

# **Nachzulassungsverfahren im Paul-Ehrlich-Institut**

**M. Heiden**

**Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin**



# Offene Nachzulassungsverfahren Stand Mai 2000

• <b>Faktorenkonzentrate</b>	<b>30</b>
• <b>Albumine</b>	<b>27</b>
• <b>Blutkomponenten</b>	<b>2702</b>
• <b>Sonstige</b>	<b>1</b>



# Gesetzliche Grundlagen Nachzulassung I

## Registrierungsunterlagen vor 1978

### 2. AMG Novelle 1976 - „fiktive Zulassung“

- Anzeige bis 30.06.1978
- Kurzantrag bis 02.05.1990 bzw. bis 30.06.1991
- Taktaufruf für Langantrag mit Dokumentation
- Auflagen, Änderungsanzeigen



# Gesetzliche Grundlagen Nachzulassung II

## 5. AMG Novelle 1994

- **Einschränkung der Änderungsmöglichkeiten, z.B. im Herstellungsverfahren von Blutprodukten (Wiederaufhebung durch 8. Novelle)**
- **Einstellung der Aufbereitung wissenschaftlichen Erkenntnismaterials, Nachweis der Wirksamkeit**
- **Einführung der 2004-Regelung**



# Inhalt von Nachzulassungsanträgen

- **Mindestens** Erfassung  
Analytische Dokumentation und  
Gutachten mit Aktualisierungen
- **Bei Verlängerung** Nachweis der therapeutischen  
Wirksamkeit  
Aktualisierung der Unterlagen



# Gesetzliche Grundlagen der Nachzulassung III

**Auslöser für 10. Novelle:**

Nach RL 75/319/EWG müssen bis 21.05.1990 alle „Alt-AM“  
entsprechend der RL 65/65/EWG geprüft sein.

**10. Novelle 2000**

- **Ex ante Vorlage** von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung und klinische Prüfung, einschließlich der Sachverständigengutachten
- **Aufhebung der 2004-Regelung**



# Vorgehen bisher: Faktorenkonzentrate

- Aktualisierung im Sinne der RL 65/65/EWG bei Überleitung in europäische Verfahren
- Neue Zulassungsanträge bei Änderung im Herstellungsverfahren (5. AMG-Novelle)
- Aktualisierung z.B. über Anforderung an die Verfahren zur Virusinaktivierung und deren Validierung
- Kontrolle der Qualität und Sicherheit immer auch durch gesetzlich vorgeschriebene Chargenfreigabe



# Bisher geforderte Unterlagen für Faktorenkonzentrate

## Klinische Dokumentation

- Ergebnisse der klinischen Prüfungen, i.d.R. entsprechend den „Notes for Guidance“
- Bei Präparaten, für die es keine Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien gibt, werden in Übereinkunft mit den Herstellern angemessene, prinzipiell analoge Studienkriterien angewendet.

**Dokumentation der Ergebnisse von Studien zur  
Virusinaktivierung bzw. Virusabreicherung**





# Bisher geforderte Unterlagen für Faktorenkonzentrate

## Klinisches Gutachten

- Insbesondere diskutiert werden müssen die Beziehungen zwischen Dosierung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie der Hemmkörperbildung.
- Diskutiert werden muss die erreichte Sicherheit bezüglich der Übertragung von Infektionserregern.



# Neu zu fordernde Unterlagen für Faktorenkonzentrate

## Pharmakologisch-toxikologische Dokumentation

- **Wissenschaftliches Erkenntnismaterial möglich**
  - **humaner Ursprung des arzneilich wirksamen Bestandteils**
  - **langjährige Anwendung**
  - **kaum körperfremde Substanzen , i.d.R. nur als Verunreinigung aus dem Herstellungsprozess**

## Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten

- **Neben der Darstellung des toxikologischen Profils**
- **insbesondere Diskussion der Immunogenität**



# Unterlagen für Humanalbumin

**Pharmakologisch-toxikologische Dokumentation (neu)  
Wissenschaftliches Erkenntnismaterial möglich (s.  
Faktorenkonzentrate)**

