnostika zur Erkennung von Krankheiten eingesetzt werden. Sie kommen u.a. in der Szintigraphie, der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography) und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Anwendung und erlauben morphologische und/oder funktionelle Untersuchungen.

1.1.3 Radiotherapeutika

Radiotherapeutika (RT) sind Radiopharmazeutika, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden. Die systemische Gabe (in den meisten Fällen intravenös) gewährleistet eine Verteilung des Radiotherapeutikums im gesamten Körper, so dass beispielsweise Tumorabsiedlungen in unterschiedlichen Lokalisationen erreicht werden können. Dabei wird durch die Kopplung des Radionuklids an spezifische Liganden (Antikörper, Peptide, Aminosäuren) eine starke Bindung des Radiotherapeutikums an bestimmte Tumoren (z.B. neuroendokrine Tumore) erreicht. Auf diese Weise ist eine gezielte und relativ nebenwirkungsarme Bestrahlung des Tumors selbst und evtl. vorhandener Metastasen möglich.

1.1.4 Radiopharmazeutika mit erhöhtem Risikopotenzial

Gemäss Anhang 1 der StSV handelt es sich dabei um Markierbestecke zur Therapie, Radiodiagnostika für die PET sowie Radiopharmazeutika aus In-House-Produktion (mit und ohne Kit-Formulierung). Das sind Radiopharmazeutika mit hohem technischem Aufwand bei der Zubereitung und Synthese. Ihre Zubereitung muss unter der Leitung einer fachtechnisch verantwortlichen Person erfolgen, die die beruflichen Anforderungen nach Art. 6 Bst. d der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) erfüllt oder eine äquivalente Ausbildung abgeschlossen hat. Dies bedeutet, dass sie über ein Zertifikat der European Association of Nuclear Medicine (EANM) für Radiopharmazie und die notwendige Erfahrung verfügen muss.

1.1.5 Fachkommission für Radiopharmazeutika (FKRP)

Die FKRP berät das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Fragen zur Radiopharmazie. Die ausserparlamentarische Kommission erarbeitet Gutachten zu Zulassungsgesuchen von Radiopharmazeutika und zu sicherheitsrelevanten Fragestellungen in Zusammenhang mit Radiopharmazeutika. Die FKRP besteht aus Fachleuten der Wissenschaftsbereiche Nuklearmedizin, Pharmazie, Chemie und Strahlenschutz. Der Bundesrat wählt die FKRP Mitglieder auf Vorschlag des Eidgenössischen Departements des Innern (EDI). Sie ist bei Zulassungsverfahren für Radiopharmazeutika anzuhören (Art. 48 StSV). Ihre Empfehlung ist ebenfalls Grundlage für die Zustimmung des BAG zur Einhaltung der Vorgaben gemäss Strahlenschutzgesetzgebung.

1.2 Abkürzungen

AMBV	Verordnung vom 14. November 2018 über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV; SR 812.212.1)
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22)
AR	Assessment Report
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BWS	Bekannte Wirkstoffe
CA	Clinical Assessment
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
DMF	Drug Master File
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDI	Eidgenössisches Departement des Innern
FKRP	Fachkommission für Radiopharmazeutika
GebV-Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5)
GMP	Good Manufacturing Practice
HAM	Humanarzneimittel
HD	Hilfsdokument
HMEC	Human Medicines Expert Committee
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICRP	International Commission on Radiological Protection
NAS	Neue aktive Substanz
NCA	Nonclinical Assessment
NTA	Notice to Applicants
ODS	Orphan Drug Status
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PET	Positronen Emissions Tomographie
Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe
PK	Pharmakokinetik
PMS	Post Marketing Surveillance
PSUR	Periodic Safety Update Report
QA	Quality Assessment
RA	Regulatory Assessment
RD	Radiodiagnostikum
RT	Radiotherapeutikum
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
StSG	Strahlenschutzgesetz vom 22. März 1991 (SR 814.50)

StSV	Strahlenschutzverordnung vom 26. April 2017 (SR 814.501)
UraM	Verordnung des EDI vom 26. April 2017 über den Umgang mit radioaktivem Material (SR 814.554)
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21)
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV; SR 812.212.23)
WEU	Well Established Use

2 Einleitung

Radiopharmazeutika (Radiodiagnostika und Radiotherapeutika) sind bei der Verabreichung an die Patienten radioaktiv. Sie fallen somit unter die Gesetzgebung für Arzneimittel wie auch für Strahlenschutz.

Für in der Schweiz vertriebene Radiopharmazeutika ist von Swissmedic gemäss Art. 9 Absatz 1 HMG eine Zulassung notwendig. Ausgenommen davon sind Radiopharmazeutika, die den Kriterien für „Formula-Arzneimittel“ entsprechen und somit zulassungsbefreit sind (Art. 9 Abs. 2 Bst. a-c^{bis} HMG in Verbindung mit Art. 37 Bst. e VAM)¹ und Radiopharmazeutika, die im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden (Art. 9 Abs. 2 Bst. d HMG).

2.1 Rechtsgrundlagen

Arzneimittel

- HMG
 - Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
 - Art. 13 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren²
 - Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren

- AMZV
 - Art. 3 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
 - Art. 12ff. Angaben und Texte auf Behälter und Packungsmaterial

- VAZV
 - Art. 4ff. Anerkennung des Status als wichtiges Arzneimittel für seltene Krankheiten
 - Art. 12ff. Vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen
 - Art. 24ff. Vereinfachte Zulassung von wichtigen Arzneimitteln für seltene Krankheiten
 - Art. 27a Vereinfachte Zulassung von Radiopharmazeutika und Antidota mit allgemeiner medizinischer Verwendung

¹ In der Praxis handelt es sich bei nicht zulassungspflichtigen Radiopharmazeutika fast ausschliesslich um Radionuklide mit sehr kurzen Halbwertszeiten (in Minuten-Grössenordnung), welche in Zentren mit Zyklotron hergestellt und angewendet werden können und die Kriterien für ein Formula-Arzneimittel gemäss Art. 9 Absatz 2 HMG in Verbindung mit Art. 37 Bst. e VAM erfüllen. Formula-Arzneimittel sind nicht Gegenstand dieser Wegleitung.

² Siehe auch Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4*

Strahlenschutz

- StSG
 - Art. 15 Medizinische Strahlenanwendungen
 - Art. 28ff. Bewilligungspflicht
- StSV
 - Art. 46 Inverkehrbringen und Anwendung (von Radiopharmazeutika)
 - Art. 47 Zubereitung und Qualitätskontrolle (von Radiopharmazeutika)³
 - Art. 48 Fachkommission für Radiopharmazeutika
 - Anhang 1 Bestimmung technischer Begriffe
 - Anhang 8 Kennzeichnung von Kontroll- und Überwachungsbereichen
- UraM
 - Art. 50ff. Schutz der Patienten und Patientinnen

3 Zielsetzung

Diese Wegleitung legt die Anforderungen an eine Zulassung für Radiopharmazeutika in der Schweiz konkret dar. Sie richtet sich primär an die Verwaltungsorgane. Die Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Für die Gesuchsteller soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Zulassungsgesuche möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können. Abweichungen sind zulässig, wenn die Gesuchsteller gleichwertige Alternativen vorschlagen.

Swissmedic, die FKRP und bei Radiotherapeutika zusätzlich auch das Human Medicines Expert Committee (HMEC) beurteilen die Gesuchsunterlagen im Rahmen dieser Wegleitung nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik und unter Beizug der jeweils gültigen Fassung des Arzneibuches und der relevanten Richtlinien (ICH⁴, EANM⁵ etc.).

Alles was mit dem Strahlenschutz zusammenhängt, ist Gegenstand anderer Dokumente, die vom BAG herausgegeben werden⁶ und wird in dieser Wegleitung nicht näher ausgeführt. Jedoch müssen die Strahlenschutzaspekte in der Zulassungsdokumentation mitberücksichtigt werden.

4 Geltungsbereich

Die Wegleitung gilt für den Bereich Zulassung von Swissmedic und ist anwendbar auf Humanarzneimittel (HAM).

³ Siehe [EANM Guidelines on Good Radiopharmacy Practice \(cGRPP\) in the Preparation on Radiopharmaceuticals](#)

⁴ www.ich.org

⁵ www.eanm.org

⁶ [StSG, BAG Strahlung, Radioaktivität und Schall](#)

5 Beschreibung

5.1 Grundsatz zur Begutachtung und allgemeine Anforderungen

5.1.1 Grundsatz zur Begutachtung

Die Gesuchstellerin muss ihren Wohn- oder Geschäftssitz in der Schweiz haben und über die erforderlichen Betriebsbewilligungen von Swissmedic (siehe Art. 10 HMG) sowie des BAG (siehe Art. 28 StSG) verfügen.

Radiopharmazeutika dürfen erst in Verkehr gebracht oder am Menschen angewendet werden, wenn sie von Swissmedic mit Zustimmung des BAG zugelassen worden sind (vgl. Art. 9 Abs. 1 HMG sowie Art. 46 StSV, Ausnahmen sind in Kapitel 2 erwähnt). Dazu wird das Zulassungsgesuch mit der entsprechenden Dokumentation bei Swissmedic eingereicht.

Die Zulassungsdokumentation wird von Swissmedic, der FKRP und bei Radiotherapeutika zusätzlich von Mitgliedern des HMEC begutachtet. Sowohl bei Radiodiagnostika, als auch bei Radiotherapeutika trifft Swissmedic (mit Zustimmung des BAG) den abschliessenden Zulassungsentscheid. Die FKRP steht als beratendes Gremium zur Verfügung und das HMEC kann Empfehlungen abgeben.

Für alle Gesuche um Zulassung und Änderung von Radiopharmazeutika übernimmt die Abteilung Regulatory Assessment (RA) von Swissmedic die Koordinations-, Planungs- und Korrespondenzaufgaben und verfasst den regulatorischen Evaluationsbericht.

Die Begutachtung von Gesuchen um Zulassung, Zulassungserweiterung und Änderung (grössere Änderungen des Typs II) von **Radiodiagnostika** erfolgt i.d.R. durch die Mitglieder der FKRP, die auch den Assessment Report (AR) verfassen. Die Assessors von Swissmedic (QA, NCA und CA) plausibilisieren das Begutachtungsergebnis der FKRP und begutachten die Gesuche aus regulatorischer Sicht.

Bei Gesuchen um Zulassung und Änderung von **Radiotherapeutika** fokussiert die FKRP ihre Beurteilung auf die Eigenschaften des Radionuklids, insbesondere auf die Strahlenschutzaspekte, die Dosimetrie und die Qualitätsdokumentation des Präparats und berät Swissmedic bei der Entscheidungsfindung. Die Assessors von Swissmedic verfassen bei diesen Gesuchen die ARs. Der AR Strahlenschutz wird von FKRP Mitgliedern ergänzt. Das HMEC formuliert seine Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie zum Nutzenrisikoverhältnis des Radiotherapeutikums in Form einer Empfehlung.

5.1.2 Innovative Radiopharmazeutika (Radiodiagnostika und Radiotherapeutika)

Arzneimittel mit neuen radiodiagnostischen oder radiotherapeutischen Substanzen (z.B. neue Radioisotope, neue synthetisch hergestellte Peptide, neue Kombinationen von Liganden und Nukliden) und biotechnologische Radiopharmazeutika, gelten als Arzneimittel mit neuer Aktivsubstanz (NAS). Dafür wird eine vollständige Dokumentation im CTD-Format verlangt (siehe dazu Anhang 9.3 *Zulassungsdokumentation von Radiopharmazeutika mit neuer aktiver Substanz (NAS)*).

