

Merkblatt Anforderungen Zulassungsunterlagen für nichtstandardisierbare Arzneimittel und Transplantatprodukte

Identifikationsnummer: BW320_00_952

Version: 1.0

Gültig ab Datum: 21.04.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	2
2	Einleitung	3
3	Geltungsbereich / Gesetzliche Grundlagen	4
4	Mitgeltende Dokumente	4
5	Beschreibung.....	5
5.1	Allgemeine Anforderungen an Gesuchsunterlagen.....	5
5.2	Anforderungen an Modul 1	5
5.3	Anforderungen an Modul 2	7
5.4	Anforderungen an Modul 3	8
5.4.1	Aktive Substanz.....	9
5.4.2	Fertigprodukt	11
5.5	Anforderungen an Modul 4	12
5.6	Anforderungen an Modul 5	14
5.7	Gebühren	16

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

Aktive Substanz	Substanz, die für die therapeutische Wirkung verantwortlich ist
AM	Arzneimittel
Arzneiform	Darunter sind galenische Formen zu verstehen, wie z.B. Lösungen/Suspensionen für parenterale oder andere Verabreichungen, dermale Patches, Kapseln etc.
Ausgangsmaterial	Material, biologischen oder synthetischen Ursprungs , aus dem die aktive Substanz oder Substanzen hergestellt wird (z.B. Zellen oder Gewebe für TpP, Blut oder Plasma für nichtstandardisierbare Blutprodukte, etc.)
Automatisierte Systeme	Geräte zur vollumfänglichen automatisierten Herstellung von nichtstandardisierten Produkten
(e)CTD	(electronic) Common Technical Document ¹ (CTD)
FI	Fachinformation
GT	Produkt der Gentherapie
GVO	Genetisch veränderter Organismus
Hilfsstoffe	Substanzen, welche im Fertigprodukt verbleiben, deren Wirkmechanismus jedoch nicht hauptverantwortlich für den primär bezweckten Wirkmechanismus des gesamten Produktes ist (z.B. Puffer, Stabilisatoren, etc.)
HMG	Heilmittelgesetz (SR 812.21)

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

Nichtstandardisierbare AM
bzw. TpP

Als Arzneimittel bzw. Transplantatprodukte klassifizierte Produkte, welche aufgrund ihrer Herkunft oder biologischen Charakteristiken nichtstandardisiert sind.

Es gelten folgende Kriterien:

- Produkte, welche durch ein validiertes bzw. qualifiziertes standardisiertes Verfahren hergestellt werden, aber die eindeutige Zusammensetzung und/oder Dosierung des Endproduktes variieren kann;
- Anwendungen im Rahmen einer Operation (intraoperatives Verfahren) können als standardisierbare Verfahren zugelassen werden, wenn das Fertigprodukt als nichtstandardisiert gilt;
- Das zugelassene Verfahren muss mit einer definierten Indikation und Applikation verbunden sein. Das Produkt kann nur für die jeweilige Indikation angewendet werden. Bei abweichenden Indikationen oder Applikationswegen sowie Verfahrensänderungen ist Artikel 34 VAM anzuwenden;
- Für die besagten klinischen Indikationen müssen ausreichende bibliographische Daten hinsichtlich Präklinik und Klinik vorhanden sein (so genanntes «well-established use»). Bei nicht genügender bibliografisch belegter Sicherheit und Wirksamkeit, muss neben kompletten Qualitätsunterlagen auch eine vollständige Dokumentation zur Präklinik und Klinik eingereicht werden;
- Beispiele zu nichtstandardisierbaren TpP und AM werden in der Liste Anhang 3 zur VAZV publiziert;
- Die ZulassungsinhaberIn muss sicherstellen, dass die durch das standardisierte Herstellungsverfahren hergestellten Produkte ausschliesslich für die zugelassene Indikation angewendet werden;
- Anwender von zugelassenen standardisierbaren Verfahren, für welche automatisierte Systeme (z.B. Geräte) eingesetzt werden, müssen die Qualifizierung/Validierung vor Ort durchführen.

PSUR

Periodic Safety Update Report

SmPC

Summary of Product Characteristics

TpP

Transplantatprodukt

VAM

Arzneimittelverordnung (SR 812.212.21)

Verabreichungsart

Darunter ist die Art der Applikation zu verstehen wie z.B. perkutane Implantationen, intradermale Anwendungen oder intravenöse Infusionen

Zutaten für die Herstellung
bzw. Rohmaterialien

Unter Zutaten versteht man alle Materialien, die während des Verfahrens eingesetzt werden, im nichtstandardisierbaren Produkt jedoch nicht vorkommen

2 Einleitung

Anforderungen an die Zulassungsunterlagen nichtstandardisierbare Arzneimittel und Transplantatprodukte.

