

Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für Transplantatprodukte (TpP), Arzneimittel der Gentherapie (GT) sowie Arzneimittel, welche aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder GVO enthalten

Inhaltsverzeichnis

1.	Gesetzliche Grundlagen / Geltungsbereich	2
2.	Definitionen und Abkürzungen	2
3.	Allgemeine Informationen	4
4.	Allgemeine Anforderungen an Gesuchsunterlagen	5
5.	Anforderungen an Modul 1	6
6.	Anforderungen an Modul 2	10
7.	Anforderungen an Modul 3	11
8.	Anforderungen an Modul 4	16
9.	Anforderungen an Modul 5	17

1. Gesetzliche Grundlagen / Geltungsbereich

Die vorliegenden Empfehlungen gelten für Transplantatprodukte (TpP), Arzneimittel der Gentherapie (GT) sowie Arzneimittel, welche aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder GMO enthalten, abgekürzt TpP/GT/GVO, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind. Für diese Produkte ist eine von Swissmedic ausgestellte Zulassung erforderlich.

Das Transplantationsgesetz legt in Artikel 49 fest, dass zusätzlich zu den dort aufgeführten Anforderungen, die in Artikel 3, Artikel 5 bis 33, Artikel 58 bis 67 und Artikel 84 bis 90 des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG) festgelegten Bestimmungen sinngemäss auch für Transplantatprodukte anzuwenden sind. Gemäss Artikel 49 Absatz 3 sind im Umgang mit Transplantatprodukten, die aus menschlichen Organen, Geweben oder Zellen hergestellt wurden, zudem die Artikel 36 bis 41 sowie 53 bis 57 HMG sinngemäss anwendbar. Damit wurden die Anforderungen an die Marktzulassung für Transplantatprodukte an diejenigen von Arzneimitteln angenähert.

Aufgrund der Besonderheiten der TpP/GT/GVO sind für einige Anforderungen Anpassungen notwendig, da Art und Umfang der erforderlichen analytischen, präklinischen und klinischen Daten zum Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit unter Berücksichtigung der biologischen und funktionellen Eigenschaften spezifisch sind.

Ziel des vorliegenden Merkblattes ist es deshalb, Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für die Einreichung eines Zulassungsgesuches für TpP/GT/GVO zu erläutern. Diese Empfehlungen werden kontinuierlich gemäss den gesammelten praktischen Erfahrungen angepasst.

Das vorliegende Merkblatt gilt nur für Organe, Gewebe und Zellen, auf welche die Definition TpP zutrifft und für Gentherapien und Arzneimittel mit GMO. In Anhang I dieses Merkblatts befindet sich eine nicht abschliessende Liste von Transplantaten, auf welche die Definition der TpP nicht zutrifft.

2. Definitionen und Abkürzungen

Aktive Substanz	Substanz, die für die therapeutische Wirkung verantwortlich ist, wie manipulierte Zellen (z.B. aus einem Verfahren zur Zellvermehrung etc.) einer Zelltherapie oder Gewebezüchtung TpP, gentechnisch veränderte Zellen einer <i>ex vivo</i> GT oder aktive Nukleinsäuresequenz eines <i>in vivo</i> GT Produktes (z.B. Plasmid, ein gentechnisch veränderter Virus oder Mikroorganismus).
Arzneiform	Darunter sind galenische Formen zu verstehen wie z.B. Zellsuspension, zweischichtiges humanes Hautäquivalent etc.
Ausgangsmaterial	Bei einer Zelltherapie und bei Gewebezüchtungen gilt als Ausgangsmaterial biologisches Material, aus dem die aktive Substanz hergestellt wird: Organe, Gewebe oder Zellen, die beim Patienten selbst (autogene Transplantate), bei einem fremden Spender (allogene Transplantate) oder bei einem Tier (xenogene Transplantate) entnommen werden. Bei <i>in vivo</i> GT sind es Komponenten, aus welchen virale, non-virale Vektoren und gentechnisch veränderte Mikroorganismen gewonnen werden, wie z.B. Verpackungs- und/oder Produktionszellen, Plasmide, rekombinante mikrobielle Zellen, etc. Bei <i>ex vivo</i> GT sind es die Zellen (autogene, allogene oder xenogene) und zu deren genetischen Veränderungen eingesetzte Vektoren.

CTD	Common Technical Document ¹ (CTD)
ERA(R)	Environmental Risk Assessment (Report)
GT	<p>Gentherapie: Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:</p> <p>a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.</p> <p>b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.</p> <p>Das Fertigarzneimittel besteht aus einem Plasmid oder viralen Vektor (<i>in vivo</i> Gentherapie) oder genetisch veränderten Zellen (<i>ex vivo</i> Gentherapie), die in ihrer endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert sind. Das Fertigarzneimittel kann mit einem Medizinprodukt oder einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät kombiniert sein. Gemäss Artikel 2 Buchstabe C gilt das Heilmittelgesetz (HMG) auch für Heilverfahren, wie Gentherapie, soweit sie in unmittelbarem Zusammenhang mit Heilmitteln stehen. Der Bundesrat kann dazu besondere Bestimmungen erlassen.</p>
GVO	<p>Gentechnisch veränderte Organismen, im engen Sinn – gentechnisch veränderte Bakterien und Viren. Gemäss Freisetzungsverordnung (FrSV) ist ein GVO ein Organismus, dessen genetisches Material durch gentechnische Verfahren so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt. Gemäss Artikel 6 Arzneimittelverordnung (VAM) muss für ein Gesuch um Zulassung eines Arzneimittels mit GVO zusätzlich zu den Anforderungen nach HMG auch diejenigen nach Artikel 28 der FrSV erfüllt werden. Unter Berücksichtigung der FrSV leitet und koordiniert die zuständige Behörde, Swissmedic, das Zulassungsverfahren.</p>
Hilfsstoffe für die Anwendung	Substanzen, welche nebst Matrizen, Medizinprodukten oder Zutaten im Fertigprodukt verbleiben, deren Wirkmechanismus jedoch nicht hauptverantwortlich für den primär bezweckten Wirkmechanismus des gesamten Produktes sind (z.B. Wachstumsfaktoren, Fibrinkleber etc.).
HMG	Heilmittelgesetz, Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, SR 812.21
PSUR	Periodic Safety Update Report
SmPC	Summary of Product Characteristics