Bei innovativen Radiopharmazeutika empfiehlt Swissmedic die Einholung von Scientific Advice und die Durchführung eines Pre-submission Meetings vor Gesuchseinreichung. Diese Beratung präjudiziert jedoch nicht die Begutachtung der Unterlagen oder den definitiven Zulassungsentscheid, welcher erst anhand der vorliegenden Daten (Studienergebnisse) getroffen werden kann.

Für innovative **Radiodiagnostika**, welche in der verabreichten Dosierung aufgrund deren geringen Menge keine pharmakodynamische Wirkung im Körper entfalten sollten, sind Vereinfachungen aufgrund einer begründeten Risikoanalyse durch die Gesuchstellerin und in Absprache mit Swissmedic möglich. Es handelt sich dabei meist um eine einmalige Anwendung eines kurzlebigen Isotops.

Bei **Radiotherapeutika** ist grundsätzlich die Wirksamkeit und Sicherheit in den beantragten Indikationen anhand von vergleichenden, randomisierten klinischen Studien zu belegen.

Für gewisse Präparatekategorien (z.B. Orphan Drugs) kann die geforderte Datenmenge reduziert werden, sofern damit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der beanspruchten Anwendung bewiesen werden kann.

5.1.3 Radiodiagnostika

Die Menge der radioaktiv markierten Trägermoleküle bei der Verabreichung von RD ist sehr klein und es wird in der Regel nicht mit einer pharmakodynamischen Wirkung gerechnet. Da Radiodiagnostika in der Regel nicht mehrmals verabreicht werden, sind Toxizität und Strahlendosen gering und negative Langzeitwirkungen werden im Allgemeinen nicht erwartet. Dennoch sind unerwünschte Wirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen, die auch bei geringen Konzentrationen auftreten können, in Betracht zu ziehen.

Im Allgemeinen reicht eine Qualitätsdokumentation sowie Daten zu Biodistribution und Überempfindlichkeits- / Sensibilisierungspotential (Sicherheit) sowie Ergebnisse bildgebender Verfahren (Kriterium einer diagnostischen Wirksamkeit). Wenn mit einem Radiodiagnostikum eine bestimmte Diagnose indirekt gestellt werden soll, sind die Sensitivität und Spezifität der Methode sowie die Aussagekraft der Diagnose im Vergleich zu etablierten Standardverfahren zu bestimmen. Dazu gehören auch statistische Auswertungen zur Diagnose-Effizienz (z.B. bzgl. Unterstützung von medizinischen Entscheiden durch korrektes Staging, etc.).

Für Präparate mit carrierhaltigen Nukliden⁷ muss die potentielle akute Toxizität des Elementes mittels adäquaten toxikologischen bzw. klinischen Daten evaluiert werden.

5.1.4 Vereinfachte Zulassung von Radiopharmazeutika

Die Vereinfachungen bedeuten Erleichterungen in der Dokumentationspflicht bezüglich Daten aus pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen (es wird immer eine vollständige Dokumentation zur Qualität verlangt).

Reduzierte Anforderungen an die präklinische und klinische Datenmenge kommen bei den in den Kapiteln 5.4.1 bis 5.4.4 beschriebenen Radiopharmazeutika (RD und RT) zum Tragen und sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Nachforderung von weiteren Daten kann bei Unklarheiten nötig sein.

⁷ Carrier entspricht einem Überschuss des „kalten“ Nuklids des betroffenen Elementes

Vereinfachte Zulassung	Typ	Anforderungen an die Dokumentation	
		Prälinik	Klinik
WEU (5.4.1)	RD	Literaturdaten	Bilder aus der Zielpopulation
	RT	Literaturdaten	Literaturdaten, Dosimetrie
Im Ausland zugelassen (5.4.2)	RD	Präklinische Daten der ausländischen Zulassungsdokumentation	Klinische Daten der ausländischen Zulassungsdokumentation Bilder aus der Zielpopulation
	RT	Präklinische Daten der ausländischen Zulassungsdokumentation	Klinische Daten der ausländischen Zulassungsdokumentation Bilder bei einem repräsentativen Patientenkollektiv
BWS (5.4.3)	RD	Literaturdaten resp. Biodistribution, falls Qualität des RD nicht vergleichbar ist	Ergebnisse bildgebender Verfahren
	RT	Literaturdaten resp. Biodistribution, falls Qualität des RT nicht vergleichbar ist	Klinische Studien zur therapeutischen Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel Anwendungsbeobachtungen bei begrenzter Patientenzahl
ODS (5.4.4)	RD	Keine Vereinfachung ⁸	Bilder aus der Zielpopulation Limitierte Datenlage durch Seltenheit der Erkrankung wird berücksichtigt
	RT	Keine Vereinfachung ⁸	Phase 1 bis 3 Studien Limitierte Datenlage durch Seltenheit der Erkrankung wird berücksichtigt

Tabelle 1: Geforderte präklinische und klinische Daten bei der entsprechenden vereinfachten Zulassung.

5.1.4.1 Radiopharmazeutika mit Wirkstoffen, die seit mindestens 10 Jahren verwendet werden (Well Established Use, WEU)

Gemäss Art. 27a Abs. 1 VAZV können Radiopharmazeutika, die einen Wirkstoff enthalten, der in keinem anderen von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel enthalten ist oder war, vereinfacht zugelassen werden. Dies, wenn der Wirkstoff für die beantragte Indikation und Anwendungsart seit mindestens 10 Jahren in der Schweiz und/oder im Ausland verwendet wird und seine Sicherheit und Wirksamkeit aufgrund der gesammelten Anwendungserfahrungen allgemein anerkannt ist (Art. 27a Abs. 1 Bst. a VAZV) und wenn das Präparat in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle für die beantragte Indikation und Anwendungsart zugelassen ist oder war oder von der zuständigen ausländischen Behörde oder von Swissmedic für die Behandlung bestimmter Patientinnen oder Patienten bewilligt worden ist (Art. 27a Abs. 1 Bst. b VAZV). Eine Liste solcher Wirkstoffe wird von Swissmedic in Zusammenarbeit mit der FKRP erstellt (siehe dazu Anhang 9.2 „Well Established Use“ *Wirkstoffe für Radiopharmazeutika*) und veröffentlicht.

Radiodiagnostika mit etablierten Wirkstoffen, die im Anhang 9.2 „Well Established Use“ *Wirkstoffe für Radiopharmazeutika* aufgeführt sind, können für die genannten Indikationen vereinfacht zugelassen werden. Diese Vereinfachungen bedeuten eine Reduktion der benötigten Daten auf Literaturdaten für die Prälinik und Bildern aus der Zielpopulation mit dem angemeldeten Präparat für die Klinik.

⁸ Der ODS hat in der Regel keinen Einfluss auf die präklinische Entwicklung.

Nur ausnahmsweise können **Radiotherapeutika** mit in der Schweiz noch nicht zugelassenen Wirkstoffen als Präparate mit „Well Established Use“ Wirkstoffen betrachtet und somit vereinfacht zugelassen werden (z.B.: ^{32}P -Natriumphosphat bei Polycythemia vera). Es empfiehlt sich hier, vor Gesuchseinreichung einen Scientific Advice bei Swissmedic einzuholen. Ansonsten gelten die Anforderungen gemäss Kapitel 5.2 *Innovative Radiopharmazeutika (Radiodiagnostika und Radiotherapeutika)*.

5.1.4.2 Radiopharmazeutika, die im Ausland zugelassen sind

Für Radiopharmazeutika, die im Ausland bereits zugelassen sind, gelten die Vorgaben gemäss der Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4* mit den entsprechenden Gesetzesartikeln.

Aufgrund der Strahlenschutzbestimmungen und dem zwingenden Einbezug der FKRP erfolgt bei Radiopharmazeutika immer eine eigene Begutachtung durch Swissmedic. Dies kann auch bedeuten, dass Daten verlangt werden, die im Ausland nicht erforderlich sind (z.B. Ergebnisse bildgebender Verfahren oder klinische Studien mit dem eigenen Präparat).

5.1.4.3 Radiopharmazeutika mit bekannten Wirkstoffen (BWS mit/ohne Innovation)

Eine vereinfachte Zulassung ist mitunter auch dann möglich, wenn in der Schweiz bereits ein vergleichbares Präparat zugelassen ist und dessen Unterlagenschutz abgelaufen ist oder aber dessen Zulassungsinhaber in einer Bezugnahme auf ihre Zulassungsdokumentation ausdrücklich zustimmt (Art. 12 HMG). In einem solchen Fall kann ein im Wesentlichen gleiches Präparat mit reduzierter Gesuchsdokumentation zugelassen werden (Art. 14 Abs. 1 Bst. a HMG und Art. 12ff. VAZV). Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels stützt sich Swissmedic indirekt auf die Dokumentation und die Begutachtung des Referenzarzneimittels. Damit die Verbindung zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Präparat mit bekanntem Wirkstoff (BWS) hergestellt werden kann, muss der Zweitmelder entsprechende Vergleichsstudien vorlegen (Bridging). Beim Spezialfall der Radiopharmazeutika ist anzumerken, dass bereits kleinste Unterschiede bezüglich Qualität (z.B. Isotopenverunreinigungen), Synthese oder Markierung weitreichende klinische Auswirkungen haben können. Insbesondere sind Bioäquivalenznachweise bei zusammengesetzten Molekülen (Radionuklid-Trägermolekül) schwierig. Deshalb sind für Radiopharmazeutika mit bekannten Wirkstoffen neben der umfassenden Qualitätsdokumentation immer mindestens folgende zusätzliche Daten einzureichen:

Radiodiagnostika: Literaturdaten resp. Biodistribution (PK), falls die Qualität nicht vergleichbar ist und Ergebnisse bildgebender Verfahren (inkl. Daten zur Verteilung im Körper, Dosimetrie).

Radiotherapeutika: Biodistribution und klinische Studie zur therapeutischen Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel.

Abweichungen zum Referenzarzneimittel sind hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates ausführlich zu dokumentieren.

5.1.4.4 Radiopharmazeutika mit Orphan Drug Status (ODS)

Bei der Begutachtung der klinischen Daten wird die Seltenheit der Diagnosestellung respektive Erkrankung angemessen berücksichtigt. Dies schliesst insbesondere die Berücksichtigung der limitierten Datenlage und die erschwerte Studiendurchführung mit ein. So akzeptiert Swissmedic bei Orphan Drugs in begründeten Fällen auch publizierte Resultate zusätzlich zu vollständigen Studienberichten mit dem angemeldeten Präparat.

Der ODS hat in der Regel keinen Einfluss auf das präklinische Studienprogramm. Dieses verläuft wie bei einem innovativen Präparat (vgl. Kapitel 5.2).

5.1.5 Strahlenschutz

Die Zulassungsdokumentation muss die Sicherheit von Patienten und Dritten sowie die Umweltverträglichkeit belegen. In der Fachinformation müssen die entsprechenden Vorsichtsmassnahmen und die Dosimetriedaten aufgeführt werden. Die Strahlenschutzaspekte werden von der FKRП begutachtet und vom BAG kontrolliert.

