

Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für Verfahren zur Pathogeninaktivierung

Inhaltsverzeichnis

1.	Gesetzliche Grundlagen / Geltungsbereich	2
2.	Definitionen und Abkürzungen.....	2
3.	Allgemeine Anforderungen an Gesuchsunterlagen	3
4.	Anforderungen an Modul 1	3
5.	Anforderungen an Modul 2	5
6.	Anforderungen an Modul 3	6
7.	Anforderungen an Modul 4	10
8.	Anforderungen an Modul 5	11

1. Gesetzliche Grundlagen / Geltungsbereich

Die Arzneimittelverordnung (VAM) legt in Artikel 31 Absatz 1 fest, dass in der Schweiz Verfahren zur Behandlung von Blut oder labilen Blutprodukten mit dem Ziel, bestimmte Krankheitserreger zu inaktivieren oder zu eliminieren, nur in Verkehr gebracht oder eingesetzt werden dürfen, wenn sie von der Swissmedic zugelassen sind. Swissmedic erteilt die Zulassung dann, wenn die Gesuchstellerin nachweist, dass das Verfahren Krankheitserreger inaktiviert oder eliminiert und weder die Wirksamkeit, die Sicherheit noch die Qualität des Produktes beeinträchtigt werden (Art. 31 Abs. 2, VAM). Werden am Verfahren Änderungen vorgenommen, so müssen diese ebenfalls der Swissmedic vorgängig zur Genehmigung eingereicht und bewilligt werden, bzw. gemeldet werden (Änderungen vom Typ 1.A). Ausserdem wird in der VAM (Art. 34) festgelegt, dass auf die Zulassung von Verfahren nach den Artikeln 31–33 VAM die Bestimmungen über die Zulassung verwendungsfertiger Arzneimittel sinngemäss anwendbar sind. Aufgrund der Besonderheiten bei der Zulassung von Verfahren zur Pathogeninaktivierung sind einige Anforderungen/Anpassungen notwendig.

Das Ziel des vorliegenden Merkblattes ist, Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für die Einreichung eines Zulassungsgesuches für ein Verfahren zur Inaktivierung oder Eliminierung von Krankheitserregern zu erläutern. Diese Empfehlungen werden kontinuierlich gemäss den gesammelten praktischen Erfahrungen angepasst.

2. Definitionen und Abkürzungen

Pathogeninaktivierungsverfahren	Verfahren zur Behandlung von Blut oder labilen Blutprodukten mit dem Ziel, bestimmte Krankheitserreger zu inaktivieren oder zu eliminieren
Aktive Substanz	Substanz, die für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist. In diesem Fall die Substanz, welche für die Inaktivierung von Krankheitserregern in Blut oder labilem Blutprodukt verantwortlich ist, z.B. durch Interaktion mit deren DNS
Set für Pathogeninaktivierung (Set)	Beutelsystem einschliesslich abgefüllter, endsterilisierter Aktivsubstanz (z.B. Lösung) und anderer Komponenten, wie z.B. Beutel zu Bestrahlung des Blutprodukts, Beutel zur Lagerung des behandelten Produkts, Filters, Schlauchsystems etc. Die Sets werden als Medizinprodukte klassifiziert. Falls angewendet, sind auch Geräte, wie z.B. Bestrahlungsgerät samt Qualifizierung und Manual, Teile des Pathogeninaktivierungssystems
Fertigprodukt	Mit dem Pathogeninaktivierungsverfahren behandeltes Blut oder Blutprodukt (z.B. Thrombozyten Konzentrate oder Plasma)
Arzneiform	Darunter sind galenische Formen zu verstehen, in welchen die Aktivsubstanz oder das Blutprodukt nach der Pathogeninaktivierung formuliert wird, z.B. behandelte Blutprodukte als Zellsuspension oder Infusionslösung
Ausgangsmaterial	Materialien synthetischer oder biologischer Herkunft, aus denen die Aktivsubstanz oder deren Endformulierung hergestellt wird; mit dem Verfahren zu behandelndes Blut oder labiles Blutprodukt
Hilfsstoffe	Substanzen, die im Fertigprodukt verbleiben, deren Wirkmechanismus jedoch nicht hauptverantwortlich für den primär bezweckten Wirkmechanismus des gesamten Produktes sind (z.B. Additivlösungen, Stabilisatoren, Plasmaanteil in Thrombozytenkonzentrat, Antigerinnungsmittel, etc.)

(e)CTD	(electronic) Common Technical Document ¹
HMG	Heilmittelgesetz (SR 812.21)
VAM	Arzneimittelverordnung (SR 812.212.21)
PSUR	Periodic Safety Update Report
SmPC	Summary of Product Characteristics
IFU	Information for User («Manual» für Anwender)
FI	Fachinformation

3. Allgemeine Anforderungen an Gesuchsunterlagen

Die Dokumentation ist entweder in Papierform, inklusive eDok-Kopie oder im eCTD-Format einzureichen. Für weitere Informationen bezüglich der Anforderungen und der Formate verweisen wir Sie auf unsere Website <https://www.swissmedic.ch>.