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

TpP	<p>Transplantatprodukt: Gemäss Artikel 3 Transplantationsgesetz sind Transplantatprodukte definiert als Produkte, die hergestellt sind aus menschlichen oder tierischen Organen, Geweben oder Zellen, die oder deren Herstellverfahren standardisierbar ist. Die gemäss Transplantationsgesetz formulierte Definition für ein Transplantatprodukt wurde in Absprache mit dem BAG erweitert zu folgender Arbeitsdefinition:</p> <p>„Als ein Transplantatprodukt (TpP) gilt ein Produkt, das zur Übertragung auf dem Menschen bestimmt ist und das aus in standardisierten Verfahren hergestellten autogenen, allogenen oder xenogenen vitalen Organen, Geweben oder Zellen besteht oder solche enthält. Dabei sind diese Organe, Gewebe oder Zellen in der Regel substanziiell so manipuliert, dass ihre ursprünglichen biologischen Merkmale, die physiologischen Funktionen oder die strukturellen Eigenschaften beeinflusst worden sind (gemäss Definition in Anhang I der EU-Verordnung 1394/2007 vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien) oder die Zellen oder Gewebe sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender. Dabei kann es sich um Produkte der somatischen Zelltherapie oder der <i>ex vivo</i> Gentherapie (wie in Anhang I Teil IV der Richtlinie 2003/63/EG definiert) sowie um Gewebezüchtungen (Tissue Engineering) (wie in der EU-Verordnung 1394/2007 vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien definiert) handeln. TpP dienen unter anderem zur Wiederherstellung, Verbesserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Körperfunktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung am Menschen oder können zum Ersatz menschlichen Gewebes sowie zur Heilung oder Verhütung von Krankheiten, Verletzungen oder Behinderungen verwendet werden.</p>
Verabreichungsart	Darunter ist die Art der Applikation zu verstehen wie z.B. perkutane Implantationen, intradermale Anwendungen oder intravenöse Infusionen.
Zutaten für die Herstellung	Unter Zutaten versteht man alle Materialien (z.B. Wachstumsfaktoren, Zytokine, Trägerlösungen etc.), - mit Ausnahme von Medizinprodukten - die mit Organen, Geweben, Zellen bei der Gewinnung, Konservierung, Herstellung, Transformation oder Verpackung vor der therapeutischen Anwendung beim Menschen mit dem Transplantationsprodukt in Kontakt kommen, im Endprodukt jedoch nicht erscheinen.

3. Allgemeine Informationen

Informationen (Wegleitungen und Merkblätter) und Formulare bezüglich Zulassung eines Transplantatproduktes, Arzneimittels der Gentherapie (GT) sowie Arzneimittel, welche aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder GVO enthalten, sind auf der Swissmedic Website → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte zu finden. Es gelten die Fristen gemäss Wegleitung „ZL000_00_014d_WL Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche HMV4“. Bei formalen Beanstandungen wird der Gesuchstellerin eine Frist von höchstens 60 KT zu deren Behebung gewährt. Darüber hinaus können keine Fristverlängerungen gewährt werden.

Firmenvollmachten: Gesuchstellerinnen können Dritte beauftragen, in ihrem Namen Gesuche oder Meldungen einzureichen. In diesem Fall ist der Einreichung eine entsprechende Vollmacht beizulegen.

Unterschriften: Begleitbriefe, Formulare und sonstige Dokumente, welche eine Originalunterschrift benötigen, sind auf Papier inklusive Originalunterschrift einer zeichnungsberechtigten Person einzureichen. Die Unterschriften müssen nicht zwingend von einer gemäss Handelsregister zeichnungsberechtigten Person geleistet werden. Es kann stattdessen eine von der Gesuchstellerin für die entsprechende Handlung ermächtigte Person unterzeichnen. Für Anwender des Swissmedic eGov Portals gelten die vertraglich vereinbarten Konditionen.

Eingangsbestätigung: Swissmedic versendet keine Eingangsbestätigung. Die Zulassungsinhaberinnen haben die Möglichkeit, den Gesuchsstatus online auf dem Swissmedic eGov Portal abzufragen. Details hierzu siehe Swissmedic Website und Guidance Swissmedic eGov Portal.

Für Informationen bezüglich Anträge auf **Beschleunigtes Zulassungsverfahren (BZV)** und **Orphan Drug Status (ODS)** siehe Wegleitungen „ZL104_00_002d_WL Wegleitung Beschleunigtes Zulassungsverfahren HMV4“ und „ZL100_00_002d_WL Wegleitung Orphan Drug HMV4“ auf der Swissmedic Webseite → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Anträge und Meetings HMV4.

Für Informationen bezüglich der Einreichung von **Änderungsanträgen** siehe Wegleitung „ZL300_00_001d_WL Wegleitung Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4“ auf der Swissmedic Webseite → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4.

Für Informationen bezüglich der **Erneuerung/Verzicht** einer Zulassung siehe Wegleitung „ZL201_00_001d_WL Wegleitung Erneuerung und Verzicht der Zulassung Statuswechsel Haupt- und Exportzulassung HMV4“ auf der Swissmedic Webseite → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Erneuerung und Verzicht der Zulassung.

4. 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 die Swissmedic Website → Services und Listen → eGov Services, bzw. Swissmedic Portal. Ausserdem finden Sie weitere Informationen in der Wegleitung „ZL101_00_005d_WL Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4“ bzw. „ZL000_00_020d_WL Wegleitung Formale Anforderungen HMV4“ und „ZL000_00_006d_VZ Tabelle einzureichende Unterlagen HMV4“.

