

Merkblatt

über nichtstandardisierbare Arzneimittel

und

**zur Liste von nichtstandardisierbaren
Arzneimitteln und Arzneimittelgruppen
mit zulassungspflichtigem Herstellungsverfahren
nach Anhang 3 VAZV**

Dieses Merkblatt ersetzt die Interpretation im Swissmedic Journal 4/2012, S. 334 – «Heilmittelrechtliche Einstufung von verschiedenen Eigenserumpräparaten»

Stand: 31. August 2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund	3
2.	Nichtstandardisierbare Arzneimittel	3
3.	Zulassungspflicht des Herstellungsverfahrens von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln	4
3.1	Zulassungspflicht für Gewinnungs- und Herstellungsverfahren	4
3.2	Inkrafttreten der neuen Zulassungspflicht per 01.07.2020.....	4
3.3	Ausnahmen der Anwendbarkeit der neuen Bestimmungen.....	5
4.	Umsetzung der neuen Zulassungspflicht bei den gelisteten nichtstandardisierbaren Arzneimitteln	5
4.1	Betriebsbewilligung für die Herstellung von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln.....	5
4.2	Gesuche um Zulassung der Herstellverfahren von gelisteten nichtstandardisierbaren Arzneimitteln	7
4.3	Zugrundeliegende Anforderungen für die Zulassung	8
4.4	Übergangsbestimmungen	9

1. Hintergrund

In den letzten Jahren sind zunehmend neue Therapiekonzepte mit Produkten entwickelt worden, welche aufgrund ihrer Herkunft oder ihrer biologischen Charakteristiken nicht wie industriell hergestellte Arzneimittel standardisiert sind, sondern vielmehr als patientenspezifische Präparate hergestellt werden. Häufig werden dazu auch körpereigene Substanzen des Patienten oder Tieres zu einem Produkt verarbeitet und die daraus hergestellten Präparate anschliessend am gleichen Patient oder Tier, oder an einer kleinen Anzahl Patienten eingesetzt.

Diese Präparate werden als Arzneimittel eingestuft und unterliegen demnach grundsätzlich der Zulassungspflicht nach Artikel 9 Absatz 1 HMG, sofern sie nicht unter die Ausnahmeregelung nach Artikel 9 Absatz 2 HMG fallen. Unter die Ausnahmeregelungen nach Artikel 9 Absatz 2 HMG fallen sämtliche Formula-Arzneimittel, die klinischen Prüfpräparate, sowie die nichtstandardisierbaren Arzneimittel.

2. Nichtstandardisierbare Arzneimittel

Als nichtstandardisierbare Arzneimittel galten beim Erlass des Heilmittelgesetzes im Jahr 2000 vornehmlich die labilen Blutprodukte. Die Ausführungsverordnungen umfassen zahlreiche besondere Bestimmungen für Blut und Blutprodukte, um die Sicherheit und Qualität dieser zulassungsbefreiten Arzneimittel sicherstellen zu können. Schon mit Erlass des Heilmittelgesetzes unterstellte der Bundesrat bestimmte Herstellverfahren von labilen Blutprodukten (namentlich die Verfahren zur Inaktivierung oder Eliminierung von Krankheitserregern) der Zulassungspflicht.

Oft sind patientenspezifische Präparate als solche z.B. aufgrund ihrer Herkunft und biologischen Variabilität, nicht gleichermassen standardisierbar, wie die normalen Arzneimittel. Sie entsprechen jedoch nicht den Definitionen von Formula-Arzneimitteln, indem sie zwar auch auf Verschreibung patientenspezifisch hergestellt, im Gegensatz zu Formulapräparaten aber in der Regel nach einem standardisierten Prozess gewonnen oder hergestellt werden. Meist erfolgt die Herstellung nicht in öffentlichen Apotheken oder Spitalapotheken.