5.1.6 Unterlagenschutz

Bei der Vergabe des Unterlagenschutzes für Radiopharmazeutika gelten die gleichen Vorgaben wie bei nicht radiopharmazeutischen Arzneimitteln. Diese sind in der Wegleitung *Unterlagenschutz HMV4* geregelt.

5.1.7 Arzneimittelinformation

Radiopharmazeutika werden ausschliesslich von Spezialisten in Einrichtungen mit entsprechender Bewilligung angewendet und besitzen eine Fachinformation aber keine Patienteninformation. Den Packungen wird gemäss Art. 14 Abs. 2 AMZV eine Arzneimittel-Fachinformation beigelegt.

Die Anforderungen an diese Fachinformation richten sich nach der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4*. Besonderheiten zu Radiopharmazeutika sind im dazugehörigen Anhang 4 *Anforderungen an die Fachinformation für Radiopharmazeutika* festgehalten. Zudem sind die Richtlinien der Dachorganisationen (z.B EANM⁹) zu berücksichtigen. Bei der Beschreibung einer allfälligen Anwendung in der Pädiatrie ist insbesondere auf die Relevanz und Prävalenz der beantragten Indikationen in dieser Population zu achten. Die Daten zur Exposition müssen den aktuellen Publikationen der ICRP¹⁰ entsprechen. Für die Anwendung und Dosierung sind die Publikationen der EANM zu berücksichtigen.

5.1.8 Pharmakovigilanz

Da die erwähnte Praxis bzgl. vereinfachter Zulassung auf einer allgemeinen Risikoeinschätzung beruht und oft keine ausführliche präklinische und klinische Dokumentation vorliegt, kommt der Pharmakovigilanz eine besondere Bedeutung zu. Folglich kann Swissmedic besondere Anordnungen in Bezug auf die Pharmakovigilanz bei der Zulassung verfügen.

⁹ www.eanm.org

¹⁰ www.icrp.org

5.2 Fristen

Die Fristen richten sich nach der Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche H MV4*.

5.3 Gebühren

Die Gebühren werden gemäss der *Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic)* nach effektivem Aufwand verrechnet. Aufgrund der Bedeutung von Radiodiagnostika können bei Zulassungsgesuchen oder Änderungsgesuchen fallweise Gebührenreduktionen aufgrund von Art. 12 GebV-Swissmedic vorgenommen werden.

5.4 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

5.4.1 Allgemeines

Sowohl für Radiodiagnostika, wie auch für Radiotherapeutika wird unabhängig davon, ob die Zulassung im ordentlichen oder im vereinfachten Verfahren beantragt wird, immer eine vollständige Dokumentation zur Qualität verlangt. Zentrale qualitative Aspekte für alle Radiopharmazeutika sind die Dokumentation von Radionuklididentität und –reinheit, radiochemischer und chemischer Reinheit, Stabilität, Sterilität und Apyrogenität (bei Injektabilia).

Swissmedic kann in begründeten Fällen Erleichterungen bei der Dokumentation über die **pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen** vorsehen (vereinfachte Zulassung gemäss Art. 14 HMG, vgl. Kapitel 5.4).

5.4.2 Administrative Unterlagen (Modul 1 CTD / Part I NTA)

Die formalen Anforderungen an Modul 1 basieren auf den entsprechenden Vorgaben für nicht-radiopharmazeutische Arzneimittel (siehe die Wegleitung *Formale Anforderungen H MV4* in Verbindung mit dem Verzeichnis *Tabelle einzureichende Unterlagen H MV4*). Besonderheiten zu Radiopharmazeutika sind im Anhang 9.3 *Zulassungsdokumentation von Radiopharmazeutika mit neuer aktiver Substanz (NAS)* der vorliegenden Wegleitung sowie in Kapitel 3.22.1 *Radiopharmazeutika* der Wegleitung *Formale Anforderungen H MV4* beschrieben.

5.4.3 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2 CTD / Part II NTA)

Präklinik: Für Radiopharmazeutika ist gemäss ICH M4S(R2)¹¹ ein Nonclinical Overview (Modul 2.4) mit kritischer Bewertung aller verfügbaren Daten durch einen Experten zu erstellen. Eine Zusammenfassung der experimentellen Untersuchungen ist in den entsprechenden Nonclinical Writen / Tabulated Summaries (Modul 2.6) vorzulegen.

Klinik: Es ist eine wertende Zusammenfassung in Form eines Clinical Overviews (Modul 2.5) zu verfassen, welche sich auf die Studienberichte und Publikationen von Modul 5 des CTD stützt. Die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit des Präparates sowie das Nutzen/Risiko-Verhältnis sind im Vergleich zu vorhandenen alternativen Diagnostika oder Therapeutika (Goldstandard / Standardtherapie) kritisch zu bewerten und zu diskutieren.

Die wichtigsten Studien sollten im Clinical Overview in tabellarischer Form dargestellt werden.

¹¹ www.ich.org

5.4.4 Qualität (Modul 3 CTD / Part II NTA)

5.4.4.1 Richtlinien

Für die Zusammenstellung der Zulassungsunterlagen zur Qualität gelten neben den allgemein gültigen Vorgabedokumenten (vgl. Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4* und Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*) die folgenden Radiopharmazeutika-spezifischen Richtlinien:

EMA:

- Quality: siehe unter [Quality: specific types of products, Radiopharmaceuticals](#) und [Radiopharmaceuticals Based on Monoclonal Antibodies](#)

Europäische Pharmakopöe (Ph. Eur.):

- Methods: 01/2014:20266; 2.2.66; Detection and Measurement of Radioactivity
- General text: 01/2008:50700; 5.7 Table of physical characteristics of Radionuclides

5.4.4.2 Wirkstoffe

Es sind Angabe für die kompletten Herstellungsverfahren (für Nuklide: von Target oder Ausgangsnuklid bis zum Wirkstoff) zu machen und ggf. auch DMFs einzuschliessen.

5.4.4.3 Zusammensetzung des Präparats

Verwendungsfertige Radiopharmazeutika:

Hier sind Angaben zur Aktivität, spezifischen Aktivität, Carrier¹², Hilfsstoffen mit Angabe der Funktion, Reinheits-Spezifikationen, pH, etc. zu machen.

Kits:

Dazu gehören auch präzise Angaben zum Wirkstoff und zu allen Hilfsstoffen mit ihrer Funktion, u.a. in Zusammenhang mit der Markierung.

Generatoren:

Erwartet wird eine Beschreibung des Generators mit Abbildungen, Aktivität, Reinheits-Spezifikationen, etc.

Präkursoren:

Es sind Angaben zur Aktivität und Reinheitsspezifikationen einzuschliessen.

5.4.4.4 Spezifikationen

Es soll angegeben werden, ob es sich um Ph. Eur. oder firmeneigene Spezifikationen handelt, letztere verlangen eine Begründung. Die für den Anwender relevanten Spezifikationen (Radionuklidreinheit, radiochemische Reinheit, spezifische Aktivität, pH etc.) müssen in der Fachinformation erwähnt werden.

¹² Es handelt sich um einen Überschuss des kalten Nuklids des betroffenen Elementes.

5.4.4.5 Anwendung, Markierungsvorschrift und Qualitätskontrolle

Kits:

Die Spezifikationen des zur Markierung notwendigen Nuklids, Generatoren-Eluats bzw. Präkursors sind zu validieren und in der Fachinformation anzugeben, bzw. es muss auf die Pharmakopöe-Monographie verwiesen werden, falls vorhanden.

Das vollständig validierte Markierungsverfahren (Material und Methoden) ist in der Fachinformation ausführlich zu beschreiben.

Die Qualitätskontrolle des vor Ort markierten Kits vor der Verabreichung an den Patienten muss validiert sein und in der Fachinformation im Detail beschrieben werden.

Die minimale Markierungs-Ausbeute bzw. radiochemische Reinheit muss den Anforderungen der Pharmakopöe entsprechen. Für Kits, welche in keiner Pharmakopöe beschrieben sind, müssen die vorgeschlagenen Spezifikationen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit begründet werden.

Generatoren:

Generatoren müssen der Ph. Eur. Monographie (falls vorhanden) entsprechen, oder es ist zu beweisen, dass das Eluat adäquat ist, um zugelassene Kits zu markieren, resp. um direkt appliziert zu werden.

Entsprechende Markierungsberichte sind einzureichen.

Der Elutionsplan (mit Frequenz der Elutionen) zur Gewinnung von Eluaten geeigneter Aktivität und Reinheit ist zu untersuchen und in der Fachinformation detailliert anzugeben.

Präkursoren:

Es ist zu beweisen, dass die Präkursoren adäquat sind, um zugelassene Kits zu markieren.

Entsprechende Markierungsberichte sind einzureichen.

5.4.4.6 Radionuklid-Reinheit, radiochemische Reinheit, chemische Reinheit

Diese Kriterien bestimmen die Exposition der Patienten und müssen spezifiziert werden. Sie müssen den Anforderungen der Pharmakopöe entsprechen, oder - falls keine Monographie vorliegt – es müssen die firmeneigenen Prüfmethode vollständig validiert und die Spezifikationen begründet werden.

Das Verunreinigungsspektrum beeinflusst die Sicherheit und die Wirkung aller kritischen Verunreinigungen (insbesondere der langlebigen) ist zu berücksichtigen. Zudem können metallische Verunreinigungen die Markierung von **Kits** beeinträchtigen. Das Verunreinigungsprofil unterscheidet sich bei Fission- und bei nicht-Fission-produzierten Nukliden.

Die detaillierte chemische Reinheit muss im Rahmen der Validierung vollständig untersucht werden. Für „nicht-Pharmakopöe-Präparate“ muss die Radionuklid-Reinheit untersucht, validiert, spezifiziert und begründet werden.

Zusätzlich für **Generatoren:**

In der Fachinformation sind die vom Anwender durchzuführenden Qualitätskontrollen zu beschreiben.

Durchbruch von Mutternuklid:

Für Generatoren, welche in der Ph. Eur. nicht beschrieben werden, muss dieser Parameter spezifiziert und die Spezifikation anhand toxikologischer und dosimetrischer Daten begründet werden. Das Herstellungsverfahren muss sorgfältig validiert werden, um die Reproduzierbarkeit der Qualität und der Sicherheit zu gewährleisten.

Präsenz von Säulenmaterial im Eluat:

Dieser Parameter muss spezifiziert und die Spezifikation begründet werden.

5.4.4.7 Virologie (inkl. Prionen), DNS-Gehalt

Dies ist für biotechnologische Radiopharmazeutika oder für Radiopharmazeutika aus humanem Blut unabdingbar.

5.4.4.8 Behälter, Spritzen, Zubehör

Kits, Generatoren und Präkursoren:

Hier sind möglichen Interferenzen mit der Markierung besonders zu dokumentieren. Dies insbesondere, wenn Stoffe (z.B. Kunststoff, Metall) mit der Markierung interferieren oder den Wirkstoff adsorbieren können.

5.4.4.9 Stabilität

Verwendungsfertige Radiopharmazeutika, Generatoren und Präkursoren:

Die Radiolyse ist besonders zu berücksichtigen. Zusätzlich ist das Abbauverhalten durch Radiolyse zu untersuchen.

Kits:

Die Markierungsausbeute ist im Laufe der Lagerungszeit in regulären Abständen zu prüfen.