Zusammenfassung Einreichformate

		eGOV Portal	eCTD	Papier	
				Papieroriginal mit eDok Kopie	Reine Papiereinreichung
Modul 1 bzw. Part Ia/lb in Papierform	Begleitbrief, Formulare, etc. je	--	1 Exemplar	1 Exemplar	1 Exemplar
	Entwürfe FI/PI/TAI je	--	--	1 Exemplar	1 Exemplar
	Packmittel je	--	--	1 Exemplar	1 Exemplar
	Heftklammern (Bostitch)	--	Erlaubt	Erlaubt	Nicht erlaubt
Papierdokumentation (Module 2-5 bzw. Part 1c bis IV)		--	--	1 Exemplar	1 Exemplar

	eGOV Portal	eCTD	Papier	
			Papieroriginal mit eDok Kopie	Reine Papier-einreichung
Elektronische Dokumentation auf CD/DVD (Module 1-5 bzw. Part I bis IV)	--	1 Exemplar	1 Exemplar	--
Dokumentation per eGOV Portal (Module 1-5 bzw. Part I bis IV)	1 Exemplar			
Deckblätter (Module 1-5 bzw. Part I bis IV)	--	--	--	1 Deckblatt pro Abschnitt
Register (Module 2-5 bzw. Part 1c bis IV)	--	--	--	1 Register pro Abschnitt
Zusätzliche Worddokumente Packmittel (auch als PDF möglich) und/oder FI/PI/TAI	in der elektronischen Einreichung enthalten	auf eCTD Datenträger	auf Datenträger mit elektronischer Dok	auf Datenträger

Modul 1 des Gesuches um Zulassung eines TpP/GT/GVO ist in einer Schweizer 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 an folgende Adresse zu senden:

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

Der Versand von Zulassungsbescheinigungen (ZB) erfolgt nur auf ausdrücklichen Wunsch der Gesuchstellerin und ist kostenpflichtig. Wird der Versand einer ZB gewünscht, so ist dies für alle Gesuchstypen explizit im Begleitbrief anzuführen.

5. Anforderungen an Modul 1

Die Formulare sind alle abrufbar auf der Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Besondere Arzneimittelgruppen → Transplantatprodukte.

Begleitbrief (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

Dieser muss mindestens die nachfolgenden Angaben enthalten:

- In der Betreffzeile sollte der deutliche Hinweis stehen, dass es sich bei dem Produkt um ein Transplantatprodukt, ein Arzneimittel der Gentherapie (GT) oder ein Arzneimittel, welches aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) besteht oder GVO enthält, handelt.
- Name des TpP/GT/GVO mit allen erforderlichen Informationen, falls in der Dokumentation noch andere Bezeichnungen verwendet werden (andere Namen des Präparates, Entwicklungscode etc.)
- Bezeichnung der aktiven Substanz
- 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)

- Verzeichnis aller eingereichten administrativen Unterlagen und der Dokumentation (Module/-Parts, Anzahl Ordner)
- Für eCTD Gesuche: Anzahl Datenträger
- Falls geforderte Unterlagen nicht eingereicht werden, ist dies im Begleitbrief zu begründen

Gesuchsformular „ZL100_00_001d_FO Formular Neuzulassung Humanarzneimittel HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

- Das Formular ist pro Zulassungsnummer und pro Gesuchstyp im Original einzureichen. Dosisstärken: Die verschiedenen Dosisstärken sind anzugeben.

Gesuchsformular „ZL000_00_032d_FO Formular Volldeklaration HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

- Es ist die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels (Fertigprodukt) anzugeben.
- Die Zusammensetzung des Produktes muss mit Gewichts- bzw. Volumeneinheiten (mg/ml), biologischen Einheiten (Anzahl Zellen) pro Verpackungseinheit (z.B. Patch) oder in mg/ml bei einer Suspension angegeben werden.

Gesuchsformular „ZL000_00_031d_FO Formular Stoffe tier. und humanen Ursprungs HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

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

Gesuchsformular „ZL000_00_037d_FO Formular Herstellerangaben HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

- 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 ausländische Betriebe, die an der Herstellung und/oder dem Vertrieb des Produktes beteiligt sind, ist ein GMP-Zertifikat oder eine Herstellungsbewilligung einzureichen. Welche Dokumente genau eingereicht werden müssen, ist in einer separaten Wegleitung festgelegt, abrufbar auf der Swissmedic Website → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Neuanmeldung HMV4 → Zulassung TpP/GT/GVO mit neuer aktiver Substanz HMV4 „ZL000_00_036d_WL Wegleitung GMP Konformität ausländischer Hersteller HMV4“. Falls Medizinprodukte Komponenten des TpP/GT/GVO sind, ist eine entsprechende CE-Kennzeichnung anzugeben und einzureichen.

Gesuchsformular „ZL000_00_030d_FO Formular Status Zulassungsgesuche im Ausland HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

- Angabe, ob das Zulassungsgesuch bereits in einem anderen Land eingereicht, zugelassen, sistiert oder zurückgezogen wurde. Ändert sich der Status während eines laufenden Gesuches, muss das Formular mit der Antwort auf die List of Questions, bzw. Antwort auf Vorbescheid erneut eingereicht werden. Wenn keine Einreichung bzw. Zulassung des betroffenen Arzneimittels im Ausland besteht, entfällt die Pflicht, das Formular einzureichen. Die Nichteinreichung ist im Begleitbrief zu begründen.

Gesuchsformular „ZL000_00_028d_FO Bestätigung Stoffe aus GVO HMV4“ (bei Papiereinreichung und eCTD 1 Original)

- Enthält das Produkt gentechnisch veränderte Organismen (GVO), so muss dies in einer Erklärung entsprechend deklariert werden. Ausserdem muss in der Fachinformation und auf der Verpackung aufgeführt sein, dass das Produkt ein GVO ist oder ein GVO enthält.
- Eine entsprechende Wegleitung „I-315.AA.01-A11d Wegleitung Gentherapie / GVO Umweltdaten“ ist auf der Swissmedic Website → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Klinische Versuche TpP/GT/GVO abrufbar.

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) eingereicht werden. Muss nicht im Original vorliegen.

Risikobeurteilung der Umweltdaten

- Ein „Environmental Risk Assessment Report“ ist nur einzureichen, falls das Transplantatprodukt nach der Anwendung am Patienten in die Umwelt gelangt. Ist dies nicht der Fall, ist dies ebenfalls kurz zu begründen. Für Arzneimittel der Gentherapie (GT) sowie Arzneimittel, welche aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder GVO enthalten, muss ein ERA zwingend eingereicht werden. Die oben genannte Wegleitung „I-315.AA.01-A11 Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten“ der klinischen Versuche ist sinngemäss gültig.