Modul 1 des Gesuchs um Zulassung eines Verfahrens zur Inaktivierung oder Eliminierung von Krankheitserregern ist in einer Schweizer Amtssprache einzureichen. Die Module 2 bis 5 können in englischer Sprache verfasst sein. Wird auf die Einreichung einzelner Teile oder Kapitel gemäss CTD verzichtet, so muss dies entsprechend begründet werden.

Die Unterlagen sind vorzugsweise via Swissmedic Portal einzureichen oder an folgende Adresse zu senden:

Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Inspektorate und Bewilligungen
Case Manager, Einheit Transplantate
Hallerstrasse 7
3012 Bern

4. Anforderungen an Modul 1

Die Formulare sind alle abrufbar auf unserer Website unter Services und Listen > Dokumente und Formulare > Transplantatprodukte.

Begleitbrief

Dieser muss mindestens die nachfolgenden Angaben enthalten:

- Name des Verfahrens mit allen erforderlichen Informationen, falls in der Dokumentation noch andere Bezeichnungen verwendet werden (andere Namen des Präparates, Entwicklungscode etc.)
- Bezeichnung der aktiven Substanz
- Bezeichnung des Gerätes
- Dosierung, Arzneiform, Verabreichungsart und Verpackung des Fertigproduktes und der Aktivsubstanz
- Zusammenfassung der Eigenschaften des Produktes und des Sets
- Verzeichnis der allgemeinen Unterlagen sowie der eingereichten Dokumentation (ggf. Anzahl Ordner bzw. Schnellhefter pro Modul)

¹ Siehe "Volume 2B, Notice to Applicants, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)" der Europäischen Kommission

- Formular I-320.AA.02-A01 Gesuch Zulassung Pathogeninaktivierung
- Formular I-320.AA.02-A03 Gesuch Volldeklaration Pathogeninaktivierung

Qualitative und quantitative Angaben zur Zusammensetzung des Produktes:

- Die Zusammensetzung des Produktes muss mit Gewichts- bzw. Volumeneinheiten (mg/ml), biologischen Einheiten (Anzahl Zellen) pro Verpackungseinheit (z.B. Beutel) oder in mg/ml angegeben werden.

ZL000_00_031d_FO Formular Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4:

- Die Angaben auf dem Formular müssen mit den Angaben von Modul 3 (Qualität) der Dokumentation übereinstimmen.

Formular I-320.AA.02-A02 Gesuch Herstellerangaben Pathogeninaktivierung:

- Angabe von Adresse und Art der Tätigkeit für die verschiedenen Hersteller (auch Lohnhersteller) oder Standorte (aktive Substanzen, Verarbeitung, Verpacken, Qualitätskontrolle und Chargenfreigabe) im In- und Ausland.

Herstellungsbewilligungen / GMP-Zertifikat:

- Da die Sets für die Pathogeninaktivierung im Allgemeinen als Medizinprodukte klassifiziert sind, sollte die CE-Zertifizierung und Zusammenfassung des Evaluationsberichts der zuständigen Konformitätsbewertungsstelle eingereicht werden. Falls ein Gerät (z.B. Bestrahlungsgerät) und/oder spezifische Software die Komponente des Verfahrens sind, sollten entsprechende Zertifizierungsnachweise und Anwendungsmanuals eingereicht werden.
- Für ausländische Betriebe, die an der Herstellung und/oder dem Vertrieb des Fertigproduktes beteiligt sind, ist ein GMP-Zertifikat oder eine Herstellungsbewilligung einzureichen. Welche Dokumente genau eingereicht werden müssen, ist in einer separaten Wegleitung festgelegt, abrufbar auf unserer Website unter Humanarzneimittel > Bewilligungen > Betriebsbewilligungen > Merkblätter > ZL000_00_036d_WL Wegleitung GMP Konformität ausländischer Hersteller HMV4.

ZL000_00_030d_FO Formular Status Zulassungsgesuche im Ausland HMV4:

- Angabe, ob das Zulassungsgesuch bereits in einem anderen Land eingereicht, zugelassen, sistiert oder zurückgezogen wurde.

ZL000_00_028d_FO Formular Bestätigung Stoffe aus GVO HMV4

ZL000_00_035d_FO Formular DMF HMV4

Informationen über die Experten

- Ein unterschriebenes CV aller am CTD beteiligten Experten muss entweder in Modul 1.4 (oder in Modul 2 bei den Overviews) beigelegt werden.

Hämovigilanz-System / Risikomanagement

- Informationen zum Hämovigilanz- und Risikomanagementsystem sind unter Modul 1.8 einzureichen (vgl. auch Anforderungen an Modul 5).

Arzneimittelinformationstexte / FI / SmPCs

Die inhaltlichen Anforderungen an das Labeling sind gemäss der Schweizerischen Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV), Anhang 1, 4 und 5² einzuhalten.