## **Klinische Dokumentation**

**Abweichend von den Faktorenkonzentraten lässt die langjährige Erfahrung mit Humanalbumin die Vorlage von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial für die klinische Dokumentation zu.**

**Das klinische Gutachten muss neben dem bisher in der Anwendung bekannten klinischen Profil vor allem neuere Erkenntnisse zur Indikation diskutieren.**



# Blutkomponenten

- Vollblut und Erythrozytenkonzentrate
- Thrombozytenkonzentrate
- Leukozytenkonzentrate
- Gefrorenes Frischplasma zur Transfusion

## Besonderheiten:

- Ersatz körpereigener Substanzen
- Kaum Veränderung durch Herstellung
- Sonstige Bestandteile ebenfalls körpereigene Stoffe
- Keine Verfahren zur Virusinaktivierung



# Vorgehen bisher: Blutkomponenten

- **Neue Zulassungsanträge bei Änderung im Herstellungsverfahren (5. Novelle des AMG1994)**
- **Verlängerung, sofern Präparat Basis für ein bestrahltes Arzneimittel ist**



# Unterlagen für Blutkomponenten I

- **Analytische Dokumentation**  
Aktualisierung nach den „Spezifischen Anforderungen für Blutkomponenten“
- **Pharmakologisch-toxikologische Dokumentation**  
In der Regel nicht erforderlich, da körpereigene Stoffe  
Unterlagen für Behältnisse nach MPG (zentral)
- **Klinische Dokumentation**  
Wissenschaftliches Erkenntnismaterial ist vorzulegen  
oder zu aktualisieren.



## Unterlagen für Blutkomponenten II

Das pharmakologisch-toxikologische Gutachten kann i.d.R. unter Hinweis auf die Besonderheiten der Blutkomponenten entfallen

Das klinische Gutachten muss vorwiegend diskutieren:

- Sicherheit bzgl. der Übertragung von Infektionserregern
- Nebenwirkungen durch Verunreinigungen und u.U. während der Lagerung entstehenden Abbauprodukten
- Vergleich der Arzneimittelzusammensetzungen aus der Literatur im Vergleich mit der beantragten Arzneimittelzusammensetzung
- Klinische Wirksamkeit, Sicherheit, Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Anwendungsbedingungen



# Formale Vorgaben

- **Erklärung zu den eingereichten Unterlagen für die noch nicht verlängerten AM in Zuständigkeit des PEI**
- **Bekanntmachung über Inhalte und Struktur der Dokumentation und der Gutachten mit Fundstellen für anzuwendende Empfehlungen und Richtlinien**





# Auszug Bekanntmachung I

- **Für Vollblut, Plasma und Blutzellen menschlichen Ursprungs bedarf es lediglich der Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG sowie des Gutachtens nach § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 AMG, es sei denn, dass darin Stoffe enthalten sind, die nicht im menschlichen Körper vorkommen. Als Stoffe, die im menschlichen Körper vorkommen, gelten insbesondere Adenin, Glukose, Glycerin, Guanosin, Phosphat, Zitrat.**



## Auszug Bekanntmachung II

- Für Vollblut, Plasma und Blutzellen menschlichen Ursprungs sowie für Humanalbumin wird eine Bezugnahme auf anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial gemäß § 22 Abs. 3 AMG möglich und ausreichend sein. Die ausgewählte Literatur muss den Anforderungen der Arzneimittelprüfrichtlinien entsprechen und eine aktuelle Zusammenstellung von Veröffentlichungen sein, welche die klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegen sowie Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Anwendungsbedingungen beschreiben.



## Auszug Bekanntmachung III

- **Bei Faktor VIII und Faktor IX-Präparaten ist die klinische Prüfung gemäß der Note for Guidance (CPMP/BPWG/198/95) durchzuführen . Für Studien mit anderen Faktorenpräparaten (Prophylaxe und Therapie bei angeborenem Mangel) sind prinzipiell analoge Kriterien anzuwenden, wobei bei der Anzahl der zu untersuchenden Patienten die Seltenheit des jeweiligen Mangels zu berücksichtigen ist. Die erforderliche Patientenzahl und untersuchten Endpunkte sind von der jeweiligen Indikation abhängig.**