Pharmakovigilanz-System / Risikomanagement

- Informationen zum Pharmakovigilanz- und Risikomanagementsystem sind unter Modul 1.8 einzureichen (vgl. auch Anforderungen an Modul 5). Es sind Unterlagen zum Pharmacovigilance Planning gemäss Anhang 3 VAM vorzulegen. Der Swissmedic vorzulegende Risikomanagement-Plan (RMP) ist inhaltlich und formal, basierend auf der ICH E2E Guideline „Pharmacovigilance Planning“ respektive der EMA Guideline „Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems“, zu erstellen. Eine RMP-Vorlage kann der entsprechenden EMA Leitlinie entnommen werden („Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU-integrated format“). Beim Vorliegen eines bei der EMA eingereichten oder eines bereits durch die EMA genehmigten RMP ist dieser Swissmedic vorzulegen. Updates/Änderungen des RMP sind sowohl im Änderungsmodus als auch in der bereinigten Fassung einzureichen. Der RMP eines Arzneimittels mit den darin dargestellten Risikoaspekten des Arzneimittels, den geplanten Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie risikomindernden Massnahmen, ist Bestandteil des Zulassungsdossiers (Modul 1). Die Evaluation der Dokumentation ist integraler Bestandteil der Zulassungsentscheidung. Zweck des RMP ist es, bekannte sowie zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels vermutete potenzielle Risikoaspekte zu beschreiben und Strategien festzulegen, wie diese weiter charakterisiert werden können und wie diesen risikomindernd begegnet werden kann. Swissmedic veröffentlicht seit November 2015 Zusammenfassungen der RMP von zugelassenen Arzneimitteln. Anhand der öffentlich zugänglichen Zusammenfassungen der RMP, erhalten interessierte Fachkreise als auch Laien Informationen darüber, welche Massnahmen zur weiteren Charakterisierung und Minimierung der Risiken für das entsprechende Arzneimittel angeordnet wurden. Die RMP-Zusammenfassungen ergänzen die öffentlich verfügbaren Fach- und Patientenfachinformationen und sind via Arzneimittelinformation-Publikationsplattform Swissmedic (AIPS unter www.swissmedicin.ch) des entsprechenden Arzneimittels verlinkt. Für weitere Informationen siehe Wegleitung „MU103_10_001d_WL Wegleitung RMP ICH E2E Informationen Einreichung HMV4“.

Arzneimittelinformationstexte

Die inhaltlichen Anforderungen an das Labelling von TpP/GT/GVO sind gemäss der EU-Verordnung², der Labelling standards of cellular therapy products³, sowie gemäss der Schweizerischen Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV), Anhang 1, 3, 4 und 5.1⁴ einzuhalten.

Detaillierte allgemeine Anforderungen an die Fach- und Patienteninformation sind auf der Swissmedic Website → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Arzneimittelinformation und Packmittel HMV4 der Wegleitung „ZL000_00_027d_WL Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4“ zu entnehmen sowie den Vorlagen „ZL000_00_041d_VL Fachinformation für Humanarzneimittel HMV4“ und „ZL000_00_042d_VL Patienteninformation für Humanarzneimittel HMV4“. Die Arzneimittelinformationen müssen die Referenzen zu den entsprechenden Texten in den Modulen 2, 3, 4, und 5 enthalten. Aussagen in der Arzneimittelinformation müssen wissenschaftlich begründet und belegt werden. Dabei kann auf Studienberichte, Publikationen oder andere wissenschaftliche Dokumentationen referenziert werden. Bei Referenzierung auf Studienberichte, Publikationen, auf andere wissenschaftliche Dokumentation, auf ein Summary oder Overview ist die jeweils zutreffende Seitenzahl anzugeben. Beispiel: *Studie xyz, Ordner 3, Seite 736. Oder Ordner 2, Referenz 38: Müller et al, Titel etc., Seite 13.*

Die alleinige Referenzierung auf das firmeninterne Core Data Sheet (CDS) bzw. Company CDS (CCDS) oder das Summary of Product Characteristics (SmPC) ist nicht zulässig, da es sich hierbei nicht um wissenschaftliche Referenzen handelt. Referenzierungen dürfen im Gesuchsverlauf nicht entfernt werden. Sämtliche gegenüber der zuletzt genehmigten Version vorgenommenen Änderungen müssen deutlich als solche gekennzeichnet sein. Die Markierungen müssen im gesamten Gesuchsprozess in den Manuskripten vorliegen. Die Kennzeichnung/Markierung darf ausschliesslich mit Hilfe des Korrekturmodus von Word vorgenommen werden. Andere Formen der Kennzeichnung/Markierung werden nicht akzeptiert.

Fachinformation / SmPCs (Textentwürfe 1 Exemplar, gilt nur für Papiereinreichung)

Die Fachinformation muss zusätzlich als Word Datei eingereicht werden. Für Fachkreise und Medizinalpersonen muss eine standardisierte Fachinformation abgefasst werden, welche der Packung des TpP/GT/GVO beizulegen ist. Die Entwürfe sind mit dem Zulassungsgesuch einzureichen. Falls das TpP/GT/GVO bereits in anderen Ländern bei der zuständigen Behörde eingereicht wurde bzw. zugelassen worden ist, müssen die bei der zuständigen Behörde eingereichten oder von der zuständigen Behörde genehmigten Arzneimittelinformationstexte beigelegt und - falls diese nicht in Deutsch, Französisch, Italienisch oder Englisch vorliegen - übersetzt werden. Ebenfalls müssen bereits genehmigte SmPCs oder allenfalls vorhandene Draft-SmPCs eingereicht werden.