Detaillierte allgemeine Anforderungen an die FI sind in den allgemeinen Erläuterungen ZL000_00_027d_WL Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4 beschrieben. Diese sind auf unserer Website unter Humanarzneimittel > Dokumente und Formulare > Humanarzneimittel HMV4 > Arzneimittelinformation Humanarzneimittel und Packungselemente HMV4 abrufbar. Die Arzneimittelinformationen müssen die Referenzen zu den entsprechenden Texten in den Modulen 2, 3, 4 und 5 enthalten.

Die FI muss zusätzlich als Word-Datei eingereicht werden. Für Fachkreise und Medizinpersonen muss eine standardisierte FI abgefasst werden. Die Entwürfe sind mit dem Zulassungsgesuch einzureichen.

Falls das Verfahren bereits in anderen Ländern zugelassen worden ist, müssen die von der zuständigen Behörde genehmigten Arzneimittelinformationstexte beigelegt und - falls diese nicht in Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch vorliegen - übersetzt werden. Ebenfalls müssen allenfalls vorhandene Draft-SmPC's eingereicht werden.

IFU («Manual» für Anwender)

Die Information, bzw. das Manual für Anwender sollte für jedes beantragte Set sowie für die Anwendung des Bestrahlungsinstruments mit dem Zulassungsgesuch entweder als Word- oder pdf-Datei eingereicht werden. Falls das Verfahren in anderen Ländern zugelassen worden ist, sollen die von der zuständigen Behörde genehmigten IFU beigelegt und ggf. in Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch übersetzt werden.

Packungselemente

Die Packungselemente müssen zusätzlich als Word-Datei eingereicht werden. Sämtliche Textentwürfe für die Packungselemente (Primär- Sekundärverpackung und/oder Tertiärverpackung) müssen dem Zulassungsgesuch beigelegt werden.

5. Anforderungen an Modul 2

Modul 2 dient einer allgemeinen Einführung des Verfahrens zur Pathogeninaktivierung. Es soll einen Überblick über das Verfahren, das Produkt, dessen Indikation, Arzneiform und Wirkungsweise sowie eine Zusammenfassung der Unterlagen zur Qualität, Präklinik und Klinik enthalten. Bei der Einreichung des CTDs im Papierformat muss ein Gesamtinhaltsverzeichnis (Modul 2.1) als separates Dokument mit Seiten- und Voluminaangaben in einem ausreichenden Detaillierungsgrad eingereicht werden. Bei einer elektronischen Einreichung soll ein entsprechendes Gesamtinhaltsverzeichnis, falls möglich mit den entsprechenden Links zu den Kapiteln, vorhanden sein. Dies ist auch als Anhang zum Begleitbrief möglich.

Die Zusammenfassungen (2.3 bis 2.7) müssen ausreichend auf die entsprechende Dokumentation (Modul 3-5) referenziert sein mit entsprechenden Seiten- und Voluminaangaben. Bei einer elektronischen Einreichung müssen entsprechende Links vorhanden sein.

² SR 812.212.22: Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, Anhänge 1, 4 und 5

Teil Qualität (Modul 2.3):

- Das Modul 2.3 muss eine von einem Experten verfasste kurze, aber kritische Zusammenfassung enthalten.
- Die kritisch wertende Zusammenfassung soll dem Reviewer einen Überblick über alle Teile von Modul 3 verschaffen. Dabei sollen vor allem kritische Aspekte diskutiert und auf relevante Daten, die in Modul 3 eingereicht werden, referenziert werden.

Teil Präklinik (Module 2.4 und 2.6):

- Das Modul 2.4 muss eine von einem Experten verfasste kurze aber kritische Zusammenfassung zu den Kapiteln Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie enthalten (max. 30 Seiten). Das wissenschaftliche Rationale bezüglich der notwendigen präklinischen Begutachtung, der verwendeten Tiermodelle und der Wahl der durchgeführten Studien ist zu begründen, alle sicherheitsrelevanten Punkte müssen dargelegt und diskutiert werden. Nicht durchgeführte Studien (s. Modul 4) sind in der Zusammenfassung zu begründen. Ausserdem ist eine Risikobeurteilung bezüglich der Anwendung des Verfahrens durchzuführen. Auf relevante präklinische Daten, die mit Modul 3 eingereicht werden (z.B. Studien zur biologischen Aktivität), soll verwiesen werden. Das Modul 2.6 muss eine ausführliche Zusammenfassung aller durchgeführter Studien (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie) enthalten. Diese soll mit einer tabellarischen Zusammenfassung ergänzt werden, worin der GLP-Status ersichtlich sein muss.