5.4.4.10 Klinische Prüfpräparate

Falls eine andere Formulierung als das zur Zulassung angemeldete Präparat in den klinischen Versuchen untersucht wurde, sind alle Merkmale des Testpräparates anzugeben und die Übertragbarkeit der Daten zum angemeldeten Präparat ist anhand von Bridging-Studien zu belegen und kritisch zu diskutieren.

5.4.5 Präklinik (Modul 4 CTD / Part III NTA)

5.4.5.1 Richtlinien

Für die Zusammenstellung der Zulassungsunterlagen zur Präklinik gelten neben den allgemein gültigen Vorgabedokumenten (vgl. Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4* und Wegleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*) die folgenden Radiopharmazeutika-spezifischen Richtlinien:

EMA:

- *Radiopharmaceuticals*, siehe unter www.ema.europa.eu

FDA:

- [Guidance for Industry, Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals](#)

5.4.5.2 Daten zur Toxikologie und Pharmakologie

Die toxikologischen, pharmakokinetischen (und wo relevant, pharmakodynamischen) Eigenschaften des Radionuklids, des Trägermoleküls und der markierten Verbindung sind separat zu dokumentieren, weil es sich diesbezüglich um drei verschiedene Entitäten handelt (u.a. im Hinblick auf Pharmakokinetik und Spezifität). Wichtig sind vor allem die Absorption, die Verteilung, der Metabolismus und die Ausscheidung (ADME).

Für Kolloide muss die Biodistribution gesondert untersucht werden, da sie die Sicherheit (und auch die Wirksamkeit beim Zielorgan) direkt beeinflusst (z. B. im Rahmen einer Synoviorthese).

Es sind qualitativ gute Bilder der Szintigramme, der Scans und der Histologie zu liefern (z.B. CD/DVDs).

5.4.6 Klinik (Modul 5 CTD / Part IV NTA)

5.4.6.1 Richtlinien

Für die Zusammenstellung der Zulassungsunterlagen zur Klinik gelten neben den allgemein gültigen Vorgabedokumenten (vgl. *Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4* und *Wegleitung Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*) die folgenden Radiopharmazeutika-spezifischen Richtlinien:

EMA:

- *Radiopharmaceuticals*, siehe unter www.ema.europa.eu
- *Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents*, siehe unter www.ema.europa.eu
- *Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents*, siehe unter www.ema.europa.eu

FDA:

- *Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products*, Parts 1 – 3, siehe unter www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2) und www.fda.gov (Part 3)

5.4.6.2 Wahl und Design der Studien

Die Wahl und das Design der Studien sind von der Gesuchstellerin zu begründen.

5.4.6.3 Radiodiagnostika

Bildgebung / Imaging:

Qualitativ hochstehende Bilder (Scans/Szintigramme) aus der Anwendung des angemeldeten Präparates / der Vergleichsmethode (z.B. CD/DVDs). Die zur Bildgebung angewendeten Methoden und Ausrüstungen sowie die anonymisierten Patientendaten sind im Detail zu beschreiben und statistisch auszuwerten. Eine kritische Auswertung ist erforderlich, meist vs. Goldstandard mit Schwerpunkt auf Aussagekraft, Sensitivität und Spezifität und umfasst auch eine Diskussion der Prüfergebnisse.

Spezifische Diagnose einer Krankheit:

Sensitivität, Spezifität im Vergleich mit einer anerkannten Referenzmethode und Aussagekraft der Diagnose (wo möglich mit dem Goldstandard, falls vorhanden).

Funktionelle, physiologische, biochemische Tests:

Angabe der Normalwerte, Variabilität und Interpretation.

5.4.6.4 Radiotherapeutika

Bildgebung / Imaging:

Vor der Therapie muss in der Regel ein *Imaging* zur Kontrolle der Indikation, der Verteilung und der Dosimetrie erfolgen. Die Modalitäten dieser Bildgebung sind zu validieren und in der Fachinformation im Detail zu beschreiben. Die entsprechenden Szintigramme / Scans sind einzureichen. Eine kritische Auswertung ist erforderlich, meist vs. Goldstandard mit Schwerpunkt auf Richtigkeit, Treffgenauigkeit, Aussagekraft, Sensitivität und Spezifität.

Therapeutische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit ist anhand von randomisierten Studien zu belegen, bei offener Studienanlage mit Evaluation von objektiven Parametern durch verblindete Reviewer (Independent Review Committee). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienpatienten sollte eine ausreichende Teststärke zum Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen beziehungsweise durch den statistischen Äquivalenzbeleg ermöglichen. Bei den Äquivalenzstudien respektive „Non-Inferiority“-Studien müssen entsprechend angepasste statistische Hypothesen eingesetzt werden.

Statistischer Bericht:

Eine statistische Auswertung der Studienresultate ist unabdingbar.

Modalitäten der Therapie:

Es muss festgelegt werden, ob die Behandlung ambulant oder stationär erfolgen soll; dies in Anbetracht der verabreichten Aktivität, der Merkmale des Präparates und der legalen Bestimmungen (u.a. bzgl. Exkreta). Präzise Anweisungen für den Nuklearmediziner im Hinblick auf die Information des Patienten und unter Berücksichtigung der Modalitäten nach dem Ableben des Patienten sind in der Fachinformation anzugeben (Rubrik Sonstige Hinweise).

5.4.6.5 PMS-Erfahrung, falls im Ausland bereits zugelassen

PSUR- / PBRER-Berichte inkl. Daten zu allen im Ausland relevanten, vorgenommenen behördlichen Massnahmen.

5.4.6.6 Strahlenexposition

Detaillierte Dosimetrie-Angaben aus Referenzwerken (z.B. ICRP¹³) und klinischen Studien - auch unter Berücksichtigung von Isotopenverunreinigungen – sind einzuschliessen.

5.4.6.7 Immunogenität

Für Biotechnologika (z.B. Antikörper, Proteine, Peptide) und Blutprodukte als Trägersubstanzen ist zusätzlich die Immunogenität zu prüfen.

¹³ www.icrp.org

6 Anhang

6.1 Besondere Aspekte gewisser Produktgruppen

6.1.1 Verwendungsfertige Radiopharmazeutika

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Therapeutische Fertigpräparate	Iodkapseln	Strahlenexposition	Dosimetrie, Applikator notwendig bei oralen Formen
Kolloid-Suspensionen zur Synoviorthese	Yttriumcitrat	Partikelgrösse / Pharmakokinetik (Diffusion aus dem Gelenk)	Die Sicherheit des Präparates ist anhand von analytischen Daten zur Partikelgrössenverteilung sowie von pharmakokinetischen Daten (zur Distribution) zu belegen, Sterilität
Diagnostische Fertigpräparate	¹²³ I	Radionuklid-Reinheit	Spezifische Aktivität, Applikator notwendig bei oralen Formen

6.1.2 Markierungsbestecke, Kits

Markierungsbestecke (Kits) gelten als verwendungsfertige Radiopharmazeutika. Sie sind selber nicht radioaktiv und werden für die Kombination mit Radionukliden (meist Eluate von Generatoren) verwendet. Unter Herstellung im Sinne der Heilmittelgesetzgebung sind alle Herstellungsschritte von den Wirkstoffen bis zur Freigabe des Kits zum Vertrieb im Rahmen der Zulassung zu verstehen. Die Radiomarkierung des Kits durch den Anwender sowie die anschliessende Qualitätskontrolle (Bestimmung der radiochemischen Reinheit) werden unabhängig von der Komplexität der verwendeten Verfahren nicht als Herstellungs- sondern als Vorbereitungsschritte erachtet. Diese Vorbereitungs- und Kontrollschritte müssen gemäss den in der Fachinformation beschriebenen Verfahren durch qualifiziertes Personal und gemäss der cGRPP-Richtlinie für Radiopharmazeutika¹⁴ durchgeführt werden (andernfalls handelt es sich um einen off-label use, der vollständig in die Verantwortung des Anwenders fällt). Die Verwendung der Kits wird in der Fachinformation beschrieben. Die Fachinformation wird von Swissmedic und der FKRP auf der Grundlage der eingereichten Qualitätsdokumentation begutachtet. Die speziellen Bestimmungen für Radiopharmazeutika mit erhöhtem Risikopotential sind einzuhalten.

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Kits, therapeutisch	Zevalin (Ibritumomab tiuxetan)	Markierungsqualität Anteil freies Nuklids <i>Pre-Imaging</i> notwendig	Prälinik, Klinik: Umfang ist abhängig vom Trägermolekül Ausführliche Validierung des Markierungsverfahrens
Biotechnologika	Zevalin (Ibritumomab tiuxetan)	Sicherheit bzgl. DNS, Viren, Prionen, Immunogenität, immunologische Aktivität von Antikörpern/Proteinen/Peptiden	Eine vollständige, ordentliche Dokumentation gemäss NAS-Standard ist notwendig
Tc-Kits, diagnostisch	Alle Kits, welche mit ^{99m} Tc markiert werden	Oxidationsstatus und Struktur des Komplexes Radiochemische Reinheit Markierungsverfahren und -ausbeute	Validierung des Markierungsverfahrens. Zinngehalt Die Stabilität des markierten Kits sowie die entsprechenden Lagerungsbedingungen sind anzugeben und zu validieren und müssen in der Fachinformation angegeben werden
Tc-Kits in Partikelform, diagnostisch	Nanocoll, MAA	Partikelgrösse, Partikelverteilung und Partikelzahl pro Anwendung (Aliquot-Entnahme) mit Konsequenzen für die Biodistribution	Anwendungsanleitung und Validierung des Herstellungs- und Markierungsverfahrens Die Analysemethoden und die Resultate mehrerer Chargen müssen eingereicht werden

¹⁴ [European Association of Nuclear Medicine - Guidelines](#)

(Tab. Fortsetzung)

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Phosphat-Kits, diagnostisch	HDP, MDP	Unstabilität, Oxidation, Kolloid-Bildung	Schutzatmosphäre Zinngehalt Validierung des Markierungsverfahrens
„schwierige“ Tc-Kits¹⁵, diagnostisch	MAG3, HMPAO	Markierung (zu viel Pertechneat, Bildung eines Nebenproduktes). Instabilität des markierten Präparates.	Besondere Dokumentation der Markierung, der radiochemischen Reinheit und Charakterisierung des Komplexes Die radiochemische Reinheit ist für jede Markierung gemäss den cGRPP zu prüfen ¹⁶
Markierte Peptide	DOTATOC, DOTATATE	Herstellung Pharmakologie	Detaillierte Qualität Präklinik, Affinitätsstudien, Imaging

Spezielles Augenmerk ist auf Verunreinigungen zu werfen, die mit der Markierung interferieren können (z.B. bei Indium-Kits).