Patienteninformation (Textentwürfe 1 Exemplar, gilt nur für Papiereinreichung)

Die Patienteninformation muss zusätzlich als Word Datei eingereicht werden. Obschon TpP/GT/GVO in der Regel nur von spezialisierten Ärztinnen und Ärzten angewendet werden und eine umfassende Information der zu behandelnden Patientinnen und Patienten in ihrer Verantwortung liegt, kann bei gewissen Produkten auch eine separate Patienteninformation sinnvoll sein. Sie wird meist im Rahmen einer List of Questions (LoQ) oder eines Vorbescheids nachverlangt. Sie muss erst mit der Antwort auf die LoQ oder den Vorbescheid eingereicht werden. Sollten schon entsprechende Entwürfe vorhanden sein, müssen diese dem Zulassungsgesuch beigelegt werden.

² Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

³ Ashord P., et al. (2007) Standards for the Terminology and Labelling of Cellular Therapy Products. Transfusion, Vol. 47, pp. 1319-1327

⁴ SR 812.212.22: Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, Anhang 1, 3, 4 und 5.1

Packungselemente (Entwürfe 1 Exemplar, gilt nur für Papiereinreichung)

Die Packungselemente müssen zusätzlich als Word Datei eingereicht werden (Textentwürfe 1 Exemplar bei Papiereinreichung). Sämtliche Textentwürfe für die Packungselemente (Primär- und/ oder Sekundärverpackung) müssen dem Zulassungsgesuch beigelegt werden (bei Papiereinreichung). Statt Originaldrucke der Packmittel (Faltschachtel, Etikette, Sachtel usw.) können Laserfarbdrucke im Originalformat eingereicht werden. Zusätzlich sind Packmittel digital auf einem Datenträger in einer einzigen Datei mit durchsuchbarem Text (OCR) einzureichen. Bei Einreichung im eCTD Format kann auf Papierexemplare verzichtet werden. Anwender des Swissmedic eGov Portals brauchen für die Packmittel keine zusätzlichen elektronischen Datenträger einzureichen. Detaillierte allgemeine Anforderungen an die Packungselemente sind auf der Swissmedic Website → Services und Listen → Dokumente und Formulare → Transplantatprodukte → Zulassung TpP/GT/GVO → Arzneimittelinformation und Packmittel HMV4 der Wegleitung „ZL000_00_021d_WL Wegleitung Packmittel für Humanarzneimittel HMV4“ zu entnehmen.

Entscheide ausländischer Behörden

Assessment Reports ausländischer Behörden mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle (gemäss publizierter Liste auf der Swissmedic Website) und die Antworten der Firma müssen im Modul 1 eingereicht werden. Sollten während der Begutachtungszeit neue Assessment Reports verfügbar sein, so müssen diese im Rahmen der Antwort auf eine LoQ / auf einen Vorbescheid eingereicht werden. Liegen finale Assessment Reports ausländischer Behörden mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle (gemäss publizierter Liste auf der Swissmedic Website) vor, werden jedoch dem Gesuch nicht beigelegt, so ist dies im Begleitbrief zu begründen.

Pädiatrisches Prüfkonzept

Für Gesuche um Zulassung eines Humanarzneimittels mit Indikationsangabe nach Artikel 11 HMG und für Gesuche um Zulassung eines wichtigen Arzneimittels für seltene Krankheiten (Orphan Drug), das mindestens einen neuen Wirkstoff enthält, müssen pädiatrische Prüfkonzepte nach Artikel 54a HMG eingereicht werden. Die Anforderungen richten sich nach der Wegleitung „ZL000_00_023d_WL Wegleitung Pädiatrisches Prüfkonzept HMV4“.

Information zu GCP Inspektionen

Für alle Gesuchstypen, deren Dokumentation klinische Studien (inkl. Bioäquivalenzstudien) enthält, ist die ausgefüllte Vorlage „GCP inspections template“ der EMA einzureichen.

Für weitere Informationen bzgl. formalen Anforderungen siehe Wegleitung „ZL000_00_020d_WL Wegleitung Formale Anforderungen HMV4“.

6. Anforderungen an Modul 2

Modul 2 dient einer allgemeinen Einführung des TpP/GT/GVO. 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 (1-fach). Bei einer elektronischen Einreichung soll ein entsprechendes Gesamtinhaltsverzeichnis mit den entsprechenden Links zu den Kapiteln vorhanden sein.

Die Zusammenfassungen (2.3 bis 2.7) müssen ausreichend auf die entsprechende Dokumentation (Modul 3 bis 5) referenziert sein mit entsprechenden Seiten- und Voluminaangaben. Bei einer elektronischen Einreichung müssen entsprechende Links vorhanden sein. Nähere Angaben bzgl. Inhaltsverzeichnis und Ordnerbeschriftung bei Papiereinreichungen und Referenzierung siehe Wegleitung „ZL000_00_020d_WL Wegleitung Formale Anforderungen HMV4“ Kap. 2.6.1 und 2.6.2.

Teil Qualität (Modul 2.3)

Das Modul 2.3 muss eine von einem Experten verfasste kurze, aber kritische Zusammenfassung enthalten. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

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 der experimentellen und bibliographischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie nach ICH M4S sowie einer Risikoabschätzung als separates Dokument vorlegen. 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 (siehe 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. Der Status des GLP-Qualitätssystems für präklinische Studien ist anzugeben.

Zusätzlich ist die Sicherheitsrelevanz neuer Hilfsstoffe sowie potentieller Verunreinigungen kritisch zu beurteilen und - wo notwendig - mit experimentellen Studien zu unterlegen.

Ein Nonclinical Summary Written and Tabulated Summaries (Modul 2.6) nach ICH M4S ist vorzulegen. 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-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 präklinischen 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. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

Das Modul 2.7 muss eine ausführliche Zusammenfassung aller durchgeführten klinischen Studien enthalten. Es soll mit einer tabellarischen Zusammenfassung ergänzt werden. Die „Summary of Clinical Safety“ soll unter anderem auch Postmarketing Daten (falls vorhanden) enthalten.

7. Anforderungen an Modul 3

Die Zusammenstellung und Präsentation der Dokumentation der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 3) ist gemäss Artikel 3 AMZV durchzuführen. Relevante Leitlinien der ICH wie beispielsweise The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q sowie weiterer in Kapitel 7 aufgeführter Richtlinien und Vorgabedokumente sind zu berücksichtigen.