Teil Klinik (Module 2.5 und 2.7):

- Das Modul 2.5 muss in einer kritischen Zusammenfassung Informationen über die klinische Entwicklung mit den wichtigsten klinischen Ergebnissen enthalten.
- Eine Nutzen-Risiko-Beurteilung basierend auf nichtklinischen sowie klinischen Erfahrungen, unter Berücksichtigung aller möglichen Risiken, auch im Vergleich mit ähnlichen Produkten, ist vorzulegen.
- Dazu gehört eine kritische Analyse betreffend Design und Resultate der klinischen Studien, welche die vorgesehene klinische Anwendung des Verfahrens unterstützen, sowie eine Analyse der daraus resultierenden Einschränkungen betreffend Kontrollgruppe, Patientenpopulation, Endpunkte und Begleittherapien während der Studien etc.
- Der „Overview of Safety“ soll - unter anderem - die Langzeitsicherheit sowie vorgesehene Massnahmen diskutieren, um allfällige unerwünschte Wirkungen minimieren zu können.
- Das Modul 2.7 muss eine ausführliche Zusammenfassung aller durchgeführten klinischen Studien enthalten. Es soll mit einer tabellarischen Zusammenfassung ergänzt werden. Das «Summary of Clinical Safety» soll unter anderem auch Postmarketing Daten (falls vorhanden) enthalten.

6. Anforderungen an Modul 3

Das Schwergewicht der Qualitätssicherung für das Verfahren liegt auf einer gut dokumentierten und einwandfreien Herstellung und Qualitätskontrolle von Pathogeninaktivierungssets sowie reproduzierbaren und validierten Pathogeninaktivierungsverfahren für die Blutprodukte (z.B. Plasma oder Thrombozytenkonzentrate).

1. Aktive Substanz**Allgemeine Informationen:**

- Eine Aktivsubstanz ist eine Substanz, die für die pathogeninaktivierende Wirkung verantwortlich ist. Die Endformulierung einschliesslich detaillierte Information zu dem vollständigen Beutelsystem kann auch in dieser Sektion beschrieben werden.
- Es müssen alle für die Herstellung der Aktivsubstanzformulierung verwendeten Ausgangsmaterialien, Herstellungszutaten sowie alle Hilfsstoffe dokumentiert werden.

- Für die Aktivsubstanz sollte ein DMF (open und closed Teil) oder, wenn verfügbar, ein aktuelles CEP eingereicht werden.
- Alle Medizinprodukte, als Komponente eines Beutelsystems oder Biomaterialien sowie Hilfsstoffe (wenn zutreffend), müssen aufgelistet und soweit möglich referenziert werden (Informationen zur CE-Kennzeichnung oder Verweis auf ein Arzneibuch).
- Alle Herstellungs- und Kontrollverfahren müssen dokumentiert werden, insbesondere die für die Herstellung kritischen Schritte. Zudem sind Zwischen- bzw. Endlager zu beschreiben.

Herstellung (aktive Substanz):

- Vollständige Adresse aller an der Herstellung beteiligten Firmen (z.B. Ausgangsmaterial und Teile des Beutelsystems, Herstellungsstufe, Abfüllung, Zulieferung, Kontrolle, Verpackung etc.) einschliesslich vorhandener Qualitätsnachweise.
- Detaillierte Beschreibung des Herstellungsprozesses (Diagramm aller Herstellungsschritte einschliesslich der Zwischenprodukte (z.B. Bulk) und solcher, die eingeführt werden) sowie eine Liste der Kontrollen einschliesslich der Spezifikationen nach den einzelnen Herstellungsschritten. Die für die Prozesskontrollen eingesetzten analytischen Methoden sind detailliert zu beschreiben.
- Beschreibung der aktiven Substanz.
- Reproduzierbarkeit.
- Beschreibung der Herstellungsräumlichkeiten.
- Identifizierung von kritischen Herstellungsschritten.
- Beschreibung aller bei der Herstellung der Aktivsubstanz bzw. der Intermediärprodukte verwendeten Herstellungszutaten und Hilfsstoffe.
- Beschreibung aller bei der Herstellung der Aktivsubstanz bzw. der Intermediärprodukte verwendeten Gerätschaften oder Materialien.
- Beschreibung von Validierungs- und/oder Evaluationsstudien (Studienpläne, Ergebnisse, Analytik) sowie Selektion von kritischen Kontrollschritten und Limiten für kritische Herstellungsschritte wie z.B.:
 - Sterilisierungsprozess, detaillierte Validierungsberichte einschliesslich der Untersuchung der Aktivsubstanzstabilität.
 - Abfüllung des Bulks und Etikettierung.
 - Zusammensetzung des Beutelsets.
 - Information zum für die plastische Komponente angewendeten Sterilisierungsprozesse.
- Für die plastischen Teile ist eine umfassende Zusammenfassung zu Biokompatibilitätsstudien einzureichen (gemäss Anforderungen in ISO 10993) einschliesslich «Leachables and Extractables» Studien. Falls Bestrahlung ein Teil der Pathogeninaktivierung ist, sind solche Bedingungen für die Studien mit Bestrahlungsbeutel zu berücksichtigen und Evaluationsberichte von Auswirkungen des Bestrahlungsschritts auf die Aktivsubstanzlösung einzureichen.
- Haltbarkeit der Setskomponenten (z.B. aging studies für plastische Materialien).
- Haltbarkeit von Aktivsubstanzlösung Bulk (holding times).
- Zusammenfassung der Herstellungs- und Materialänderungen, die während der Entwicklung stattgefunden haben und die daraus erhaltenen Rückschlüsse; falls präklinische und klinische Studien mit solchen Vorgängern durchgeführt wurden, Begründung, warum die erhaltenen Resultate durch die Änderung nicht beeinflusst wurden.