3 Geltungsbereich / Gesetzliche Grundlagen

Die Arzneimittelverordnung (VAM) legt in Artikel 32 und Artikel 33 fest, dass nichtstandardisierbare TpP und AM, deren Herstellungsverfahren standardisierbar ist, nur in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn das Herstellungsverfahren von Swissmedic zugelassen worden ist. Gemäss Artikel 33 Absatz 1 VAM dürfen nichtstandardisierbare AM, deren Herstellungsverfahren standardisierbar ist und die aufgrund ihrer Indikation, Zusammensetzung, Dosierung oder ihres Applikationsweges oder wegen der unzureichenden Belege über ihre Sicherheit und Wirksamkeit in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur ein erhöhtes Risiko aufweisen, nur in Verkehr gebracht werden, wenn ihr Herstellungsverfahren von der Swissmedic zugelassen worden ist. Die Swissmedic bezeichnet nach Anhörung der Kantone die AM oder Arzneimittelgruppen, für die eine Zulassung nach Absatz 1 beantragt werden muss, und passt diese Liste regelmässig dem Stand von Wissenschaft und Technik an. Sie kann für Anpassungen Übergangsbestimmungen festlegen (Art. 33 Abs. 2).

Aufgrund der Besonderheiten von nichtstandardisierbaren AM bzw. TpP sind für einige Anforderungen Anpassungen notwendig, da Art und Umfang der erforderlichen analytischen, nichtklinischen und klinischen Daten zum Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit spezifisch sind.

Das vorliegende Merkblatt gilt für nichtstandardisierbare AM gemäss Liste im Anhang 3 zur VAZV bzw. TpP. In der Liste im Anhang 3 werden die AM oder Arzneimittelgruppen, deren Gewinnungs- oder Herstellungsverfahren ab 01.07.2020 einer Zulassungspflicht unterstellt werden, veröffentlicht. Die Liste wird von Swissmedic publiziert.

Gemäss der ab 01.07.2020 publizierten Liste unterliegt das Herstellungsverfahren der folgenden nichtstandardisierbaren AM neu der Zulassungspflicht:

- Serum-Augentropfen, zur autologen Anwendung
- Serum-Augentropfen, zur allogenen Anwendung
- Organzellextrakte tierischen Ursprungs
- Übertragung von fäkalem Mikrobiom, zur allogenen Anwendung
- Plättchenreiches Plasma (PRP), zur autologen oder allogenen Anwendung (parenteral)
- Plättchenreiches Plasma (PRP), zur autologen oder allogenen Anwendung (topisch)
- Plättchenreiches Fibrinogen (PRF), zur autologen oder allogenen Anwendung (topisch)
- Orthokin

Siehe: [Arzneimittel und Arzneimittelgruppen mit zulassungspflichtigem Herstellungsverfahren](#)

Die nichtstandardisierbaren TpP sind nicht Teil dieser Liste; diese sind im Artikel 32 VAM separat reguliert. Jedoch sind die Anforderungen für nichtstandardisierbare AM und TpP vergleichbar, deswegen werden diese in diesem Merkblatt gemeinsam behandelt.

4 Mitgeltende Dokumente

- Formular I-320.AA.01-A01 Gesuch Zulassung/Änderung für nichtstand. AM/TpP
- Formular I-320.AA.01-A03 Gesuch Volldeklaration für nichtstand. AM/TpP

- Formular I-320.AA.01-A02 Gesuch Herstellerangaben für nichtstand. AM/TpP
- ZL000_00_031d_FO Formular Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4
- ZL000_00_027d_WL Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4
- ZL000_00_021d_WL Wegleitung Packmittel für Humanarzneimittel HMV4

5 Beschreibung

5.1 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 www.swissmedic.ch.

Modul 1 des Gesuches um Zulassung für nichtstandardisierbare AM bzw. TpP ist in einer schweizerischen Amtssprache einzureichen, die Module 2 bis 5 können auch 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

5.2 Anforderungen an Modul 1

Das Modul 1 enthält die für die Schweiz spezifischen Dokumente und sollte die unten aufgeführten Dokumente und Formulare enthalten.

Die Formulare sind alle abrufbar auf unserer Website unter Humanarzneimittel > Besondere Arzneimittelgruppen > Transplantatprodukte > [Dokumente und Formulare](#) (TpP/GT/GVO-spezifische Formulare und nicht-TpP/GT/GVO-spezifische Formulare).

Spezifische Formulare für die Zulassung von Verfahren sind zu finden unter Services und Listen > [Dokumente und Formulare](#) > Transplantatprodukte > Zulassung von Verfahren.