Präparate oder Präparategruppen, die aktuell nach Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe e HMG als nichtstandardisierbare Arzneimittel eingestuft werden, sind:

- Labile Blutprodukte, wie Erythrozytenkonzentrate, Plasma zur Transfusion, Thrombozytenkonzentrate
- Serum-Augentropfen
- Organzellextrakte tierischen Ursprungs
- Fäkal-Mikrobiom-Präparate (eines oder einiger gesunder Spende für vordefinierte Patienten)
- Plättchenreiches Plasma (PRP)
- Plättchenreiches Fibrinogen
- Orthokin
- Bestandesspezifische Tier-Autovakzinen

Nicht aufgeführt sind hier allfällige nichtstandardisierbare Transplantatprodukte. Die Regelung dieser z.T. auch patientenspezifisch hergestellten Präparate ist nicht Gegenstand des vorliegenden Merkblattes.

Die Herstellung und Abgabe nichtstandardisierbarer Arzneimittel, die weder hier noch in der Liste nach Anhang 3 VAZV aufgeführt sind, ist jedoch der behördlichen Aufsicht nicht etwa entzogen,

sondern deren Herstellung unterliegt ebenfalls der Bewilligungspflicht und/oder sonstigen kantonalen Anforderungen. Die Kantone können die Swissmedic beiziehen, wenn sie im Rahmen ihrer Aufsichtszuständigkeit und gesundheitspolizeilichen Verantwortung Herstellungs- und/oder Abgabebetätigkeiten von vermutlich nichtstandardisierbaren Arzneimitteln feststellen.

3. Zulassungspflicht des Herstellungsverfahrens von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln

3.1 Zulassungspflicht für Gewinnungs- und Herstellungsverfahren

Mit der Revision des Heilmittelgesetzes und der Anpassung der Ausführungsbestimmungen auf Anfang 2019, weitete der Gesetzgeber die Zulassungspflicht für Herstellungsverfahren auf gewisse weitere nichtstandardisierbare Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen aus. Die Swissmedic erhielt die Kompetenz, nach Konsultation von Experten, gewisse nichtstandardisierbare Arzneimittel mit einem ungenügend bekannten Sicherheits- oder Wirksamkeitsprofil, oder bei einem erhöhten Risiko aufgrund ihrer Zusammensetzung, Dosierung oder Applikation, zu bezeichnen und zum Schutz der Patientinnen und Patienten oder der Tiere, der Zulassungspflicht ihres Herstellungsverfahrens zu unterstellen.

Ziel der Zulassung des Gewinnungs- oder Herstellungsverfahrens bei solchen Präparaten ist, angesichts des mitunter erheblichen Gefährdungspotenzials solcher innovativen therapeutischen Ansätze, eine ausreichende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit solcher patientenspezifischeren Präparate sicherzustellen und eine Täuschung der Patienten zu verhindern.

3.2 Inkrafttreten der neuen Zulassungspflicht per 01.07.2020

In Anhang 3 VAZV findet sich eine Liste der Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, deren Gewinnungs- oder Herstellungsverfahren ab 01.07.2020 einer Zulassungspflicht unterstellt werden. Die Liste wird von der Swissmedic publiziert.

Gemäss der ab 01.07.2020 publizierten Liste unterliegt das Herstellungsverfahren der folgenden nichtstandardisierbaren Arzneimittel 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:

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/vazv-anh3-art42a-zulassungspflichtige_herstellungsverfahren.pdf.download.pdf/20200701_Anh_3_VAZV_DE_Arzneimittel_und_Arzneimittelgruppen_mit_zulassungspflichtigem_Herstellungsverfahren.pdf.