6.1.3 Generatoren

Bei Generatoren handelt es sich um Einrichtungen, mit denen ein kurzlebige Tochter nuklid von einem langlebigen Mutternuklid wiederholt abgetrennt und anschliessend diagnostisch oder therapeutisch angewendet wird. Die Generatoren werden vom Hersteller mit Muttersubstanz gefüllt. Die Abtrennung des Tochter-Radionuklids, das ständig aus dem Mutternuklid entsteht, wird am Verbrauchsort durchgeführt. Bekanntester Vertreter ist der ⁹⁹Mo-/^{99m}Tc-Generator. Seit einiger Zeit sind auch PET-Generatoren (z.B. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, ⁸²Sr/⁸²Rb) erhältlich. Ein Generator-Elutionssystem besteht üblicherweise aus einer Glassäule mit einem spezifischen Adsorptionsmittel, auf welchem das Mutternuklid fixiert ist. Die gebildete Tochter substanz hat neue Adsorptionseigenschaften und lässt sich durch ein geeignetes Lösungsmittel von der Säule eluieren. Bei der Qualitätskontrolle des Eluates ist darauf zu achten, dass kein Mutternuklid miteluiert wurde (Kontrolle auf Durchbruch) und sich kein Säulenmaterial im Eluat befindet. Für Generatoren sind insbesondere Angaben zu folgenden Punkten in der Zulassungsdokumentation zu machen:

- Beschreibung und Aufbau des Generators, einschliesslich Abschirmung
- Anwendungsweise und Anwendungssicherheit
- Durchbruch des Mutternuklids, Radionuklidreinheit
- Validierung der Anwendung mit Elutionsplan und
- Qualitätskontrolle durch den Anwender.

Für die Prüfung der operationellen Sicherheit von Generatoren wird auf den Anhang 9.3 *Zulassungsdokumentation von Radiopharmazeutika mit neuer aktiver Substanz (NAS)* verwiesen.

6.1.4 PET-Präparate

PET-Präparate (auch Tracer genannt) sind Radiodiagnostika und erlauben funktionale Abbildungen von Stoffwechselfvorgängen. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit gewisser Nuklide (z.B. ¹⁸F) können nicht alle Tests der Qualitätskontrolle vor der Chargenfreigabe durchgeführt werden (parametrische Freigabe). Somit ist die Validierung des Herstellprozesses besonders wichtig.

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Zyklotronhergestellte PET-Präparate	¹⁸ F z.B. in Form von Fluor-desoxy-glucose (FDG)	Kurze Halbwertszeit Hohe Aktivität	Vorausgesetzt, dass das Präparat in der empfohlenen Dosierung keine nennenswerten toxiologischen bzw. pharmakologischen Effekte aufweist, wird in der Dokumentation auf folgende Aspekte fokussiert:

¹⁵ „Schwierige Kits“: Kits, deren Markierung mehrere Schritte enthält, kritische Schritte beinhaltet (wie Erhitzen) oder eine geringe Stabilität nach der Markierung aufweisen.

¹⁶ Siehe Art. 47 StSV und [cGRPP](#)

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
		Parametrische Freigabe vor Abschluss aller Qualitätsprüfungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualität: Validierung, Risikoanalyse ▪ Sicherheit: Strahlendosis ▪ Wirksamkeit: Bildqualität

(Tab. Fortsetzung)

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Zyklotronhergestellte PET-Präparate	¹⁸ F z.B. in Form von Fluor-desoxyglucose (FDG)	Herstellungsrisikoanalyse	Tabellarische Zusammenstellung der Synthese-Etappen mit Angabe der kritischen Stufen und der technischen und analytischen Sicherheitsmassnahmen (In-Prozess-Kontrollen). In der Tabelle ist auf die relevanten Validierungsunterlagen zu referenzieren.
		Syntheseausbeute	<p>Die toxikologischen und pharmakologischen Wirkungen von allfälligen Nebenprodukten bei einer fehlerhaften Synthese, sowie die Prüfungen, welche Zwischenfälle im Laufe der Synthese identifizieren lassen, sind zu berücksichtigen.</p> <p>Dies ist für PET-Präparate besonders wichtig, weil die Syntheseverfahren komplex sind und nicht alle Prüfungen der hergestellten Charge aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Nuklids vor der Verabreichung durchgeführt werden können.</p> <p>Die Ausbeute der Synthese ist vom Syntheseweg abhängig. Anhand der Validierung des Herstellungsverfahrens und der Analysenergebnisse der Pilotchargen müssen folgende Limiten festgelegt und begründet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimale Ausbeute (Spezifikation) ▪ Warnlimite: (oberhalb der Ausbeute-Mindestspezifikation), unter welcher eine Freigabe nicht möglich ist. Eine Überprüfung des Verfahrens soll erfolgen (trotz Einhaltung der Spezifikationen), bevor die nächste Charge hergestellt wird.
Extrem kurzlebige Zyklotronhergestellte PET-Präparate	¹⁵ O, ¹³ N, ¹¹ C ¹⁷	Diese Präparate mit Nuklidhalbwertszeiten im Minuten-Bereich werden an Ort und Stelle (vom Zyklotron) hergestellt und dem Patienten verabreicht, bevor eine Qualitätskontrolle möglich ist.	Die Validierung des Herstellungsverfahrens und die Herstellungsrisikoanalyse sind von grösster Bedeutung.
Generatorhergestellte PET-Präparate	⁶⁸ Ga- oder ⁸² Rb-markierte Verbindungen	Aufgrund der durch das Mutternuklid (⁶⁸ Ge, ⁸² Sr) verabreichten unspezifischen Aktivität stellt dessen Durchbruch ein kritisches Sicherheitsrisiko dar.	<p>Fokus auf Durchbruch des Mutternuklids, Elutionsplan und Validierung, die Robustheit des Herstellungsverfahrens und die Reproduzierbarkeit der Qualität gewährleisten.</p> <p>Erfordern regelmässige Qualitätskontrolle durch den Anwender, insbesondere bezüglich Radionuklid-Reinheit.</p>

6.1.5 Carrierhaltige Präparate

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Carrierhaltige Radionuklide	¹⁸⁶ Re	Akute Toxizität des Metalls und der markierten Verbindung Interaktion des Carriers mit der Markierung von Kits	<p>Erweiterte Präklinik, d.h. mit Einbezug der Toxizitätsabklärung für das „kalte“ Nuklid des betroffenen Elementes.</p> <p>Sorgfältige Validierung des Markierungsverfahrens</p>

¹⁷ Falls diese Präparate in einer Pharmakopöe Monographie beschrieben sind und den Formula-Kriterien entsprechen (Art. 9 Abs. 2 HMG), sind diese nicht zulassungspflichtig.

6.1.6 Präkursoren

Bei Präkursoren handelt es sich um radioaktive Vorstufen von radiodiagnostisch und radiotherapeutisch eingesetzten Radiopharmazeutika, die vor der Anwendung meist mit Markierungskits kombiniert werden. Zentral hier sind die Mindestspezifikationen für die Markierung von Kits.

Gruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Präkursoren	Yttriumchlorid, Indiumchlorid	Strahlentoxizität des freien Nuklids (Yttrium) sowie der markierten Verbindungen Allfällige pharmakologische Aktivität	Adäquate präklinische Dokumentation
		Chemische Reinheit	Die Abwesenheit von metallischen Verunreinigungen ist zu dokumentieren.
		Adäquate Markierung vorhandener Kits	Daten zur Markierung von zugelassenen Kits

6.1.7 Blutpräparate

Produktgruppe	Beispiele	Schwierigkeiten	Kommentar und spezifische Anforderungen
Radiodiagnostika mit humanem Albumin	Seralb-I-125, Nanocoll, Maasol	Sicherheit bezüglich Viren und Prionen	Ausführliche spezifische Dokumentation, ähnlich Blutpräparaten Plasma Master File notwendig

6.2 „Well Established Use“ Wirkstoffe für Radiopharmazeutika

Der Anhang listet die Wirkstoffe auf, die seit mindestens 10 Jahren in den aufgeführten Indikationen verwendet werden, deren Sicherheit und Wirksamkeit aufgrund der gesammelten Anwendungserfahrungen allgemein anerkannt sind und somit eine vereinfachte Zulassung der entsprechenden Radiopharmazeutika gemäss Art. 27a Abs. 1 VAZV erlauben.

Wirkstoff	Indikation
¹⁴ C-Aminopyrin (Aminophenazon)	Atemtest für hepatozelluläre Funktion
⁵⁷ Co-Cyanocobolamin	Schillingtest
⁵¹ Cr-Chromat	Markierung roter Blutkörperchen zur Bestimmung der Thrombozytenüberlebenszeit, Bestimmung der Erythrozytenmasse
⁵¹ Cr-Chrom-EDTA	Glomeruläre Filtration
¹⁸ F-DOPA	Diagnose von neuroendokrinen Tumoren, Differentialdiagnostik des Parkinsonsyndroms über Darstellung der präsynaptischen Decarboxylase-Aktivität
¹⁸ F-Fluoromisonidazol (F-MISO)	Hypoxie
¹²³ I-IBZM (Iodobenzamid)	Parkinsonsyndrom, Bewegungsstörung, prä- oder postsynaptische Dopamin-Übertragungsstörung, Multisystematrophie
¹³¹ I-Norcholesterol	Rezidivdiagnostik bei Morbus Conn, Suche nach Kortikosteron-produzierendem Tumor, Hyperaldosteronismus, Nebennierenadenom
¹¹¹ In-Oxinat	Thrombozytenszintigraphie
¹⁵ O-Wasser	Blutfluss
³² P-Natriumphosphat	„Maladie de Vaquez“, Polycythämia vera, myeloproliferatives Syndrom
^{99m} Tc-Hepataste Agent	Hepatosplenoszintigraphie, markierte Mahlzeit, „fuite péritonéale“, Reflux
^{99m} Tc-Mebrofenin	Szintigraphie des hepatobiliären Systems, Leberfunktion, Gallengangsstenose
^{99m} Tc-DMSA (Dimercaptosuccinic acid, DE: Dimercaptobernsteinsäure)	Nachweis / Ausschluss Vernarbungen im Nierenparenchym, Nierenfehlbildungen, Nierenlokalisation, Nierenlage und –form
^{99m} Tc-Zinn-Kolloid	Hepatosplenoszintigraphie, markierte Mahlzeit
⁶⁸ Ga aus Generator	PET-Generator

6.3 Zulassungsdokumentation von Radiopharmazeutika mit neuer aktiver Substanz (NAS)

Der Anhang gibt einen Überblick über sämtliche wissenschaftliche Anforderungen der Qualität, Präklinik und Klinik, die für ein Radiopharmazeutikum relevant sind. Sie gelten für Radiopharmazeutika mit neuen Aktivsubstanzen (NAS), aber auch für innovative Radiopharmazeutika mit bekannten Wirkstoffen (Innovationen gegenüber dem Originalpräparat sind anhand eigener Daten zu belegen) und biotechnologische Radiopharmazeutika, wenn anwendbar. Weiter finden sich nachfolgend Angaben zu Prüfung und Dokumentation von operationeller Sicherheit von Generatoren.

Zum detaillierten Inhalt und Format der CTD-Dokumentation wird auf die ICH-Guidelines M4Q, M4S und M4E verwiesen (www.ich.org). Nachfolgend sollen nur für Radiopharmazeutika spezifisch zu beachtende Punkte erwähnt werden.

6.3.1 Dokumentation

Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die formalen Anforderungen an Modul 1 basieren auf den entsprechenden Vorgaben für nicht-radiopharmazeutische Arzneimittel (siehe die Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* in Verbindung mit dem Verzeichnis *Tabelle einzureichende Unterlagen HMV4*).