Begleitbrief

Dieser muss mindestens die nachfolgenden Angaben enthalten:

- Name des nichtstandardisierbaren AM/TpP mit allen erforderlichen Informationen, falls in der Dokumentation noch andere Bezeichnungen verwendet werden (andere Namen des Präparates, Entwicklungscode etc.)
- Gerätebezeichnung, falls angewendet

- Bezeichnung der aktiven Substanz (-en)
- Dosierung, Arzneiform des Fertigproduktes, Verabreichungsart und Verpackung
- Zusammenfassung der Eigenschaften des Produktes
- Verzeichnis der allgemeinen Unterlagen sowie der eingereichten Dokumentation (ggf. Anzahl Ordner bzw. Schnellhefter pro Modul)

Formular I-320.AA.01-A01 Gesuch Zulassung/Änderung für nichtstand. AM/TpP

Formular I-320.AA.01-A03 Gesuch Volldokumentation für nichtstand. AM/TpP:

- Qualitative und quantitative Angaben zur Zusammensetzung des standardisierten Fertigproduktes.
- Falls bekannt, sollte die Zusammensetzung des Produktes mit Gewichts- bzw. Volumeneinheiten (mg/ml), biologischen Einheiten (Anzahl Zellen) pro Verpackungseinheit (z.B. Patch) oder in mg/ml bei einer Suspension 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.01-A02 Gesuch Herstellerangaben für nichtstand. AM/TpP:

- 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:

- Für Betriebe, die an der Herstellung und/oder dem Vertrieb des Produktes beteiligt sind, ist ein GMP-Zertifikat oder eine Herstellungsbewilligung einzureichen. Falls Medizinprodukte Komponenten des nichtstandardisierbaren AM/TpP sind, ist eine entsprechende CE-Kennzeichnung anzugeben und einzureichen. Falls ein Gerät zur Herstellung von nichtstandardisierbaren Produkten angewendet wird, ist entsprechende CE-Kennzeichnung anzugeben und einzureichen.

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.

Pharmakovigilanz-System / Risikomanagement

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

Informationstexte AM / FI

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 und ZL000_00_021d_WL Wegleitung Packmittel für Humanarzneimittel HMV4 beschrieben. Diese sind auf unserer Website unter Humanarzneimittel > Dokumente und Formulare > Humanarzneimittel HMV4 > Arzneimittelinformation Humanarzneimittel und Packungselemente HMV4 abrufbar. Vorlagen für die Fachinformation und die Patienteninformation sind dort ebenfalls zu finden. Die Arzneimittelinformationen müssen die Referenzen zu den entsprechenden Texten in den Modulen 2, 3, 4 und 5 enthalten.

FI

Eine FI ist erforderlich wenn die Produkte vertrieben werden. Im Rahmen von intraoperativen Anwendungen ist diese nicht erforderlich. Die FI muss zusätzlich als Word Datei eingereicht werden. Für Fachkreise und Medizinalpersonen muss eine standardisierte FI abgefasst werden, welche der Packung beizulegen ist. Im Fall der direkten Verabreichung des nichtstandardisierbaren Produkts ohne Zwischenverpackung und -lagerung, muss die FI dem Arzt vor der Behandlung vorgelegt werden. Die Entwürfe sind mit dem Zulassungsgesuch einzureichen.

Patienteninformation

Die Patienteninformation muss zusätzlich als Word Datei eingereicht werden. Obschon nichtstandardisierbare Produkte in der Regel nur von spezialisierten Ärztinnen und Ärzten patientenspezifisch angewendet werden und eine umfassende Information der zu behandelnden Patientinnen und Patienten in deren Verantwortung liegt, kann bei gewissen Produkten auch eine separate Patienteninformation sinnvoll sein. Entsprechende Entwürfe müssen dem Zulassungsgesuch beigelegt werden. Swissmedic kann im Einzelfall eine Patienteninformation verlangen.

Packungselemente

Falls relevant, müssen die Packungselemente zusätzlich als Word Datei eingereicht werden. Sämtliche Textentwürfe für die Packungselemente (Primär- und/oder Sekundärverpackung) müssen dem Zulassungsgesuch beigelegt werden. Zusätzlich sollten sie als Mock-up eingereicht werden.

5.3 Anforderungen an Modul 2

Modul 2 dient einer allgemeinen Einführung des nichtstandardisierbaren AM/TpP. Es soll einen Überblick über das Produkt, dessen Indikation, Arzneiform und Wirkungsweise sowie über die zur Verfügung stehenden 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 mit den entsprechenden Links zu den Kapiteln vorhanden sein.

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

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.