Verschiedene Dosierungen derselben Arzneiform sind im gleichen Ordner einzureichen. Da die Qualität der Ausgangsmaterialien für TpP/GT/GVO 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. Einzureichen sind auch die Informationen zur klinischen und serologischen Eignung des Spenders je nach Gewebe- und Zellart (autogen, allogon 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 TpP/GT/GVO 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.

Aktive Substanz

Allgemeine Informationen

Es müssen alle für den Herstellungsprozess von TpP/GT/GVO verwendeten Ausgangsmaterialien (z.B. Gewebe, Zellen oder Zellbanksysteme), Herstellungszutaten sowie alle Hilfsstoffe dokumentiert werden. Für die aktive Substanz muss die Art der in-vitro- oder ex-vivo-Transformation der Zellen (Wachstum, Differenzierung, Selektion durch Antikörper etc.) sowie die im Vergleich zu den Zellen des Ausgangsmaterials erreichte Differenzierung beschrieben werden. Alle Medizinprodukte oder Biomaterialien (z.B. Matrix oder Kapsel), im Kulturmedium oder in der Matrix enthaltene Herstellungszutaten (Wachstumsfaktoren, Cytokine, Antikörper, Arzneimittel etc.) sowie Hilfsstoffe 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. Die Rückverfolgbarkeit von Inhaltsstoffgruppen und Qualitätsparametern vom Ausgangsmaterial bis zum fertigen Produkt ist besonders wichtig.

Herstellung (aktive Substanz)

- Vollständige Adresse aller an der Herstellung beteiligten Firmen (z.B. Herstellungsstufe, Zulieferung, Kontrolle, Verpackung etc.) einschliesslich vorhandener Qualitätsnachweise
- 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 (Einzelheiten zu Zellbanken)
- Beschreibung der aktiven Substanz
- 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 (Zellkulturgefässe etc.)
- Art der Entnahme (aseptisch, nicht steril etc.), Gewinnungsverfahren (Operation, Apherese etc.), Adresse der durchführenden Einrichtung
- Beschreibung von Validierungs- und/oder Evaluationsstudien (Studienpläne, Ergebnisse, Analytik) sowie Selektion von kritischen Kontrollschritten und Limite für kritische Herstellungsschritte (z.B. Zellkultur, -ernte, -reinigung und -modifikation)
- Haltbarkeit
- Zusammenfassung der Herstellungsänderungen, 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

- Welche Art von Zellen oder Zellkulturen
- Ursprung (autogen, allogon oder xenogen) der Zellen (bei tierischem Ausgangsmaterial das Ursprungsland) und aus welchem Ausgangsmaterial (Gewebe, Organe oder biologische Flüssigkeiten)
- Art der Entnahme und Aufbereitung der Zellen
- Lagerung der Zellen vor Weiterverarbeitung
- Art der Manipulation oder Bearbeitung der Zellen und physiologische Funktionen der Zellen, aus denen die aktive Substanz besteht
- Wirksamkeit (biologische Aktivität)
- Eingesetzte Medizinprodukte bzw. Biomaterialien (Zertifikatnachweise)
- Chargengrösse (Zellzahl, Konstruktgrösse etc.)
- Spezifische Anforderungen an Materialien humanen Ursprungs und nicht humanen Ursprungs (Albumin, Immunglobuline, Wachstumsfaktoren etc.) zur Reduktion der tierischen spongiformen Enzephalopathie
- Analysemethoden zur Identität der Zellen oder der Gewebe (phänotypische und genotypische Marker)
- Reinheit (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 (gemäss Richtlinie 2006/17/EG⁵) der Ausgangsstoffe sowie der einzelnen Herstellungsschritte
- Tumorgenität, Mutagenität ausgewählter Zutaten (z.B. Zytokine, Wachstumsfaktoren etc.) und Seneszenz der Ausgangsmaterialien
- Spezifikationen, analytischen Methoden, durchgeführten Qualifizierungen und Validierungen
- Analysenzertifikate eingesetzter Referenzsubstanzen
- Master Zellbank bzw. Arbeitszellbank
- 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 Spender, 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 (Inprozess- und Endproduktkontrollen)
- Mikrobiologische Zell- oder Gewebetests (z.B. Endotoxine, Bakterien, Hefen und Mycoplasmen)
- Virologische Nachweistests zu Ausgangsmaterialien und aktiver Substanzen
- Vitalitätsnachweis der Zellen (Prozentsatz oder absolute Zellzahl)
- Spezifikationen einschliesslich Begründung für kritische Parameter der Zellkultur (z.B. Zellvitalität, Zelldichte, Reinheit, Zellkulturzeit, Passagenanzahl etc.) oder sonstiger Manipulationen der Zellen
- 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)
- Nachweis und Spezifikationslimite der Rückstände von Herstellungsstoffen im Fertigprodukt

⁵ Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen

Kulturmedien

- 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)
- Analysenzertifikat

Kontrolle der Zwischenprodukte

- Spezifikationen, Analysemethoden (inkl. Validierungsunterlagen), Prüffrequenzen
- Zellbank-System

Konservierung und Transport

- Beschreibung der Verpackung (einschliesslich Ausgangsmaterialien, Herstellungszutaten, Kits usw.), Kennzeichnung (Etikettierung)
- Definierte Prozedur 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

Zur Rückverfolgbarkeit der Ausgangsmaterialien und Zutaten ist die Richtlinie 2004/23/EG, abgeändert durch die Richtlinien 2006/17/EG und 2006/86/EG⁶, zu konsultieren.