3.3 Ausnahmen der Anwendbarkeit der neuen Bestimmungen

Das Heilmittelgesetz sieht Möglichkeiten vor, dass unter gewissen Voraussetzungen die Herstellung und Anwendung von nichtstandardisierbaren Arzneimittel wie bisher ausserhalb der neuen Bestimmungen erfolgen können, sofern die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

1. Die Zubereitung der autologen Präparate wird unter Einhaltung der Vorgaben des Herstellers von Geräten bzw. bei Medizinprodukten gemäss der Produktinformation des Herstellers durchgeführt.
2. Der Patient verlässt den Raum, in dem das Ausgangsmaterial entnommen wird, auch während der Aufbereitung bis zur Verabreichung nicht.
3. Das am Patienten entnommene Ausgangsmaterial muss unter unmittelbarer Aufsicht des behandelnden Arztes im gleichen Raum aufbereitet (zentrifugiert / gefiltert etc.) werden.
4. Die Aufbereitung muss in einem geschlossenen System erfolgen.
5. Die Anwendung bzw. Verabreichung des Produkts an den Patienten muss unmittelbar nach der Aufbereitung durch den behandelnden Arzt selbst oder durch eine seiner unmittelbaren Verantwortung unterstehende, weisungsgebundene Hilfsperson durchgeführt werden.
6. Das hergestellte Präparat darf nicht für die Behandlung weiterer Patienten verwendet werden.
7. Das hergestellte Präparat darf den Patienten nicht abgegeben werden.
8. Das Vorgehen und dessen Dokumentation müssen im QSS schriftlich festgelegt sein.

Die Punkte 1-8 müssen kumulativ erfüllt werden. In jedem Fall muss der Patient vorgängig informiert und sein Einverständnis (vorzugsweise schriftlich) eingeholt werden.

Ohne Bewilligung nicht zulässig sind folglich folgende Situationen:

- Die Aufbereitung des Materials und Anwendung der Präparate erfolgt erst nach Lagerung und/oder zeitversetzt.
- Die gewonnenen Fraktionen werden ausserhalb des geschlossenen Systems für die Anwendung weiter aufbereitet oder nachbearbeitet.
- Dem Material werden während der Aufarbeitung Wirkstoffe oder spezielle Hilfssubstanzen zugesetzt.
- Mehrere Dosen werden zur mehrfachen und/oder zeitversetzten Anwendung in einem oder mehreren Arbeitsschritten zubereitet.
- Die Aufbereitung erfolgt für Dritte.

In Fällen, in denen die neuen Regelungen nicht zur Anwendung kommen, obliegt es der allgemeinen Sorgfaltspflicht der behandelnden Person gegenüber den Patienten die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit der Therapie gewährleisten zu können.

4. Umsetzung der neuen Zulassungspflicht bei den gelisteten nichtstandardisierbaren Arzneimitteln

4.1 Betriebsbewilligung für die Herstellung von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln

Voraussetzung für die Einreichung eines Gesuches um Zulassung des Gewinnungs- oder Herstellungsverfahrens ist das Vorhandensein einer gültigen Betriebsbewilligung. Da sich nichtstandardisierbare Arzneimittel klar von Formula Präparaten abgrenzen, bedarf ihre Herstellung und Inverkehrbringen einer Betriebsbewilligung der Swissmedic. Die Aufsicht über die Herstellung und das

Inverkehrbringen dieser Produkte liegt demzufolge in erster Linie bei der Swissmedic. Bei der Herstellung sind die GMP-Vorgaben gemäss Anhang 1 AMBV einzuhalten.

Die Verantwortung der Kantone besteht in der Aufsicht und Kontrolle über die medizinischen Aktivitäten in Spitälern, Kliniken und Praxen, welche solche Therapien mit nichtstandardisierbaren Arzneimitteln anbieten bzw. anwenden. Dazu gehört auch die Durchführung von Kontrollen und das Ergreifen von Massnahmen, wenn bei der Anwendung von gelisteten nichtstandardisierbaren Arzneimitteln die Zulassungs- und Bewilligungspflichten nicht eingehalten sind.

Für die Herstellung von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln sind folgende Codes relevant:

- Für nichtstandardisierbare Arzneimittel biologischen Ursprungs sind die Codes 1.3.1.8 und 1.3.2.8 anzukreuzen. Bei beiden Codes ist im Textfeld die Bezeichnung des Produktes oder der Produktgruppe anzugeben.
- Für nichtstandardisierbare Arzneimittel, welche nicht biologischen Ursprungs sind, ist der Code 1.4.1.3 massgebend. Auch hier ist im Textfeld die Bezeichnung des Produktes oder der Produktgruppe anzugeben.
- Für labile Blutprodukte ist die Codegruppe 8 massgebend.