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. Das wissenschaftliche Rationale bezüglich der notwendigen nichtklinischen 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 TpP/GT/GVO 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 durchgeführten Studien (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie) enthalten. Diese soll mit einer tabellarischen Zusammenfassung ergänzt werden, worin der GLP (Gute Labor Praxis) -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 Produktes 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.

5.4 Anforderungen an Modul 3

Da das Fertigprodukt nicht vollständig charakterisiert werden kann und die Qualität der Ausgangsmaterialien für nichtstandardisierbare Produkte erheblich variieren kann, liegt das Schwergewicht der Qualitätssicherung für die Produkte auf einer gut dokumentierten und einwandfreien Qualität dieser Ausgangsmaterialien sowie einem reproduzierbaren und validierten Herstellungsverfahren. Für nichtstandardisierbare TpP und AM aus Materialien humanen oder biologischen Herkunft sind folgende Informationen einzureichen: die Informationen zur klinischen und serologischen Eignung des Spenders je nach Gewebe-, Material- oder Zellart (autogen, allogenen oder

xenogen), zu den durchgeführten Tests und den Anforderungen an diese Tests, zur histologischen, mikrobiologischen und virologischen Qualität des entnommenen Ausgangsmaterials sowie zur Rückverfolgbarkeit (z.B. Identifikationsnummer, Identität des Entnahmezentrums etc.). Bezüglich Qualität gelten für alle obengenannten Produkte dieselben Anforderungen, unabhängig davon, ob sie autogenen, allogenen oder xenogenen Ursprungs sind.

In den nachfolgenden Abschnitten wird auf spezifische Angaben hingewiesen, die in diesem Teil zu berücksichtigen sind.

Allgemein für nichtstandardisierbare AM bzw. TpP:

Falls eine eindeutige Unterscheidung zwischen aktiver Substanz und Fertigprodukt nicht möglich oder praktikabel ist, können alle erforderlichen Informationen in einem CTD/eCTD Teil zusammengefasst werden.

5.4.1 Aktive Substanz

Allgemeine Informationen:

- Es müssen alle für den Herstellungsprozess von nichtstandardisierbaren Produkten verwendeten Ausgangsmaterialien (für TpP z.B. Gewebe, Zellen), Herstellungszutaten sowie alle Hilfsstoffe dokumentiert werden.
- Alle Medizinprodukte oder Biomaterialien (z.B. Matrix oder Kapsel), im Kulturmedium oder in der Matrix enthaltene Herstellungszutaten (Wachstumsfaktoren, Cytokine, Antikörper, AM, Puffer, chemische Reagenzien etc.) sowie Hilfsstoffe müssen aufgelistet und soweit möglich referenziert werden (Informationen zur CE-Kennzeichnung oder Verweis auf ein Arzneibuch).
- Falls ein dafür qualifiziertes Gerät zur Herstellung von nichtstandardisierbaren Produkten angewendet wird, ist entsprechende CE-Kennzeichnung anzugeben und einzureichen.
- Alle Herstellungs- und Kontrollverfahren müssen dokumentiert werden, insbesondere die für die Herstellung kritischen Schritte. Falls zutreffend, sind Zwischen- bzw. Endlager zu beschreiben. Die Rückverfolgbarkeit von Inhaltsstoffgruppen und Qualitätsparametern vom Ausgangsmaterial bis zum fertigen Produkt ist besonders wichtig.

Herstellung (aktive Substanz):

- Vollständige Adresse aller Hersteller.
- Detaillierte Beschreibung des Verfahrens (Diagramm aller Herstellungsschritte einschliesslich der Zwischenprodukte und solcher, die eingeführt werden) sowie Liste der Kontrollen einschliesslich der Spezifikationen nach den einzelnen Herstellungsschritten.
- Beschreibung der aktiven Substanz oder des fertigen Produkts.
- Reproduzierbarkeit.
- Beschreibung der Herstellungsräumlichkeiten einschliesslich Monitoring der Räumlichkeiten.
- Identifizierung von kritischen Herstellungsschritten.
- Beschreibung aller bei der Herstellung des fertigen Produktes bzw. der Intermediärprodukte verwendeten Herstellungszutaten und Hilfsstoffe.
- Beschreibung aller bei der Herstellung des fertigen Produktes bzw. der Intermediärprodukte verwendeten Gerätschaften (Zellinkubator, Mikroskop etc.) oder Materialien.
- Für biologisches Material, Art der Entnahme (aseptisch, nicht steril etc.), Gewinnungsverfahren (Operation, Apherese etc.), ggf. Adresse der durchführenden Einrichtung.
- Beschreibung von Validierungs- und/oder Evaluationsstudien (Studienpläne, Ergebnisse, Analytik) sowie Selektion von kritischen Kontrollschritten und Limits für kritische Herstellungsschritte (z.B. Zellkultur, -ernte, -reinigung und -modifikation).
- Haltbarkeit falls zutreffend.
- Zusammenfassung der Herstellungsänderungen, die während der Entwicklung stattgefunden haben.