Beschreibung:

- Beschreibung der Versionen des Pathogeninaktivierungsets, z.B. Sets für Inaktivierung von verschiedenen Blutproduktvolumen, Sets mit mehreren Lagerungsbeuteln, falls zutreffend.
- Eingesetzte Medizinprodukte (Zertifikatsnachweise).
- Chargengrösse bei der Herstellung (Chargengrösse bei der Abfüllung von der Aktivsubstanz, Sterilisierung, etc.).

- Spezifische Anforderungen an Materialien humanen Ursprungs und nicht humanen Ursprungs (falls im Prozess eingesetzt).
- Spezifikationen, analytische Methoden, durchgeführte Qualifizierungen und Validierungen.
- Analysenzertifikate eingesetzter Referenzsubstanzen.

Qualitätskontrolle:

- Zusammenfassung der Tests, Analysenmethoden und Spezifikationen für die Aktivsubstanz und, wenn zutreffend, für das Pathogeninaktivierungsset.
- Kontrollen zu den Medizinprodukten oder Biomaterialien (Zertifikat des Medizinproduktes).
- Beschreibung und Validierung der Analysenmethoden.
- Nachweise und Spezifikationslimiten der Rückstände von Herstellungsstoffen im Fertigprodukt.
- Beschreibung und Nachweis von Abbauprodukten in der Aktivsubstanz.
- Beschreibung und Nachweis von Nebenprodukten, die in der Aktivsubstanz während der Bestrahlungsphase (falls diese als Teil der Inaktivierung durchgeführt wird) entstehen oder entstehen können.
- Wenn relevant, Beschreibung und Nachweis von «Leachables» aus dem Beutelmateriale.

Lagerung und Transport:

- Beschreibung der Verpackung für die Aktivsubstanz, detaillierte Beschreibung des Sets einschliesslich Verpackung (primär-, sekundär- bzw. tertiär-).
- Bedingungen für die Lagerung und den Transport des Pathogeninaktivierungssets und entsprechende Transportvalidierung.
- Etikettierung vom Inaktivierungsset und seinen Teilen, z.B. Beutel mit Aktivsubstanz, Lagerungsbeutel, dies für alle angemeldeten Set Versionen; Etikettenmuster sind anzuhängen.

Stabilität:

- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien, Schlussfolgerungen sowie verwendete Stabilitätsprotokolle.
- Ergebnisse der Stabilitätsstudien, einschliesslich der eingesetzten analytischen Verfahren sowie deren Spezifikationen und Validierungen.
- Daten zu Stabilität, verwendete analytische Methoden und Validierungsberichte.
- Stabilität des Pathogeninaktivierungssets, Aging Studien für plastische Einzelteile und Stabilität der Aktivsubstanz, wobei letztere ausschlaggebend ist.
- Fotostabilitätsstudien für Aktivsubstanz und Untersuchungen zu Stabilität/Aktivsubstanzabbau nach dem Bestrahlungsschritt.

2. Fertigprodukt

Mit dem Pathogeninaktivierungsverfahren behandelte Blutprodukte (z.B. Thrombozytenkonzentrate oder Plasma).

Beschreibung und Zusammensetzung:

- Qualitative und quantitative Zusammensetzung des Blutprodukts nach der Pathogeninaktivierung (z.B. auch Angaben hinsichtlich additiver Lösung, Stabilisatorlösung, Plasmaanteil, etc.) mit Verweis auf geltende nationale oder europäische Richtlinien (wenn zutreffend).
- Detaillierte Beschreibung des Pathogeninaktivierungssets (oder mehrere Setversionen) oder Verweis, wenn solche Informationen in einer anderen Sektion aufgeführt sind.
- Zusammensetzung der für die klinischen Prüfungen verwendeten Formulierung(en) (beinhalten z.B. Typ der Additiven, Plasmaanteil in Thrombozytenkonzentraten) und Angaben zu der für klinische Prüfungen verwendeten Pathogeninaktivierungssets, falls diese vom angemeldeten Fertigprodukt und Set abweichen.
- Daten zur Wahl sämtlicher relevanter Analysemethoden und anderer Dokumente.

- Beschreibung der für die Pathogeninaktivierung erforderlichen Geräte (z.B. Bestrahlungsgerät einschliesslich Software).
- Etikettierung des Endproduktes auf dem Lagerungsbeutel (-beuteln).
- Rückverfolgbarkeit des Endproduktes.

Pharmazeutische Entwicklung des Produkts:

Begründung für:

- die Zusammensetzung des Fertigprodukts;
- den Primär- und, falls zutreffend, den Sekundärbehälter.