		1.3	Biologische Arzneimittel
		1.3.1	Biologische Arzneimittel
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.1	Blutprodukte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.2	Immunologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.5	Biotechnologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.6	Produkte aus Extrakten menschlicher oder tierischer Herkunft
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.8	Andere biologische Arzneimittel:
		1.3.2	Chargenfreigabe (technische Freigabe)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.1	Blutprodukte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.2	Immunologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.5	Biotechnologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.6	Produkte aus Extrakten menschlicher oder tierischer Herkunft
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.8	Andere biologische Arzneimittel:
		1.4	Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit (jede andere relevante)
		1.4.1	Herstellung von:
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.1	Phytoarzneimitteln
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.2	Homöopathischen Arzneimitteln
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.3	Andere Produkte:

Gesuche um Erteilung oder Änderung einer Bewilligung sind spätestens bis 31.12.2020 bei der Swissmedic einzureichen, wenn die Zulassungsgesuche innerhalb der Übergangsfrist bis spätestens 30.06.2021 eingereicht werden sollen.

4.2 Gesuche um Zulassung der Herstellverfahren von gelisteten nichtstandardisierbaren Arzneimitteln

Wer ein Verfahren für nichtstandardisierbare Arzneimittel einsetzen oder in Verkehr bringen will, muss der Swissmedic ein Zulassungsgesuch mit den notwendigen Unterlagen einreichen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wird überprüft, ob die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt sind.

Mit Artikel 34 VAM wurde präzisiert, dass auf die Zulassung von Gewinnungs- oder Herstellungsverfahren die grundlegenden Elemente eines Zulassungsverfahrens, wie sie allgemein für Arzneimittel gelten, sinngemäss Anwendung finden. Damit gemeint sind insbesondere die folgenden Bestimmungen der Arzneimittelverordnung: Artikel 3 (Zulassungsgesuch), Artikel 7 (beschleunigtes Zulassungsverfahren), Artikel 8 (Vorbescheid und Mitwirkung), Artikel 10 (Übertragbarkeit), Artikel 12 (Erneuerung der Zulassung), Artikel 13 (Widerruf und Sistierung) sowie Artikel 30 (Unterlagenschutz).

Es gelten die Fristen gemäss Wegleitung „ZL000_00_014d_WL Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche HMV4“.

Allgemeine Anforderungen an Gesuchsunterlagen

Die Anforderungen sind im Merkblatt «Anforderungen an die Zulassungsunterlagen nichtstandardisierbare Arzneimittel und Transplantatprodukte» detailliert beschrieben (www.swissmedic.ch, unter Rubrik: Humanarzneimittel > Besondere Arzneimittelgruppen > Transplantatprodukte > Dokumente und Formulare > Transplantatprodukte > Zulassung von Verfahren). 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“.

Die Gesuchsformulare bezüglich Zulassung eines nichtstandardisierbaren Arzneimittel sind auf der Swissmedic Website →Services und Listen →Dokumente und Formulare →Transplantatprodukte zu finden.

Für ein neues Gesuch müssen die folgenden Formulare eingereicht werden:

- Formular „ZL000_00_031d_FO Formular Stoffe tierischen und humanen Ursprungs HMV4“
- I-320.AA.01-A01d Formular Gesuch Zulassung nichtstandardisierbare AM/TpP
- I-320.AA.01-A02d Formular Gesuch Herstellerangaben nichtstandardisierbare AM/TpP
- I-320.AA.01-A03d Formular Gesuch Volldeklaration nichtstandardisierbare AM/TpP

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.

Gesuchseingang und Erfassung

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

4.3 Zugrundeliegende Anforderungen für die Zulassung

Nichtstandardisierbare Arzneimittel, deren Herstellungsverfahren einer Zulassung unterworfen sind, zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund der Indikation, Zusammensetzung, Dosierung oder Applikationen sowie nicht ausreichender Belege über die Sicherheit und die Wirksamkeit ein höheres Risiko aufweisen.