Beschreibung:

- Für nichtstandardisierbare TpP: Art von Zellen oder Zellkulturen, Ursprung der Zellen (autolog, allogon oder xenogen; bei tierischem Ausgangsmaterial das Ursprungsland) und Ausgangsmaterial (Gewebe, Organe oder biologische Flüssigkeiten), Art der Entnahme und Aufbereitung der Zellen, ggf. Lagerung der Zellen vor Weiterverarbeitung.
- Für andere nichtstandardisierbare Produkte: Herkunft und Gewinnung der Ausgangsmaterialien, weitere Aufbereitung, Lagerung von Ausgangsmaterialien.
- Wirksamkeit (biologische oder pharmakologische Aktivität).
- Eingesetzte Medizinprodukte bzw. Biomaterialien (Zertifikatnachweise).
- Spezifische Anforderungen an Materialien humanen Ursprungs und nicht humanen Ursprungs (Albumin, Immunglobuline, Wachstumsfaktoren etc.) zur Reduktion der tierischen spongiformen Enzephalopathie und zur viralen Sicherheit.
- Analysemethoden zur Identität der aktiven Substanz (für TpP phänotypische und genotypische Marker).
- Reinheit (z.B. für TpP Anteil der Zellen mit den selektionierten Markern in der aktiven Substanz), Unreinheiten (im Zusammenhang mit dem Produkt oder seiner Herstellung).
- Weitere Eigenschaften, die zur Beschreibung der aktiven Substanz erforderlich sind.
- Virale Unbedenklichkeit der Ausgangsstoffe sowie der einzelnen Herstellungsschritte und Risikoanalyse zu ausgewählten Zutaten (z.B. Zytokine, Wachstumsfaktoren etc.).
- Spezifikationen, analytische Methoden, durchgeführte Qualifizierungen und Validierungen.
- Analysenzertifikate eingesetzter Referenzsubstanzen.
- Ggf. Vorgehensweise bei Bakterien- oder Hefe-Kontaminationen im Rahmen des Herstellungsprozesses (Art der Dekontaminierung) und erreichtes Resultat.

Kontrollen:

- Diagramm zu den bei den einzelnen Herstellungsschritten ausgeführten Analysemethoden und Spezifikationen.
- Kontrollen von Spendern falls zutreffend, Ausgangsmaterial, weiteren Rohmaterialien und von Hilfsstoffen.
- Kontrollen zu den Medizinprodukten oder Biomaterialien (Zertifikat des Medizinproduktes).
- Kontrollen und Spezifikationen der kritischen Schritte und der Zwischenprodukte.
- Beschreibung und Validierung der Analysemethoden (Prozess- und Endproduktkontrollen).
- Für TpP oder Produkte humanen oder biologischen Ursprungs, mikrobiologische Zell- oder Gewebetests (z.B. Endotoxine, Bakterien, Hefen und Mykoplasmen).
- Virologische Nachweistests zu Ausgangsmaterialien und aktiver Substanzen falls zutreffend.
- Für zell-basierte Produkte einschliessend TpP, Vitalitätsnachweis der Zellen (Prozentsatz oder absolute Zellzahl).
- Spezifikationen einschliesslich Begründung für kritische Parameter.
- Falls relevant, Vorgehensweise bei Ergebnissen ausserhalb der Spezifikation (Out of Specification (OoS) -Werte), z.B. mikrobiologische Kontamination des Endproduktes.
- Durchführung und Dokumentation (Batchrecord) der Chargenanalytik (End- und Zwischenprodukte).
- Spezifikationen und Analysemethoden zu Identität, Gehalt, Reinheit, Haltbarkeit, Verwendung und anderen Qualitätskriterien wie z.B. der Nachweis von nicht humanen Bestandteilen zur Reduktion der tierischen spongiformen Enzephalopathie (ggf. Verweis auf die entsprechende Monographie).

Konservierung und Transport (falls zutreffend):

- Beschreibung der Verpackung (einschliesslich Ausgangsmaterialien, Herstellungszutaten, Kits usw.), Kennzeichnung (Etikettierung).
- Definiertes Verfahren für die Zwischenlagerung der aktiven Substanz (z.B. Kryokonservierung).
- Bedingungen für die Lagerung des Endproduktes.
- Bedingungen für den Transport des Endproduktes.
- Schematische Darstellung der Transportabläufe.
- Kodierungssystem.
- Kennzeichnung.

- Durchführung.