- Kodierungssystem
- Kennzeichnung
- Durchführung

Stabilität

- 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

Fertigprodukt

Beschreibung und Zusammensetzung

- Vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung
- Formulierung des Endproduktes (z.B. Suspension, Zellkonstrukt, Kombination aus Medizinprodukt und Zellen)
- Zusammensetzung der für die klinischen Prüfungen verwendeten Formulierung(en), falls diese vom angemeldeten Fertigprodukt abweichen
- Daten zur Wahl sämtlicher relevanter Analysemethoden und andere Dokumente (z.B. Genauigkeit der Dosierung)
- Etikettierung des Endproduktes
- Rückverfolgbarkeit des Endproduktes

Pharmazeutische Entwicklung des Produkts

Begründung für:

- die Zusammensetzung (z.B. Bioverträglichkeit des Medizinproduktes)
- die Wahl der Darreichungsform

⁶ Richtlinie 2006/86/EG der Kommission vom 24. Oktober 2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit, der Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und unerwünschter Reaktionen sowie bestimmter technischer Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen

- die Funktion der verwendeten Herstellungszutaten bzw. Hilfsstoffe
- den Primär- und den Sekundärbehälter

Herstellungsmethode für das Fertigprodukt

- Herstellungsverfahren (dokumentierte Herstellungsanweisung)
- Beschreibung des Herstellungsverfahrens mit Flussdiagramm (inklusive Verpackungsprozess, Angaben zum Herstellungsort und falls zutreffend, zu den an den verschiedenen Herstellungsschritten beteiligten Herstellern)
- Daten zum Transplantatprodukt der gleichen Charge (Behandlungsmethoden, Rückverfolgbarkeit)
- Angaben zu den Endproduktkontrollen (Spezifikationen, Analysemethoden, Prüffrequenz)
- Angaben zu den Inprozesskontrollen (Spezifikationen, Analysemethoden und Prüffrequenz)
- Risikobewertung der einzelnen Herstellungsschritte, (gegebenenfalls entsprechender Validierungsplan / Validierungsbericht)
- Subletale Bestrahlung
- Validierung und Qualifikation des Herstellungsprozesses

Das Fertigprodukt muss auf mikrobielle Kontaminationen (Bakterien und Pilze) getestet werden. Diese mikrobiologischen Tests sollten grundsätzlich einer Arzneibuch-Monographie entsprechen. Im Falle eines kontaminierten und am Patienten applizierten Endproduktes ist die vorgesehene Vorgehensweise zu beschreiben. Zu überprüfen ist die Identität der Master Cell Bank (MCB) bzw. Working Cell Bank (WCB), das Endprodukt, die Reinheit (z.B. Rückstände von Herstellungszutaten, Pyrogenität, Endotoxine, Wirksamkeit und Vitalität).

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

Konservierung, Transport und Rückverfolgbarkeit

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

- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien und Schlussfolgerungen
- Daten zur Stabilität

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 Zell- bzw. Gewebebanken (z.B. Zertifikate)
- Informationen zu eingesetzten nicht-zellulären Komponenten (z.B. biologische oder inerte Matrizen/Trägermaterialien bzw. Medizinprodukte)

8. Anforderungen an Modul 4

Die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 4) ist gemäss Artikel 4 AMZV zusammenzustellen (soweit zutreffend) und muss dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Betreffend die Präsentation gilt ICH M4S sinngemäss.

Bei der Durchführung der Studien sind die relevanten Leitlinien der ICH sowie weiterer in Kapitel 8 aufgeführter Richtlinien zu berücksichtigen. Sicherheitsrelevante Studien sind GLP konform durchzuführen.

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 Begutachtung beinhaltet nicht nur die Wirkstoff Komponenten, sondern auch kritische Hilfsstoffe und herstellungsbedingte Verunreinigungen. Das für die präklinische Evaluation eingesetzte Produkt muss mit dem beantragten TpP/GT/GVO 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 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 TpP/GT/GVO 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 oder verabreichten Gentherapie Produkten (virale Vektoren, Plasmide) mit dem umgebenden Gewebe und mit nicht-zellulären Elementen (im Sinne von sekundärpharmakologischen Interaktionen) studiert 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 TpP sollen *in vivo* Studien zu Bioverteilung, Migrationsverhalten und Überlebensfähigkeit beinhalten. Zudem sollen Daten zur Zellviabilität, Proliferation, Differenzierungsgrad und Funktionsdauer vorgelegt werden. Bezüglich GT/GVO werden je nach Produkt Daten zu Bioverteilung, Persistenz, Clearance, Latenz, Mobilisierung und Ausscheidung („shedding“) erwartet. Zudem soll das Risiko eines Gentransfers in die Keimbahn („germline transmission“) und das Risiko einer Integration von Vektor-DNS Sequenz in das Genom von Zellen im Zielgewebe abgeklärt werden (siehe auch unten im Abschnitt Toxikologie). Die Studien sind mit klinisch relevanten Verabreichungswegen und mit Dosierungen mit adäquaten Sicherheitsabständen relativ zu den klinisch relevanten Dosen durchzuführen. Besonders für Studien bezüglich Ausscheidung sind frühe, mittlere und späte Zeitpunkte in die Evaluation mit einzubeziehen.

Toxikologie

Für die toxikologische Evaluation werden GLP-konforme Studien erwartet. Die Durchführung von toxikologischen Studien hängt vom Typ des jeweiligen TpP/GT/GVO 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. Speziell für GT Produkte ist risikobasiert auch die potentielle Toxizität des therapeutischen Transgens zu evaluieren. Für GT/GVO Produkte ist das Potential für die Integration von Vektor Genom in den Zielzellen abzuklären (Evaluation der Insertionalen Mutagenese, Analyse der Insertionsstellen). Je nach Produkttyp, Indikation und Zielpopulation sind risikobasiert Studien bezüglich Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchzuführen. Dies betrifft insbesondere auch replikationskompetente virale Produkte.

9. Anforderungen an Modul 5

Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 5) ist gemäss Artikel 5 und 6 AMZV zusammenzustellen. Die Präsentation klinischer Daten wird durch die ICH-Guideline: The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports) beschrieben.

Die Studienberichte der für den Antrag durchgeführten (eigenen) klinischen Studien sollten gemäss ICH E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports verfasst sein.

Die Studien müssen entsprechend der GCP Richtlinien durchgeführt sein. Darüber hinaus sind weitere Richtlinien der ICH sowie die in Kapitel 8 aufgeführten Richtlinien zu berücksichtigen.

Publizierte Arbeiten (Sonderdrucke) sind in der Regel getrennt beizulegen, mit entsprechenden Hinweisen in der Zusammenfassung und in der Originaldokumentation. Jedes TpP/GT/GVO gilt als

„neue aktive Substanz“, deshalb sind eigene Studien mit dem angemeldeten Präparat zu den beantragten Indikationen und Dosierungen erforderlich.