Die Besonderheiten zu Radiopharmazeutika sind nachfolgend beschrieben (siehe auch Kapitel 3.22.1 *Radiopharmazeutika* der Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4*).

a) Formular *Deklaration Radiopharmazeutika HMV4*

Detaillierte Angaben der radiochemischen Merkmale des Präparates, inkl. spezifischer Aktivität.

b) Formular *Herstellerangaben HMV4*

Für radionuklidhaltige Präparate müssen unter der Rubrik "Wirkstoffe" alle Hersteller bzw. Herstellungsorte für sämtliche Herstellungsschritte (von Target / Präkursor zum im Präparat enthaltenen Nuklid) angegeben werden.

c) GMP-Nachweis

Für jeden Hersteller des Fertigprodukts und des Wirkstoffes muss ein GMP-Nachweis erbracht werden (GMP-Nachweis nicht älter als drei Jahre).

Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)

a) Zusammenfassung der analytischen, chemischen und pharmazeutischen Unterlagen (Modul 2.3 CTD)

Eine besondere Aufmerksamkeit ist den Verunreinigungen, der Markierung von Kits und den entsprechenden Qualitätskontrollen, der Validierung und der Herstellungssicherheitsanalyse sowie den entsprechenden Konsequenzen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates zu widmen.

b) Zusammenfassung der Toxikologie und Pharmakologie (Modul 2.4 *Non-Clinical Overview* bzw. Modul 2.6 *Summary*)

Für innovative Radiopharmazeutika ist ein *Nonclinical Overview* (Modul 2.4) durch einen Experten zu erstellen, der eine umfassende wie auch kritische Bewertung aller zur Verfügung stehenden Daten beinhaltet. Ein Zusammenfassung der experimentellen Untersuchungen ist in den entsprechenden *Nonclinical Written / Tabulated Summaries* (Modul 2.6) vorzulegen.

Für Präparate im vereinfachten Verfahren oder mit BWS ist eine wissenschaftliche Diskussion in Form eines *Nonclinical Overview*s auf Basis von aktuellen und relevanten Literaturdaten unter

Berücksichtigung der Qualität des Präparates, insbesondere des Verunreinigungsprofils einzureichen. *Nonclinical Summaries* sind nur im Zusammenhang mit experimentellen Daten zu erstellen.

c) Zusammenfassung der Klinik (Modul 2.5 *Clinical Overview* und Modul 2.7 *Summary*)

In diesem Dokument ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis sowie der diagnostische / therapeutische Stellenwert des Präparates kritisch zu diskutieren. Für Diagnostika ist die Validierung (Sensitivität und Spezifität, u.a.) im Vergleich zu einer anerkannten Methode (*Goldstandard*) von grösster Bedeutung. Die Studienresultate sind statistisch zu bewerten.

Qualitätsdokumentation (Modul 3)

Grundsätzlich gelten für Radiopharmazeutika uneingeschränkt die kompletten Anforderungen an die pharmazeutisch-chemische Qualitätsdokumentation gemäss einschlägigen Vorgabedokumenten (ICH, EMA, etc.). Die chemischen, analytischen und biologischen Prüfungen müssen den GMP-Anforderungen genügen.

a) Wirkstoffe

Namensgebung:

INN, Bezeichnung gemäss Pharmakopöe, chemischer Name, Entwicklungscode, andere non-proprietary Namen, CAS-Nummer.

Struktur:

Struktur-Formel, Stereochemie, Molekulargewicht. Für Peptide: Aminosäuresequenz, sekundäre bis quaternäre Struktur.

Physikochemische Eigenschaften:

Zusätzlich für Biotech-Präparate: Biologische Aktivität und Charakterisierung.

Herstellung:

In der Regel führen alternative Herstellungsverfahren zu Präparaten unterschiedlicher radiochemischer Qualität, u.a. im Hinblick auf Verunreinigungen. Deshalb kann nur ein Syntheseweg für ein einzelnes Präparat zugelassen werden.

Für die Herstellung von **Radionukliden** gelten zudem folgende Besonderheiten:

Herstellung des Radionuklids:

Die angewendeten Kernreaktionen, inkl. diejenigen, welche zu Nebenprodukten bzw. Verunreinigungen führen, sind im Detail zu beschreiben, u.a. im Hinblick auf die Halbwertszeit, die Art und Energie der Bestrahlung und die durch die Verunreinigungen verursachten Störereffekte.

Durch Target-Beschiessung hergestellte Nuklide: Targetmaterial und Targethülle:

- Zusammensetzung, chemische Form, chemische Reinheit, physikalischer Zustand und eventuelle chemische Additive, die das Produkt beeinflussen können
- Bestahlungsmethode, physikalische und chemische Umgebung (Target-Halter)
- Ausbeute

Durch Fission hergestellte Nuklide:

Die ganze Nuklidkette vom ersten Ausgangsstoff (inkl. Verunreinigungen) bis zu den entsprechenden stabilen Tochternukliden ist anzugeben, inkl. Halbwertszeit, Art und Energie der Bestrahlung. Die Störereffekte, welche durch die Verunreinigungen oder den Ausgangsstoff verursacht sind, müssen diskutiert werden

Aufarbeitung des Radionuklids:

Detaillierte Beschreibung der Isolation (Abtrennung vom Targetmaterial) und Anreicherung des gewünschten Radionuklids; Ausbeute

Physikalische Eigenschaften des Radionuklids:

Halbwertszeit, Art und Energie der Bestrahlung, sowie Zeitverlauf ab Herstellung des Radionuklids bis Ablaufzeit des Arzneimittels und die für die Entsorgung wichtigen Aspekte sind in Detail anzugeben.

Prozessvalidierung und/oder Evaluation:

Schwerpunkt auf der sterilen Herstellung und Apyrogenität. Die Resultate einer geeigneten Zahl von repräsentativen Chargen sind einzureichen (für PET-Präparate in der Regel 10 Chargen).

Herstellungssicherheitsanalyse: Die kritischen Schritte und die entsprechenden In-Prozess Kontrollen sind im Hinblick auf das Sicherstellen der Qualität und der Sicherheit in Detail zu evaluieren.

Charakterisierung:

Für Biotech-Präparate: Charakterisierung der Primär- bis Quaternär-Struktur, der biologischen Aktivität und der immunochemischen Eigenschaften.

Verunreinigungen:

Die Verunreinigungen, u.a. Nuklide und Metalle sind im Rahmen der Validierung auf mind. 3 repräsentativen Chargen ausführlich zu untersuchen und zu quantifizieren. Die Konsequenzen auf die Qualität des Präparates, die Markierung von Kits sowie die Sicherheit und allenfalls die Wirksamkeit bzw. die Bildqualität sind kritisch zu diskutieren.

Sollen gewisse Verunreinigungen (z.B. γ -strahlende Verunreinigungen in schwachen β -strahlenden Präparaten) mit der Messung der zu verabreichenden Aktivität interferieren, ist dies ausführlich zu diskutieren bzw. in der Fachinformation zu erwähnen.

Spezifikationen:

Die gewählten Spezifikationen müssen adäquat sein, um sicherheitsrelevante Qualitätsmängel vor der Freigabe des Wirkstoffes erfassen zu können. Dies ist für kurzlebige Nuklide bzw. PET-Präparate von besonderer Bedeutung.

Analytik:

Die Massnahmen des Strahlenschutzes für den Prüfer sind zu berücksichtigen.

Batchanalyse:

Es müssen die Resultate von mind. 3 repräsentativen Chargen vorliegen (mindestens 10 Chargen für PET-Präparate).

b) Fertigprodukt

Für **Generatorsysteme** sind zusätzlich folgende spezifische Angaben zu machen:

- eine allgemeine Beschreibung des Systems
- detaillierte Beschreibung der Bestandteile des Systems, welche die Qualität oder Zusammensetzung der Tochternuklide / des Eluates beeinflussen können
- detaillierte Anwendungsanweisung inkl. Validierung
- detaillierte Daten zur Elution, inkl. Elutionsplan
- eine Bestätigung der Erfüllung der operationellen Sicherheit nach Kapitel 6
- detaillierte Zusammensetzung des Eluates inkl. chemische Analyse von mind. 3 repräsentativen Chargen

Biotechnologisch / gentechnisch hergestellte Arzneimittel:

Folgende Aspekte sind besonders zu berücksichtigen:

- die biologische Aktivität und die Spezifität von Antikörpern oder Peptiden
- die Abwesenheit von Krankheitserregern
- die Abwesenheit von kontaminierender DNS oder von Fremdproteinen

Zusammensetzung:

Für Radionuklide sind die Aktivität pro galenische Einheit (in Bq) und die spezifische Aktivität (zum Kalibrierungszeitpunkt) anzugeben.

Für Biomoleküle ist die biologische Aktivität anzugeben.

Es sind alle für die Markierung notwendigen Verbindungen anzugeben (z. B. Zinnsalze für die Reduktion des Pertechnetats).

In Generatoren gelten Mutter- und Tochternuklid als wirksame Bestandteile.

Bei Hilfsstoffen (wie z.B.: Farbstoffen, Stabilisatoren, etc.) sind die E-Nummern falls vorhanden anzugeben.

Die Kompatibilität des Wirkstoffes mit den Hilfsstoffen ist zu diskutieren. Die für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit wichtigen chemisch-physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes sind anzugeben und zu diskutieren.

Die Funktion, die Wahl und die Eigenschaften der Hilfsstoffe sind anzugeben und zu begründen.

Die Herstellungs- oder Stabilitäts-Überschüsse sind zu rechtfertigen.

Physikochemische und biologische Eigenschaften:

Die physikochemischen Eigenschaften des Präparates sind anzugeben und zu kommentieren, inkl. pH, Osmolarität, Löslichkeit, Polymorphismen (z.B. für Komplexe), Partikelgrößenverteilung (Suspensionen, Kolloide) usw.

Für Biotech-Präparate ist die biologische / immunologische Aktivität anzugeben.

Behältnis und Verschluss:

Der Hersteller muss Daten bereitstellen über alle verwendeten Materialien, die mit dem Radiopharmazeutikum in Berührung kommen sowie über deren Interaktion.

Bei standardisierten Behältnissen genügt die Angabe des zugrunde liegenden gültigen Arzneimittelbuches. Detaillierte Angaben **aller nicht standardisierten Behältnisse** sind zu machen über:

- Name des Materials und Referenznummer
- Hersteller
- Struktur, Darstellung
- Zusammensetzung
- Chemische und physikalische Eigenschaften

Diese Angaben sind ebenfalls für **Zubehör** zu machen, insbesondere für:

- Infusionsbestecke
- Spritzen
- Zubehör zu Generatoren (wie z.B. Säulen, Behälter, Stopfen)
- Substanzen, die während der Herstellung der Behältnisse (Glasfläschchen, Ampullen, Stopfen etc.) beigefügt werden (z.B. Silikonisieren) müssen angegeben werden.
- Gefässmaterialien und / oder Zubehör, welche für die Weiterverarbeitung (Markierung) nicht verwendet werden dürfen, sind zu erwähnen.

Herstellung:

Alle involvierten Hersteller sind zu identifizieren. Insbesondere für Radionuklide muss die Herstellungskette nachvollziehbar sein. Die Verantwortungen für die jeweiligen Etappen sind klar anzugeben. Die fachtechnisch verantwortliche Person der Zulassungsinhaberin des Fertigproduktes ist im Formular „Herstellerangaben“ zu nennen.

Der Herstellprozess soll in Prosa und graphisch (Flow Charts) detailliert beschrieben werden.