Stabilität (falls zutreffend):

- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien, Schlussfolgerungen sowie verwendete Stabilitätsprotokolle.
- Ergebnisse der Stabilitätsstudien einschliesslich der eingesetzten analytischen Verfahren sowie deren Spezifikationen und Validierungen der eingesetzten analytischen Verfahren.
- Daten zur Stabilität und Validierungsberichte.

5.4.2 Fertigprodukt**Beschreibung und Zusammensetzung:**

- Vollständige qualitative Zusammensetzung, wenn möglich mit quantitativen Angaben.
- Formulierung des Endproduktes (z.B. Suspension, Lösung).
- Daten zur Wahl sämtlicher relevanter Analysemethoden und andere Dokumente (z.B. Genauigkeit der Dosierung).
- Ggf. Etikettierung des Fertigproduktes.
- Rückverfolgbarkeit des Fertigproduktes.

Pharmazeutische Entwicklung des Produkts:

Begründung für:

- die Zusammensetzung (z.B. Bioverträglichkeit des Medizinproduktes);
- die Wahl der Darreichungsform;
- die Funktion der verwendeten Herstellungszutaten bzw. Hilfsstoffe;
- den Primär- und, falls zutreffend, den Sekundärbehälter.

Bei Vorhandensein von Publikationen bezüglich des Verfahrens und/oder Erfahrungen mit dem in der Praxis eingesetzten Verfahrens im Ausland, kann diese Begründung auf diesen Publikationen/publizierter Literatur basieren.

Herstellungsmethode für das Fertigprodukt:

- Beschreibung des Herstellungsverfahrens mit Flussdiagramm (inkl. Verpackungsprozess, Angaben zum Herstellungsort und, falls zutreffend, zu den an den verschiedenen Herstellungsschritten beteiligten Herstellern).
- Angaben zu den Endproduktkontrollen (Spezifikationen, Analysemethoden).
- Angaben zu den Inprozesskontrollen (Spezifikationen, Analysemethoden).
- Risikobewertung der einzelnen Herstellungsschritte, ggf. entsprechender Validierungsplan/Validierungsbericht.
- Validierung und Qualifikation des Herstellungsprozesses.

Das Fertigprodukt sollte auf mikrobielle Kontaminationen (Bakterien und Pilze) getestet werden. Falls es nicht möglich ist, sollte die Kontrollstrategie hinsichtlich Sterilität zusammengefasst und eine Risikoanalyse vorgelegt werden. Zum Beispiel ist die vorgesehene Vorgehensweise zu beschreiben, in dem Fall, wenn ein kontaminiertes Endprodukt am Patienten angewendet werden.

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

- Herstellungszutaten, Hilfsstoffe, Biomaterialien, Medizinprodukte usw.
- Konformitätsbescheinigungen, Herstellzertifikate.

Kontrollen des Fertigprodukts:

- Spezifikation und Herleitung.

- Beschreibung und Validierung der analytischen Kontrollverfahren.
- Chargenanalyse.

Lagerung, Transport und Rückverfolgbarkeit (falls zutreffend):

Beschreibung der Verpackung (Kennzeichnung und genaue Beschreibung aller in der Verpackung enthaltenen Elemente, insbesondere von solchen, die zur Verabreichung verwendet werden).

Primärbehälter

- Beschreibung (mit Konstruktionsschema), Spezifikationen, Integritätsdaten und Machbarkeitsstudien (mikrobiologische Dichtigkeitsprüfung).
- Bedingungen für die Lagerung des Fertigproduktes (zulässige Dauer und Temperatur, Bedingungen nach dem Öffnen des Behälters).
- Dokumente, welche die Unschädlichkeit der verwendeten Materialien belegen (z.B. CE-Kennzeichnung, Endotoxinbelastung etc.).

Sekundärbehälter

- Beschreibung (mit Konstruktionsschema), Spezifikationen, Integritätsdaten und Machbarkeitsstudien.
- Bedingungen für die Lagerung des Fertigproduktes (zulässige Dauer und Temperatur, Bedingungen nach dem Öffnen des Behälters).
- Validierung des Transports.
- Transportbedingungen.
- Rückverfolgbarkeit.

Stabilität (falls zutreffend):

- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien und Schlussfolgerungen.
- Daten zur Stabilität.
- Ist das Produkt für direkte Verabreichung ohne Lagerung bestimmt, sollte Information zu «in-use stability», d.h. Stabilität in Applikationshilfe wie z.B. Spritze, Ampulle, eingereicht werden.