Risk based approach

Die Herstellverfahren für nichtstandardisierbare Arzneimittel werden nach einer ausführlichen Prüfung der Herstellungsangaben, Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen. Allerdings ist die Bandbreite der Produkte, welche unter den Begriff nichtstandardisierbare Arzneimittel fallen, sehr heterogen. Aufgrund der Besonderheiten der nichtstandardisierbaren Arzneimittel 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.

Das zur Zulassung angemeldete Verfahren muss mit einer definierten Indikation und Applikation verbunden sein. Das Produkt kann nur für die jeweilige Indikation zugelassen und angewendet werden. Bei abweichenden Indikationen oder Applikationswegen sowie Verfahrensänderungen ist Artikel 34 VAM anzuwenden. Die Zulassungsinhaberin muss sicherstellen, dass die durch das Herstellungsverfahren hergestellten Produkte ausschliesslich für die zugelassene Indikation angewendet werden.

Für die besagten klinischen Indikationen müssen ausreichende bibliographische Daten hinsichtlich Präklinik und Klinik vorhanden sein (sog. „well-established use“). Bei nicht genügender bibliographisch belegter Sicherheit und Wirksamkeit, muss neben den kompletten Qualitätsunterlagen auch eine vollständige Dokumentation zur Präklinik und Klinik eingereicht werden.

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. 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. 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). Um die Wirksamkeit und Sicherheit für Produkte mit Langzeitwirkung belegen zu können, soll ein follow-up über eine genügend lange Periode geplant werden.

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 sowie Langzeitwirkungen müssen in Betracht gezogen werden auch potentiell negative Effekte.

Die Unterlagen müssen Informationen liefern über die Qualität des Produktes (Herstellung, Validierungen, Spezifikationen etc.). Die ausgewählte Dosierung sowie Indikation muss so weit wie möglich auf präklinischen Studien sowie Qualitätsergebnissen basieren und die minimale effektive, optimale, sowie die maximale sichere Dosierung bei verschiedenen Anwendungen im gesamten therapeutischen Umfeld darstellen.

Bei Nichteinhalten der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Zulassung nicht erteilt, resp. unter Auflagen oder befristet erteilt werden. Zudem können im Rahmen des Vollzugs der Verwaltungsmassnahmen Übertretungen mit Bestrafung und Busse geahndet werden.

PSUR

Nach erfolgter Zulassung sind Periodic Safety Update Reports (PSURs) in jährlichem Rhythmus einzureichen. Weitere Angaben zu den PSURs finden sich in der Wegleitung „MU103_10_002d_WL Wegleitung PSUR PBRER Information Einreichung HMV4“ auf der Swissmedic Website → Humanarzneimittel → Marktüberwachung → Risk Management (Signalmanagement, PSURs, RMPs/RMP summaries).

Biovigilanz

Ein Patienten-Überwachungssystem mit einem entsprechenden Massnahmenplan muss etabliert werden. Die schwerwiegenden oder unbekanntenen unerwünschten Wirkungen müssen der Swissmedic gemeldet werden.

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.

4.4 Übergangsbestimmungen

Die auf der Liste aufgeführten Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen dürfen nur angewendet werden, wenn ihr Gewinnungs- oder Herstellverfahren von der Swissmedic zugelassen ist. Wenn diese Arzneimittel schon vor dem 01.01.2019 in der Schweiz eingesetzt wurden, muss für diese Präparate innerhalb von 12 Monaten nach Veröffentlichung der Liste ein Zulassungsgesuch eingereicht werden, d.h. bis spätestens **31. Juni 2021** und die Verfahren dürfen bis zum Entscheid von Swissmedic weiter angewendet werden. Gesuche um Erteilung oder Änderung einer entsprechenden Betriebsbewilligung für diese Produkte sind demnach spätestens 6 Monate vorher bei der Swissmedic einzureichen.