Die kritischen Schritte müssen identifiziert und diskutiert werden.

Für **Kits** (Markierungsbestecke) müssen:

- die Herstellung der (nicht radioaktiven) zu markierenden Substanz (Kit),
- die Markierungsvorschrift (Vorbereitungsverfahren) und
- die Vorschrift zur Qualitätskontrolle des markierten, verabreichungsfertigen Präparates im Detail beschrieben werden.

Alle Schritte des Herstellungsverfahrens sind zu validieren.

Für Kits sind ebenfalls das Markierungsverfahren sowie die Qualitätsprüfung des markierten, verabreichungsfertigen Präparates zu validieren.

Die kritischen Schritte und deren Prüfung (In-Prozess Kontrolle) sind im Rahmen einer Herstellungssicherheitsanalyse zu beschreiben und zu rechtfertigen.

Spezifikationen:

Die für den Anwender relevanten Spezifikationen sind in der Fachinformation zu erwähnen.

Die Spezifikationen sind zu rechtfertigen, im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Qualität und der Sicherheit. Vorzugsweise sind anerkannte Methoden (wie z.B. Ph. Eur.) anzuwenden. Sämtlichen nicht-Pharmakopöe-Prüfmethoden sind ausführlich zu validieren.

Kontrolle des Fertigproduktes:

Zu den zu überprüfenden Merkmalen gehören für radiopharmazeutische Arzneimittel spezifisch auch:

- Nuklididentität
- Nuklidreinheit
- Radiochemische Reinheit
- Chemische Reinheit
- Spezifische Aktivität

Und zusätzlich für **Generatoren**:

- Tests für den Mutternukliddurchbruch des Generatorsystems

Für Kits müssen die Mindest-Spezifikationen der zur Markierung anzuwendenden Generatoren bzw. Markierungsvorbereitungen angegeben und validiert werden.

Chargenkontrolle:

Es sind alle Tests anzugeben, die routinemässig an jeder Charge des Fertigprodukts durchgeführt werden. Die Häufigkeit der nicht routinemässig durchgeführten Tests ist anzugeben. Für die in den gültigen Arzneimittelbüchern aufgeführten Endprodukte sind die entsprechenden Monographien anzuwenden. Andere, als in den Arzneimittelbüchern oder in international anerkannten Empfehlungen aufgeführte Prüfverfahren müssen nach den ICH-Empfehlungen validiert werden.

Die Resultate der Kontrollen am Endprodukt sind für die Zulassung an mindestens 3 repräsentativen Chargen zu belegen.

Die Angaben über besondere Vorsichtsmassnahmen bei der Lagerung und über die früheste und späteste Verwendung sind in Zusammenhang mit der „Activity Reference Time“ (Kalibrierungszeit) aufzuführen.

Charakterisierung von Verunreinigungen:

Die Verunreinigungen im Fertigprodukt bzw. im verabreichungsfertigen Arzneimittel sind sorgfältig zu identifizieren und deren Einfluss auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit (z.B. Bildgebung) des Präparates ist zu diskutieren.

Die Spezifikationen müssen so gewählt werden, dass alle im Rahmen der Herstellungssicherheitsanalyse identifizierten möglichen Versagen der Herstellung vor der Freigabe des Präparates festgelegt werden können.

Stabilität:

Angabe der Prüfungen und deren Ergebnisse (Originaldaten) inklusive kritischer Wertung und Terminplan für weitere laufende Stabilitätsstudien.

Die Haltbarkeitsfrist, die empfohlenen Lagerbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer sind anhand der Stabilitätsunterlagen zu belegen.

Falls die Entstehung von Abbauprodukten möglich ist, sind Methoden für deren Charakterisierung bzw. die Prüfverfahren für deren quantitative Erfassung anzugeben. Die tolerierbare Höchstmenge der Abbauprodukte ist anzugeben und zu belegen, unter Berücksichtigung der Pharmakopöe und der ICH-Richtlinien.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von Radiopharmazeutikum und Behältnis ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko besteht (insbesondere wenn es sich um injizierbare Präparate oder Aerosole handelt).

Die Daten zur Haltbarkeit für Generatoren, Markierungsbestecke und radioaktiv markierte Produkte sind anzugeben. Die Haltbarkeit (und die Lagerungshinweise) in Multidosisampullen sind zu dokumentieren.

Die Bedingungen für die Aufbewahrung (Temperatur, physikalischer Zustand etc.) vor und nach der Vorbereitung des Präparates sind anzugeben.

Präklinische Dokumentation (Modul 4)

Nichtklinische Prüfungen zur Bestimmung der Eigenschaften oder der Sicherheit sind abgesehen von Untersuchungen zur primären und sekundären Pharmakodynamik unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis durchzuführen. Die nativen Bilder (z.B. Fotografien, Szintigrammen, Histologiebilder) sind in elektronischer Form (auf CD oder DVD) einzureichen. Die Bild-Dateien müssen sowohl im Originalformat (z. B. DICOM) als auch in einem gängigen Bildformat, das auf Windows-PCs gelesen werden kann, vorliegen; dies in einer Qualität, die eine optimale Beurteilung erlauben.

Die präklinische Dokumentation soll die in Kapitel 5 und 6 aufgeführten Punkte und die folgenden für Radiopharmazeutika spezifischen Aspekte besonders berücksichtigen und dokumentieren:

a) Radiodiagnostika

Pharmakokinetik, insbesondere Biodistribution in Zusammenhang mit der Bildgebung und Dosimetrie.

Klinische Dokumentation (Modul 5)

Die Klinischen Prüfungen müssen den aktuellen guten klinischen Praxis-Anforderungen (GCP) genügen. Alle Sätze der Dokumentation müssen Originalbilder (z.B. Szintigramme, Histologiebilder) oder qualitativ sehr gute Abdrücke enthalten, die eine Beurteilung erlauben. Die Szintigramme / Scans können auch in elektronischer Form (auf DVDs) eingereicht werden. Die anonymisierten Patientendaten sowie die Modalitäten der Bildgebung sind anzugeben.

Die Wahl und das Design der klinischen Studien ist für jedes einzelne Präparat (Diagnostikum oder Therapeutikum, Indikationen) zu begründen. Die optimale Dosierung und Aktivität ist zu untersuchen und zu begründen. Die klinischen Studien sind statistisch zu bewerten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit sowie das Nutzen/Risiko-Verhältnis und der medizinische Stellenwert der Diagnose oder Behandlung in den beantragten Indikationen bei dem betroffenen Patientenkollektiv sind im Vergleich mit den vorliegenden Alternativen ausführlich und kritisch zu bewerten.

a) Radiodiagnostika

Für ein Diagnostikum sind die Bedingungen der Untersuchung in Detail zu validieren und zu beschreiben. Alle Faktoren (wie z.B. Co-Medikation), welche mit den Resultaten interferieren können, müssen diskutiert und in der Fachinformation erwähnt werden. Im Vordergrund steht die Validierung des diagnostischen Verfahrens (Bedingungen und Qualität der Bildgebung, Sensitivität und Spezifität der Diagnose, Zielwerte und Variabilität einer funktionellen Untersuchung, Interpretation der Ergebnisse, benötigte Erfahrung des Anwenders, etc.).

b) Radiotherapeutika

Die Dosimetrie und die chemische und strahlenbedingte Toxizität sind von besonderer Bedeutung. Das Interaktionspotential eines Radiotherapeutikums mit anderen Arzneimitteln sowie der Einfluss der Bestrahlung auf die Organtoxizität (bei Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln, z.B. Zytostatika) ist zu untersuchen.

6.3.2 Präklinische und klinische Studien mit Radiodiagnostika

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Parameter sind in der Tierspezies zu untersuchen, die auch bei den toxikologischen Studien eingesetzt wird und eine Extrapolation auf den Menschen ermöglicht (u.a. Verteilung und Ausscheidung).

Sicherheit und Dosisfindung

In Abhängigkeit der Zusammensetzung lassen sich die **Radiodiagnostika** in folgende Sicherheitsklassen unterteilen:

Klasse 1: Radiodiagnostika mit Trägermolekülen, die in so kleiner Menge verabreicht werden, dass nicht mit pharmakologischen Wirkungen gerechnet werden muss.

Klasse 2: Radiodiagnostika mit biologischen Trägermolekülen, die zwar in so kleiner Menge verabreicht werden, dass nicht mit pharmakologischen Wirkungen gerechnet werden muss; aufgrund der biologischen Natur der Substanzen aber Überempfindlichkeitsreaktionen möglich sind. Die Sensibilisierungsrisiken bei Radiodiagnostika dieser Klasse sind zu evaluieren.

Klasse 3: Radiodiagnostika mit Trägermolekülen, die in grösseren Menge verabreicht werden, so dass theoretisch mit pharmakologischen Wirkungen gerechnet werden muss. Für diese Klasse von Radiodiagnostika sind Sicherheitsuntersuchungen bei einer limitierten Patientenzahl in einer Phase I Studie durchzuführen.

Die Bestimmung von Maximaldosen ist für Radiodiagnostika der Klassen 1 und 2 nicht nötig, sollte aber für die Klasse 3 Präparate gemacht werden.

Die zu verabreichende Dosis eines Radiodiagnostikums leitet sich primär ab von der zu erwartenden und benötigten Strahlendosis, die der Patient absorbieren wird. Überlegungen zur Pharmakologie und potentiellen Nebenwirkungen (u.a. Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Potential) sind sekundär bei Radiodiagnostika für die Dosisfindung, sollten aber in der Sicherheitsdokumentation mitberücksichtigt werden.

In Abhängigkeit der oben beschriebenen Sicherheitsklassen gelten folgende Anforderungen an Dosisfindungsstudien:

Klasse 1: Generell sind hier Dosisfindungsstudien nicht notwendig. Minimaldosen leiten sich ab aus physikalischen und /oder mathematischen Modellen und für die Maximaldosen ist die maximal akzeptable Strahlendosis relevant.

Klasse 2: Bedingt durch eine mögliche Immunreaktion von biologischen Radiodiagnostika soll sich die angemessene Dosis hier ableiten von einer minimalen Proteindosis mit maximaler radioaktiver Dosis (Präparate mit hoher spezifischer Aktivität).

Klasse 3: Maximaldosen bei dieser Klasse von Radiodiagnostika leiten sich ab aus den potentiell zu beobachteten pharmakologischen Wirkungen der Trägermoleküle ab einer gewissen Menge und für die Minimaldosis ist die minimal benötigte Strahlendosis für die Diagnosestellung relevant.

Toxizitätsstudien

Präklinische Studien zu chronischer Toxizität, Reproduktionstoxizität und Karzinogenität (Ausnahme: Mutagenität) sind für die Sicherheitsevaluation von Radiodiagnostika nicht notwendig. Für neue Radiodiagnostika der Klasse 3 können akute Toxizitätsstudien verlangt werden.

Nebenwirkungsprofil

Daten zu möglichen allergischen, immunologischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen sind hier einzubeziehen.

Dosimetrie: abgeschätzte absorbierte Strahlendosis

Pharmakokinetische Informationen sollten für die Dosimetrieberechnung für Radiodiagnostika reichen. Daten aus Tierexperimenten (extrapoliert zu geschätzten Dosen im Menschen) sollten bestätigt, respektive durch Daten gemessen beim Menschen ersetzt werden. Bei der Dosisabschätzung sind die Einflüsse von Alter, klinischem Zustand und insbesondere Beeinträchtigung von Leber- und Nierenfunktion zu beachten.