Anhänge zu Modul 3

- Betriebsstätten einschliesslich der Ausrüstungsgegenstände (z.B. Flussdiagramm der(s) Herstellungsprozesse(s), detaillierte Material- und Personalströme)
- Informationen (z.B. Unbedenklichkeitszertifikate, Reinigungs- bzw. Dekontaminationsprozesse, Studienergebnisse zur Virensicherheit biologischer Materialien) zur Vermeidung/Kontrolle von nicht-viralen (z.B. Bakterien, Mycoplasmen) und/oder viral kontaminierten Substanzen)
- Informationen zu eingesetzten nicht-zellulären Komponenten (z.B. biologische oder inerte Matrizen/Trägermaterialien bzw. Medizinprodukte).

5.5 Anforderungen an Modul 4

Grundsätzlich sind Daten zu den Abschnitten primäre und sekundäre 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 Evaluation beinhaltet nicht nur die Wirkstoff Komponenten, sondern auch kritische Hilfsstoffe und herstellungsbedingten Verunreinigungen. Das für die Evaluation eingesetzte Produkt muss mit dem beantragten Produkt identisch oder hinsichtlich der Herstellung vergleichbar sein mit dem in den klinischen Studien verwendeten und zur Zulassung eingereichten 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 ausreichend Information 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 Produktes belegen («Proof-of-principle», «Proof-of-Concept»). Neben in vivo und/oder in vitro Studien zur Wirksamkeit sollen auch pharmakodynamische Wechselwirkungen von den transplantierten Zellen mit dem umgebenden Gewebe und mit nicht-zellulären Elementen (im Sinne von sekundärpharmakologischen Interaktionen) untersucht werden. Die pharmakodynamischen Studien sollen auch als Grundlage zur Bestimmung der Initialdosis in klinischen Studien, dem geplanten Behandlungsschema und der Behandlungsdauer dienen.

Sicherheitspharmakologie:

- Abhängig vom Typ des Produktes sollen Effekte auf das zentralnervöse, kardiovaskuläre oder respiratorische System untersucht werden (case-by-case). Im Falle, dass transplantierte Zellen aktive Substanzen sekretieren (z.B. Wachstumsfaktoren, Hormone), müssen gezielte Studien zur Abklärung der sicherheitspharmakologischen Effekte dieser Substanzen durchgeführt werden. 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 hinsichtlich eines TpP sollen in vivo Studien zu Bioverteilung, Migrationsverhalten und Überlebensfähigkeit der Zellen beinhalten. Zudem sollen Daten zur Zellviabilität, Proliferation, Differenzierungsgrad und Funktionsdauer vorgelegt werden. Die Studien sind mit klinisch relevanten Verabreichungswegen und mit Dosierungen mit adäquaten Sicherheitsabständen relativ zu den klinisch relevanten Dosen durchzuführen. Das Nichtdurchführen von präklinischen Studien bezüglich der Pharmakokinetik ist produktspezifisch zu begründen.

Toxikologie:

- Für die toxikologische Evaluation werden GLP konforme Studien erwartet. Die Durchführung von toxikologischen Studien hängt vom Typ des jeweiligen Produktes ab («case-by-case») und soll sich an der klinischen Anwendung orientieren. Die Evaluation der Toxikologie in relevanten Tiermodellen ist mit einem Produkt durchzuführen, das mit dem beantragten Produkt identisch oder in Bezug auf die zellulären und nicht-zellulären Komponenten und dem Herstellungsprozess vergleichbar ist. Die Vergleichbarkeit ist zu belegen. Lokale Effekte (z.B. Entzündungen, Effekte bedingt durch sekretierte Substanzen), systemische Effekte auf das Immunsystem (z.B. Induktion einer Autoimmunität) und toxikologische Langzeiteffekte (lokal, systemisch) müssen evaluiert werden. Je nach Produkt und Anwendungsgebiet sind auch Studien zum zelltransformierenden Potential einzureichen (Tumorigenität). Die Dauer der toxikologischen Studien ist zu begründen und richtet u.a. nach Ort und Dauer der Wirksamkeit. Je nach Produkttyp, Indikation und Zielpopulation sind risikobasiert Studien bezüglich Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch replikationskompetente virale Produkte. Das Nichtdurchführen von präklinischen Studien bezüglich Toxizität ist produktspezifisch zu begründen.

5.6 Anforderungen an Modul 5

Die klinischen Unterlagen sind gemäss Artikel 5 und 6 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV)³ zusammenzustellen.

Es müssen Daten zu folgenden Punkten eingereicht werden:

Pharmakodynamik /Pharmakokinetik:

- 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 nichtklinischen Studien oder vorherigen klinischen Erfahrungen mit dem Präparat basieren.
- Ebenfalls sollen Angaben zum Wirkungsmechanismus gemacht werden (z.B. Immunologie, Kompensation eines Zellmangels, Kolonisierung eines Gewebes).
- Generell müssen Informationen über Proliferation/Differenzierung, Biodistribution oder Migration der Zellen und deren Funktionalität während der erwarteten Lebensdauer vorgelegt werden. Falls keine konventionellen Studien zur Pharmakokinetik (ADME-Studien) eingereicht werden, ist eine entsprechende Begründung beizulegen.