Herstellungsmethode für das Fertigprodukt (Pathogeninaktivierungsverfahren):

- Beschreibung des Pathogeninaktivierungsverfahrens mit Flussdiagramm.
- Angaben zu den Endproduktkontrollen (Spezifikationen, Analysemethoden, Prüffrequenz).
- Falls zutreffend, Angaben zu den Inprozesskontrollen (Spezifikationen und Analysemethoden oder Kontrolle des Bestrahlungsschritts).
- Risikobewertung der einzelnen Schritte (ggf. entsprechender Validierungsplan/Validierungsbericht).
- Angaben zum Ausgangsmaterial (z.B. Thrombozytenkonzentrat oder Plasma) einschliesslich Spezifikationen, sog. «Guardbands» (mit Verweis auf entsprechende Richtlinien); sonstige Bestandteile des Ausgangsmaterials müssen klar definiert werden (hier z.B. Typ der Additivlösung, Stabilisator, Plasmaanteil etc.).
- Validierung und Qualifikation des Pathogeninaktivierungsverfahrens einschliesslich Qualifizierung des Bestrahlungsgeräts
 - Die Validierung der Pathogeninaktivierung muss für alle Parameter der Ausgangsmaterialspezifikation (Guardbands und sonstige Bestandteile, Einzelspender versus gepoolte Produkte, etc.) durchgeführt werden.
 - Die Validierung der Pathogeninaktivierung muss entweder für alle angemeldeten Sets bzw. Versionen eines Sets durchgeführt werden oder eine mögliche Extrapolation auf andere Sets muss nachvollziehbar begründet werden.
 - Die Validierung der Pathogeninaktivierung muss für alle Parameter des Verfahrens (Bestrahlungsparameter, Inkubationszeit, unterschiedliche Volumen oder Blutkomponentenkonzentrationen, Lagerungszeit vor/nach Behandlung, etc.) durchgeführt werden.
 - Rückstände der Aktivsubstanz und ihrer Nebenprodukte in behandelten Blutprodukten sind während der Validierung nachzuweisen und ihre Unbedenklichkeit für die biologische Aktivität des Fertigprodukts aufzuzeigen.

Während der Validierung muss klar aufgezeigt werden: einerseits die Unbedenklichkeit der Pathogeninaktivierung für die biologische Aktivität des Fertigprodukts, andererseits die Wirksamkeit der Inaktivierung unter allen angemeldeten Bedingungen gegenüber Krankheitserregern.

Kontrollen zu anderen Bestandteilen als der (den) aktiven Substanz (en):

- Sonstige Bestandteile des Fertigprodukts sind zu definieren.
- Additiv- und Stabilisatorlösungen sind genau zu definieren.

Kontrollen des Fertigprodukts:

- Spezifikation gemäss gültigen nationalen oder europäischen Richtlinien.
- Beschreibung und Validierung der analytischen Kontrollverfahren, die während der Verfahrensvalidierung zusätzlich zur Untersuchung der Produkteigenschaften verwendet wurden (z.B. für biologische Aktivität der Thrombozytenkonzentrate oder Fibrin/Fibrinogen Bestimmungen für Plasmaprodukte).

- Auflistung bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse aller Validierungen einschliesslich Diskussion und Schlussfolgerungen.

Lagerung, Transport und Rückverfolgbarkeit:

- Beschreibung der Verpackung von Fertigprodukten, Kennzeichnung und genaue Beschreibung aller in der Verpackung enthaltenen Elemente, insbesondere von solchen, die zur Verabreichung verwendet werden (normalerweise im Pathogeninaktivierungsset enthaltener Lagerungsbeutel).
- Bedingungen für die Lagerung des Fertigproduktes gemäss gültigen Richtlinien (zulässige Dauer und Temperatur, Bedingungen nach dem Öffnen des Behälters).
- Transportbedingungen und Transportvalidierung.

Stabilität:

- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien und Schlussfolgerungen.
- Daten zur Stabilität.
- Stabilitätsbedingungen der mit dem Pathogeninaktivierungsverfahren behandelten Blutprodukte.
- Falls zutreffend, sollte die Lichtempfindlichkeit adressiert werden.

Anhänge zu Modul 3:

- Informationen (z.B. Unbedenklichkeitszertifikate, Reinigungs- bzw. Dekontaminationsprozesse, Studienergebnisse zur Virensicherheit der biologischen Materialien) zur Vermeidung/Kontrolle von nicht-viralen (z.B. Bakterien, Mycoplasmen) und/oder viral kontaminierten Substanzen.
- Informationen zu den eingesetzten Medizinprodukten (z.B. können die für die Begutachtung relevanten Teile des «Device Design Dossier» angehängt werden).