Es wird empfohlen zur Berechnung der absorbierten Dosen das *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) Schema beizuziehen. Das Model zur Berechnung der kumulierten Aktivität (Zeitintegral der Aktivität) in den Quellorganen soll erklärt und die Datenquelle (Tierexperimente oder Studien am Menschen) angegeben werden. Physikalische Parameter, wie z.B. absorbierte Dosis im Zielorgan pro Einheit kumulierter Aktivität im Quellorgan, sollten den MIRD Tabellen entnommen werden.

Für die Berechnung der effektiven Dosen sind die von der *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) etablierten Gewichtungsfaktoren beizugezogen werden. Da diese Faktoren für Kinder, Schwangere und Ältere nicht gelten, sind für diese Patientengruppen entsprechende Anpassungen anzugeben.

Sollten andere Methoden für die Berechnung der absorbierten Organdosen verwendet werden, sind Details dazu anzugeben und die Originalberichte beizulegen.

Die Dosis für das Organ mit der höchsten absorbierten Strahlenmenge und alle weiteren zur Berechnung der effektiven Strahlendosen relevanten Organdosen sind anzugeben (Einheit: mGy/MBq, mGy pro Einheit Aktivität). Die Abschätzung zur Strahlendosis muss zusammenfassend auch die effektive Strahlendosis in Bezug auf die ICRP Gewichtungsfaktoren beinhalten und in mSv/MBq angegeben werden.

6.3.3 Präklinische und klinische Studien mit Radiotherapeutika

Die präklinischen und klinischen Anforderungen zu Radiotherapeutika orientieren sich an den aktuellen, internationalen Richtlinien der EMA und FDA. Dies sind insbesondere:

a) EMA:

- 3AQ20a Radiopharmaceuticals der EMA¹⁸
- Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents¹⁹
- Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents²⁰

b) FDA:

¹⁸ www.ema.europa.eu

¹⁹ www.ema.europa.eu

²⁰ www.ema.europa.eu

- Guidance for Industry on Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals der FDA²¹ in Bezug auf mögliche Strahlenspätchäden
- Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products, Parts 1 – 3²²

Dosimetrie: abgeschätzte absorbierte Strahlendosis

Es gilt hier das Gleiche, wie für die Dosimetrie bei Radiodiagnostika (siehe oben).

6.3.4 Prüfung der operationellen Sicherheit von Generatoren

Die StSV und die Anforderungen des BAG sind zu berücksichtigen.

Einleitung

Die Prüfung der operationellen Sicherheit von Radionuklidgeneratoren soll sicherstellen, dass die Generatoren bei ordnungsgemäsem Gebrauch, bei der Beseitigung am Ende ihrer Betriebsdauer und auch bei möglichen Zwischenfällen zu keiner unzulässigen Strahlenbelastung für das Bedienungspersonal und für die Umwelt führen können. Ausserdem soll durch die Forderung einer geeigneten Qualitätskontrolle das ordnungsgemässe Funktionieren und die Zuverlässigkeit der Aktivitätsangaben sichergestellt werden.

Die gesamte Prüfung eines Radionuklidgenerators wird in die Beurteilung einzelner Kriterien aufgeteilt. Dabei können die Anforderungen nur für einen Teil dieser Kriterien so detailliert festgelegt werden, dass in jedem Fall klar entschieden werden kann, ob der geprüfte Generator den Kriterien genügt oder nicht. Solche Kriterien betreffen zum Beispiel die Abschirmung, die Erfüllung der Transportvorschriften, die am Generator angebrachten Aufschriften und die Betriebsvorschriften. Für andere Kriterien hingegen können keine starren Anforderungen festgelegt werden. In diesen Fällen sollen die allgemein bekannten Grundlagen des Strahlenschutzes angewendet werden.

Jedes Kriterium muss den Strahlenschutzvorschriften genügen und durch den Gesuchstellenden ausreichend beurteilt und begründet werden. Der Zulassungsdokumentation müssen alle verfügbaren technischen Unterlagen, wie Betriebsvorschrift, Etiketten, Konstruktionsskizzen und Messprotokolle beigelegt werden.

Prüfungen

Es sind folgende drei Gruppen von Kriterien zu prüfen und zu beurteilen:

a) Prüfung formaler Anforderungen

Transportvorschriften:

Radionuklidgenerator, Versandverpackung und Begleitdokumente müssen den nationalen / internationalen Transportvorschriften genügen:

- ADR/SDR-Transportvorschriften für die Strasse
- RID/RSD-Vorschriften für den Bahntransport
- IATA-Regulation für Luftfracht

Es ist insbesondere festzustellen, ob das Verpackungsmaterial die geforderte Festigkeit aufweist und ob die Ortsdosisleistung an dessen Oberfläche und in 1 m Abstand die entsprechenden Grenzwerte nicht überschreitet. Zudem ist festzustellen, ob der Versand in zertifizierten Behältnissen erfolgt.

²¹ www.fda.gov.

²² www.fda.gov (Part 1), www.fda.gov (Part 2), www.fda.gov (Part 3)

Beschriftungen auf dem Radionuklidgenerator:

Etiketten zur Beschriftung des Transportbehälters, des Generators und der Abschirmung im Betrieb müssen durch den Lieferanten zur Verfügung gestellt werden und die folgenden Angaben gut leserlich enthalten:

- Hersteller sowie Lieferant und Servicestelle in der Schweiz
- Mutternuklid und Tochternuklid
- Beladungsaktivität des Mutternuklids sowie Kalibrationsdatum und Zeit
- Chargennummer
- Verfalldatum
- die Aufschrift "Vorsicht, radioaktiv" und das Strahlenwarnzeichen nach Anhang 8 der StSV, kurze Bedienungshinweise
- Hinweis des Herstellers / Lieferanten über die Rücknahme des Generators

Begleitdokumente:

Zu jedem Radionuklidgenerator sind Begleitdokumente bereitzustellen, die folgende Angaben enthalten:

- Mutter- und Tochternuklid
- chemische und physikalische Formen der Radionuklide
- Aktivität des Mutternuklids
- Kalibrationsdatum und Zeit der Aktivität, Verfalldatum
- Resultate der Funktions- und Aktivitätskontrolle beim Versand
- Versanddatum
- Unterschrift des Kontrolleurs

Aufklebeetiketten für die Elution:

Dem Generator müssen Aufklebeetiketten für die Elutionsfläschchen resp. deren Abschirmung beige packt sein, die für den Eintrag der folgenden Angaben vorbereitet sind:

- Radionuklid
- Datum und Zeit der Elution
- Aktivität
- Volumen
- Aktivitätskonzentration
- chemische Form

Betriebsvorschrift:

Die Betriebsvorschrift muss mindestens in Deutsch und Französisch verfasst sein. Die zur Inbetriebnahme des Generators benötigten Vorbereitungen und die zur Eluierung notwendigen Manipulationen sollen einfach und klar beschrieben sein. Auch das Vorgehen bei allfälligen Betriebsstörungen ist festzuhalten: insbesondere muss für das Bedienungspersonal klar ersichtlich sein, was es zur Behebung von Betriebsstörungen unternehmen soll und wie weit es dabei gehen darf, bevor die zuständige Servicestelle zu benachrichtigen ist (Adresse und Telefonnummer der nächsten Servicestelle sind anzugeben).

Beseitigung des ausgedienten Radionuklidgenerators:

Ausgediente Generatoren müssen an den Lieferanten oder Hersteller zurückgesandt werden. Es ist zu prüfen, ob der Hersteller oder der Vertreiber des Generators die dafür notwendigen Vorkehrungen getroffen und entsprechende Hinweise sowohl in der Betriebsvorschrift als auch auf dem Generator selbst angebracht hat.

b) Prüfung der Abschirmung

Abschirmung des Radionuklidgenerators:

Die vom Hersteller mit dem Radionuklidgenerator gelieferte oder die für den Betrieb des Generators vom Hersteller vorgeschriebene, beim Kunden stationär vorhandene Abschirmung muss die im Zeitpunkt der Anlieferung des Generators vorhandene Ortsdosisleistung in 1 m Abstand von der Oberfläche auf 0,01 mSv/h reduzieren.

Abschirmung für Elutionsfläschchen:

Bei jeder ersten Lieferung eines Radionuklidgenerators muss eine Abschirmung für Elutionsfläschchen mitgeliefert werden. Es muss belegt werden, dass diese so ausgelegt ist, dass die Entnahme des Eluats einfach, sicher und ohne unnötige Strahlenbelastung des Personals erfolgen kann. Diese ist so auszulegen, dass die Dosisleistung an der Oberfläche 1 mSv/h in keinem Fall überschreitet und dass es möglich ist, das eluierte Volumen einfach abzulesen.

c) Prüfung technischer und betrieblicher Kriterien

Generatorsystem:

Die verschiedenen im Handel erhältlichen Generatorsysteme bringen unterschiedliche Betriebsrisiken mit sich. So sind z.B. bei Schwerkraft- und Überdrucksystemen Kontaminationen grundsätzlich möglich (im Gegensatz zum Vakuumsystem). Pumpen und andere bewegliche Teile sind im Allgemeinen störanfällig. Ist der gesamte Vorrat an Elutionsmittel im Generator integriert, besteht unter Umständen Auslauf- und damit Korrosionsgefahr. Die Gesuchstellerin hat nachzuweisen, dass das Generatorsystem prinzipiell und in der aktuellen Ausführung die nötige Gewähr für einen sicheren und kontaminationsfreien Betrieb bietet.

Handhabung des Radionuklidgenerators:

Es ist darauf zu achten, dass die Handhabung des Radionuklidgenerators einfach und sicher ist. Bei vorschriftsgemässer Handhabung dürfen keine Möglichkeiten für Fehlmanipulationen bestehen.

Die Gesuchstellerin hat zu belegen, dass:

- fraktionierte Elutionen möglich sowie einfach und sicher durchführbar sind
- die einzelnen Handgriffe so einfach und sicher sind, dass Fehlmanipulationen nicht zu Funktionsstörungen oder sogar zu Kontaminationen führen und / oder durch eine Fehlmanipulation die Trägersäule nicht unbeabsichtigt freigelegt werden kann
- der Elutionsmittelbehälter und das Elutionsfläschchen nicht vertauscht werden können

Qualitätskontrolle durch den Hersteller:

Die vom Hersteller des Generators durchgeführten Qualitätskontrollen müssen die sichere Anwendung des Generators garantieren. Die Qualitätskontrollen müssen mindestens folgende Punkte umfassen:

- die am Generator angeschriebene Aktivität ist durch eine Messung der Mutternuklidaktivität im Primärbehältnis nach dessen Beladung zu kontrollieren
- die gesamte zur Kalibrationszeit im Radionuklidgenerator vorhandene (eluierbare) Aktivität des Tochternuklids ist in Prozenten der deklarierten Mutternuklidaktivität anzugeben
- Kontrolle der weiteren, für das betreffende Generatorsystem kritischen Faktoren
- Die Resultate der Kontrollen sind rückverfolgbar zu dokumentieren und auf dem Lieferschein (Zertifikat) festzuhalten

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
2.1	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
2.0	Anpassungen der Abteilungsbezeichnungen	ski, fau
1.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	Umsetzung HMV4	ze