Dosisfindungsstudien:

- Die ausgewählte Dosierung muss mit der «Potency» des Produktes korrelieren. Die beantragte Dosierung für eine entsprechende Indikation muss auf nichtklinischen Studien sowie Qualitätsergebnissen basieren und die minimale effektive, optimale, sowie die maximale sichere Dosierung bei verschiedenen Anwendungen im gesamten therapeutischen Umfeld darstellen.

Klinische Wirksamkeit:

- Die klinischen Daten müssen im Rahmen von GCP-konformen Studien erhoben werden und die Wirksamkeit in der beantragten Indikation und Dosierung belegen. Dabei sollen bereits vorhandene therapeutische Alternativen mit gleicher Indikation berücksichtigt werden.
- Bei der Analyse der Wirksamkeit muss das gesamte therapeutische Umfeld evaluiert und mitberücksichtigt werden (z.B. auch chirurgische Eingriffe oder andere Begleittherapien medikamentöser und nicht-medikamentöser Art).
- Das Studienpräparat muss mit dem gleichen Herstellverfahren wie das beantragte Produkt hergestellt werden. 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 für Produkte mit Langzeitwirkung belegen zu können, soll ein «Follow-up» über eine genügend lange Periode geplant werden.

Sicherheit:

- Es ist eine Risikoanalyse basierend auf den klinischen Daten einzureichen. Um das Sicherheitsprofil des Präparates definieren zu können, müssen alle Daten zur Qualität und Nicht-Klinik, bisher erhobene klinische Daten mit dem Präparat, sowie Informationen mit einem vergleichbaren Präparat berücksichtigt werden. Alle möglichen Risikofaktoren müssen in Betracht gezogen werden. So ist zum Beispiel das Risiko einer Tumorgenese oder Immunogenität aufgrund einer neoplastischen Transformation der Wirtszellen und der Zellen des Produktes nichtklinisch zu evaluieren («case-by-case»).
- Ferner ist das Risiko während der ganzen Anwendung des Präparates (z.B. auch während chirurgischen Eingriffen) sowie die Bedeutung anderer Therapien zu berücksichtigen. Ein Risikoprofil gemäss «level of Manipulation» der Zellen ist zu etablieren. Ferner müssen potentiell negative Effekte, wie z.B. mögliche Folgen einer grossen Konzentration von Zellen auf einer

³ SR 812.212.22

kleinen Fläche, einer vaskulären Okklusion oder einer Sekretion von pharmakologisch aktiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

Langzeitwirkung:

- Die Langzeitwirkungen, das Überleben des TpP im Wirtsgewebe, Wechselwirkungen zwischen den transplantierten Zellen und dem umliegenden Gewebe, Adhärenz des Präparates zu unterliegendem Gewebe, Migration der Zellen oder Dislokation sind wichtig für die Wirksamkeit aber auch für die Sicherheit und müssen entsprechend mitberücksichtigt und durch geeignete Methoden dargelegt werden. Die spezifischen Anforderungen sind präparateabhängig und «case-by-case» zu beurteilen.
- Für Produkte welche eine Matrix (Medizinprodukt) enthalten, sind die Anforderungen an Medizinprodukte einzuhalten. Es sollen die Merkmale, Performance, Biokompatibilität sowie Interaktionen mit den Zellen des Wirtsgewebes oder mit den Zellen des Präparates 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 (PSUR) im jährlichen Rhythmus einzureichen. Sinngemäss finden Sie die Erläuterungen im Dokument MU103_10_002d_WL Wegleitung PSUR PBREER 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. Weil es sich hier um neue Produkte handelt, bei denen nicht alle Risiken bekannt sind, müssen alle und nicht nur die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen an Swissmedic gemeldet werden. Dies beinhaltet unter anderem Ereignisse, die bei der Entnahme, Applikation und Herstellung der Produkte aufgetreten sind. Bei Produkten, die GVO enthalten, gilt dies auch für eine versehentliche Freisetzung des Produktes in die Umwelt oder Übertragung auf andere Menschen oder Tiere. Ausführlichere Informationen für die Meldungen von TpP/GT/GVO sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

5.7 Gebühren

Gebühren werden gemäss der Verordnung des Schweiz. Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5) festgelegt.

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
1.0	Transfer ATM Prozesse in Bereich Bewilligungen Neue Ident-Nummer vergeben Formale Anpassungen, neues Layout	dei