7. Anforderungen an Modul 4

Grundsätzlich sind Daten zu den Abschnitten Pharmakodynamik, Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie einzureichen. Die Studien bezüglich der Sicherheitspharmakologie und Toxikologie sind unter GLP-Bedingungen durchzuführen. Alle Abweichungen vom oben genannten präklinischen Standardtestpaket sind zu begründen. Die präklinische Begutachtung beinhaltet nicht nur die aktive Substanz Komponenten sondern auch kritische Hilfsstoffe und herstellungsbedingte Verunreinigungen. Das für die präklinische Evaluation eingesetzte Produkt muss mit dem beantragten Verfahren identisch oder hinsichtlich der Herstellung vergleichbar sein mit dem in den klinischen Studien verwendete und zur Zulassung eingereichte Produkt. Alle präklinischen Abklärungen müssen in relevanten Tiermodellen durchgeführt werden, und die Wahl der Tiermodelle ist zu begründen. Die klinisch relevanten Dosierungen, Verabreichungswege, Behandlungsschemata und die Behandlungsdauer sollen in den präklinischen Untersuchungen berücksichtigt werden. Die durchgeführten Studien müssen ausreichende Informationen beinhalten, um eine abschliessende Risikobeurteilung für die Anwendung am Menschen durchführen zu können. Es wird erwartet, dass bei der Planung der präklinischen Studien die entsprechenden ICH Leitlinien und Leitlinien der EMA und/oder der US FDA berücksichtigt werden. Die verschiedenen Studien sollen alle als einzelne Berichte eingereicht werden. Zitierte bibliographische Daten sind alle elektronisch als PDFs einzureichen.

Pharmakodynamik:

- Die pharmakodynamischen Studien sollen das wissenschaftliche Rationale und die Wirksamkeit des Inaktivierungsverfahrens belegen. Im Rahmen des Wirksamkeitsnachweises sind die ausreichende Inaktivierung von allen relevanten Krankheitserregern (typische Beispiele unter-

schiedlicher pathogener Arten von Viren, grampositive/gramnegative Bakterien, Sporen, Bakteriophagen, Pilze, eukaryotische Parasiten) und kontaminierenden weissen Blutzellen zu belegen. In Spiking Experimenten können hierzu Modellpathogene eingesetzt werden. Die akzeptablen Log-Reduktionsfaktoren sind für jedes Pathogen zu begründen. In vivo und/oder in vitro Studien zur Wirksamkeit sollen je nach Produkt/Verfahren auch pharmakodynamische Wechselwirkungen von eingesetzten Wirkstoffen/Hilfsstoffen mit dem zellulären und nicht-zellulären Elementen (im Sinne von sekundärpharmakologischen Interaktionen) untersucht werden.

Sicherheitspharmakologie:

- Abhängig vom Typ des Produktes sollen Effekte von Wirkstoffen/Hilfsstoffen/Verunreinigungen auf das zentralnervöse, kardiovaskuläre oder respiratorische System untersucht werden (case-by-case, GLP-konforme Studien). Die sicherheitspharmakologischen Abklärungen können auch im Rahmen der Studien zur Toxikologie durchgeführt werden. Das Nichtdurchführen von sicherheitspharmakologischen präklinischen Studien ist produktspezifisch zu begründen.

Pharmakokinetik:

- Herkömmliche regulatorische ADME-Studien werden nicht erwartet. Die pharmakokinetischen Abklärungen im Zusammenhang mit dem Inaktivierungsverfahren betreffen in erster Linie Wirkstoffe/Hilfsstoffe/Verunreinigungen. Die Studien sind mit klinisch relevanten Verabreichungswegen und mit Dosierungen mit adäquaten Sicherheitsabständen relativ zu den klinischen Anwendungen durchzuführen. Das Nichtdurchführen von pharmakokinetischen präklinischen Studien ist produktspezifisch zu begründen.

Toxikologie:

- Für die toxikologische Evaluation werden GLP-konforme Studien erwartet. Die Durchführung von toxikologischen Studien hängt vom Typ des jeweiligen Verfahrens ab («case-by-case») und soll sich an der klinischen Anwendung orientieren. Die Evaluation der Toxikologie ist in relevanten Tiermodellen mit einem Produkt durchzuführen, das mit dem beantragten Produkt identisch oder in Bezug auf Zusammensetzung/Wirkstoffe/Hilfsstoffe/Verunreinigungen und dem Herstellungsprozess vergleichbar ist. Die Vergleichbarkeit ist zu belegen. Lokale Effekte und systemische Effekte, Effekte auf das Immunsystem und toxikologische Langzeiteffekte müssen evaluiert werden. Je nach Produkt und Anwendungsgebiet sind auch Studien bezüglich Tumorigenität einzureichen. Je nach Produkttyp, Indikation und Zielpopulation sind risikobasiert Studien bezüglich Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchzuführen. Die Dauer der toxikologischen Studien ist zu begründen. Das Nichtdurchführen von sicherheitsrelevanten toxikologischen präklinischen Studien ist produktspezifisch zu begründen (u.a. mit einer detaillierten Risikobewertung).

8. Anforderungen an Modul 5

Die klinischen Unterlagen sind gemäss Artikel 5 und 6 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV)³ zusammenzustellen. Jedes neue Verfahren gilt als analog zu «neue aktive Substanz», deshalb sind eigene Studien mit dem angemeldeten Verfahren zu den beantragten Indikationen und Dosierungen erforderlich.