Es müssen Daten zu folgenden Punkten eingereicht werden:

Pharmakodynamik

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 präklinischen 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).

Pharmakokinetik

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 präklinischen 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 Präklinik, 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 Immunogenität bzw. einer Tumorgenese oder aufgrund einer neoplastischen Transformation der Wirtszellen und der Zellen des Produktes präklinisch 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 kleinen Fläche, einer vaskulären Okklusion oder einer Sekretion von pharmakologisch aktiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

Langzeitwirkung

Die Langzeitwirkungen, das Überleben des Transplantatprodukts 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:

RMP summaries

Eine Zusammenfassung des RMP ist für alle Zulassungsgesuche (siehe auch Kapitel 5) einzureichen. **Die Einreichung der RMP Zusammenfassung wird als Auflage festgelegt und erfolgt nach der Genehmigung des Gesuches.**

Die RMP Zusammenfassung ist Swissmedic als eigenständiges Dokument (Format und Inhalt siehe Dokument „Guidance on format of the risk-management plan in the European Union part VI: Summary of activities in the risk-management plan by product“) mit Begleitschreiben (kein separates Gesuch) bis 60 Kalendertage (KT) nach Genehmigung des Zulassungsgesuches in englischer Sprache vorzulegen (Einreichung via Swissmedic Portal delivery type „communication“, CD per Post oder eCTD). Eine Übersetzung in die Landessprachen ist nicht vorgesehen. Die Publikation erfolgt in Englisch, wobei die Verantwortung für den korrekten Text bei der Firma liegt. Bei der Erstellung der Zusammenfassung ist auf Vollständigkeit (Aufführen aller Risiken und risikomindernden Massnahmen) und auf eine verständliche Sprache zu achten. Die RMP-Zusammenfassung wird von Swissmedic geprüft und, sofern keine Beanstandung vorliegt, auf der Swissmedic Website aufgeschaltet und im AIPS verlinkt. Es erfolgt keine separate Korrespondenz mit der Zulassungsinhaberin. Im Falle einer Beanstandung wird die Zulassungsinhaberin kontaktiert. Updates von RMP-Zusammenfassungen: Sind Updates des RMP im Lebenszyklus des Arzneimittels erforderlich (siehe Kapitel 7) so ist auch die RMP-Zusammenfassung zu aktualisieren. Für diese gelten die oben genannten formalen und inhaltlichen Anforderungen. Die RMP-Updates sind zusammen mit den PSUR/PBRER einzureichen. Für genaue Informationen siehe „MU103_10_001d_WL Wegleitung RMP ICH E2E Informationen Einreichung HMV4“ auf der Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Marktüberwachung → Risk Management (PSURs, PV Planning, RMP summaries).

PSUR

Nach erfolgter Zulassung sind Periodic Safety Update Reports (PSURs) in jährlichem Rhythmus einzureichen. Sinngemäss finden Sie die Erläuterungen zu den PSURs in der Wegleitung „MU103_10_002d_WL Wegleitung PSUR PBRER Information Einreichung HMV4“ auf der Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Marktüberwachung → Risk Management (PSURs, PV Planning, RMP summaries). Für Fragen wenden Sie sich bitte an folgende Telefonnummer: +41 (0)58 462 02 43. Der PSUR (falls zutreffend als neue eCTD Sequenz) ist zusammen mit dem entsprechendem Formular „I-314.AA.01-A11d_Formular PSUR PBRER TpP/GT/GVO“ zu senden an folgende Adresse: Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Einheit Transplantate, Hallerstrasse 7, 3012 Bern oder kann via Portal eingereicht werden. Das Formular ist auf der

Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Besondere Arzneimittelgruppen → Transplantatprodukte → Dokumente und Formulare → Biovigilance TpP/GT/GVO aufgeschaltet.

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 auf der Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Besondere Arzneimittelgruppen → Transplantatprodukte → Dokumente und Formulare → Biovigilance TpP/GT/GVO zu finden.

Die Meldungen sind mittels CIOMS Form und / oder dem Formular „I-314.AA.01-A03d Formular Meldung unerwünschte Arzneimittelwirkung TpP/GT/GVO“ an die folgende Adresse zu melden: biovigilance@swissmedic.ch.

ANHANG I

Nicht abschliessende Liste der Transplantate, die nicht als „Transplantatprodukte“ gelten (gemäss Anhang I der EU-Verordnung 1394/2007 vom 13. November 2007).

Art des Transplantats	Präparation, Konservierung (Beispiele)
Organe	Nieren, Herz, Leber etc.
Muskuloskelettales Gewebe	
Knochen: massive Transplantate, Hüftköpfe	unbehandelt tiefgekühlt, gefriergetrocknet, strahlensterilisiert, aseptisch gewaschen (nach Knochenmarkdepletion)
Osteochondrale Transplantate und Menisken	unbehandelt tiefgekühlter Meniskus, kryokonserviert, strahlensterilisiert, gefriergetrocknet
Fascia lata oder andere Faszien	unbehandelt tiefgekühlt, gefriergetrocknet, sterilisiert, kryokonserviert, aseptisch gewaschen
Bänder und Sehnen	unbehandelt tiefgekühlt, aseptisch gewaschen, kryokonserviert, strahlensterilisiert, gefriergetrocknet
Knorpel	unbehandelt tiefgekühlt, sterilisiert, gewaschen tiefgekühlt, kryokonserviert
Haut	unbehandelt frisch, kryokonserviert, glycerolkonserviert, glycerolkonserviert sterilisiert, luftgetrocknet/lyophilisiert, luftgetrocknet/lyophilisiert sterilisiert
Amnionmembran	unbehandelt frisch, kryokonserviert, glycerolkonserviert, glycerolkonserviert sterilisiert, luftgetrocknet/lyophilisiert, luftgetrocknet/lyophilisiert sterilisiert
Kardiovaskuläres Gewebe	
Herzklappen, Herzgefässe, Herzvenen, Herzarterien	unbehandelt frisch, kryokonserviert
Pericardium	unbehandelt frisch, kryokonserviert, strahlensterilisiert
Augengewebe	
Cornea	unbehandelt frisch, in Kulturmedium gelagert, Optisol-gelagert
Sclera	tiefgekühlt