Es müssen Daten zu folgenden Punkten eingereicht werden:

³ SR 812.212.22

Pharmakodynamik /Pharmakokinetik:

- Abklärungen im Zusammenhang mit dem Inaktivierungsverfahren, in erster Linie betreffend Wirkstoffe/Hilfsstoffe/Verunreinigungen.
- Die pharmakodynamischen Eigenschaften müssen bekannt sein und müssen je nach vorgesehener Funktion im Körper durch geeignete Methoden nachgewiesen werden können. Der Beleg zum «proof of principle» kann auf präklinische Studien oder vorherige klinische Erfahrungen mit dem Verfahren basieren.
- Generell müssen Informationen über die Funktionalität sowie Nichtbeeinträchtigung des behandelten Plasmas oder Thrombozyten während der erwarteten Lebensdauer vorgelegt werden. Falls keine konventionellen Studien zur Pharmakokinetik (ADME-Studien) eingereicht werden, ist eine entsprechende Begründung beizulegen.

Klinische Wirksamkeit:

- Das für die klinische Evaluation eingesetzte Verfahren muss mit dem beantragten identisch oder hinsichtlich der Herstellung des Fertigproduktes vergleichbar sein mit dem in den klinischen Studien verwendete und zur Zulassung eingereichte Verfahren. Die klinischen Daten müssen im Rahmen von GCP-konformen Studien erhoben werden und die Wirksamkeit des Verfahrens in der beantragten Indikation und Dosierung belegen. Dabei sollen bereits vorhandene Pathogeninaktivierungsverfahren sowie andere therapeutische Alternativen mit gleicher Indikation berücksichtigt werden.
- Bei der Analyse der Wirksamkeit muss das gesamte therapeutische Umfeld evaluiert und mitberücksichtigt werden (z.B. Basiskrankheit, andere Begleittherapien medikamentöser und nicht-medikamentöser Art, chirurgische Eingriffe). Es sollte gezeigt werden, dass das Verfahren nicht die Funktion der Thrombozyten, Plasma etc. negativ beeinflusst und die beantragte Wirkung erreicht.
- Die statistischen Analysen der während den klinischen Studien erfassten Daten und Erfahrungen sind für die Gesamtevaluation von Wirksamkeit und Sicherheit unerlässlich. Um die Wirksamkeit und Sicherheit belegen zu können, soll ein «Follow-up» über eine genügend lange Periode geplant werden.
- Die beantragte Dosierung für eine entsprechende Anwendung muss auf nicht-klinischen Studien sowie Qualitätsergebnissen basieren und die minimale effektive, optimale sowie die maximale sichere Dosierung bei verschiedenen Anwendungen im gesamten therapeutischen Umfeld darstellen.

Sicherheit:

- Es ist eine Risikoanalyse basierend auf den klinischen Daten einzureichen. Um das Sicherheitsprofil des Verfahrens definieren zu können, müssen alle Daten zur Qualität und Prälinik, bisher erhobene klinische Daten mit dem Verfahren, sowie Informationen mit einem vergleichbaren Verfahren oder einer anderen therapeutischen Methode berücksichtigt werden. Alle möglichen Risikofaktoren müssen in Betracht gezogen werden. Ferner muss eine verminderte Wirkung oder Verschlechterung des Patientenzustandes wie z.B. vermehrte Blutungen, Interaktionen mit anderen Therapien in Folge der Anwendung des Verfahrens zu berücksichtigen.

Langzeitwirkung:

- Die Langzeitwirkungen müssen entsprechend mitberücksichtigt und durch geeignete Methoden dargelegt werden. Die spezifischen Anforderungen sind «case-by-case» zu beurteilen.
- Es sollen die Merkmale, Performance, Biokompatibilität sowie die Interaktionen des Medizinproduktes beschrieben werden.

Pharmacovigilance Planning:

- Die Publikation im Swissmedic Journal (05/2006) betreffend «ICH-Guideline and Pharmacovigilance Planning (E2E): Umsetzung in der Schweiz» ist zu beachten. Die Einreichung des Pharmacovigilance Plans und der Safety Specification kann entweder als «Stand-alone-Dokument» oder integriert im CTD erfolgen. Ein separates Dokument wird bevorzugt.

Dokumente, die nach erfolgter Zulassung einzureichen sind:

PSUR: Nach erfolgter Zulassung sind Periodic Safety Update Reports im jährlichen Rhythmus einzureichen. Sinngemäss finden Sie die Erläuterungen im Dokument MU103_10_002d_WL Wegleitung PSUR PBRER Information Einreichung HMV4 auf unserer Website unter Humanarzneimittel > Marktüberwachung > Risk Management. Für Fragen wenden Sie sich bitte an folgende Telefonnummer: +41 (0)58 462 02 43.

Der PSUR ist an folgende Adresse zu senden:

Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Inspektorate und Bewilligungen
Case Manager, Einheit Transplantate
Hallerstrasse 7
3012 Bern

Biovigilanz:

Ein Patienten-Überwachungssystem mit einem entsprechenden Massnahmenplan muss etabliert werden. Ausführlichere Informationen für die Meldungen sind unter <https://www.swissmedic.ch> zu finden.