

**DGRA - Jahrestagung 2003**

**Anhang I der Richtlinie  
2001/83/EG**

MR Priv.-Doz. Dr. Walter Schwerdtfeger  
Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung,  
Bonn

# Inhalte

Anleitung zur Präsentation und inhaltlichen Ausgestaltung des Zulassungsantrags

Anforderungen an die Unterlagen über die analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Untersuchungen zum Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

# Änderungsgründe

- Harmonisierung von Format und Terminologie des Zulassungsantrags gemäß ICH-Konsens
- Verankerung des Konzepts der Stammdokumentation für Plasmaproducte und Impfstoffe
- Aufnahme besonderer Anforderungen an neuartige Arzneimittel
- Anpassung der Vorschriften an Weiterentwicklungen des europäischen Arzneimittelrechts

# Verfahren

**Änderung der Richtlinie 2001/83/EG  
durch Kommissionsrichtlinie nach dem  
Verfahren von Artikel 121: Abstimmung  
des Kommissionsvorschlags mit dem  
Ständigen Ausschuss für  
Humanarzneimittel am 30. April 2003**

**nach Konsultation des  
Pharmazeutischen Ausschusses am  
13. November 2002**

# Grundsätzliche Änderungen

## Neue Systematik

- bisher:
1. Zusammenfassung der Unterlagen
  2. Chemische, pharmazeutische und biologische Versuche
  3. Versuche pharmakologisch-toxikologischer Art
  4. Klinische Unterlagen

- jetzt:
1. Standardisierte Anforderungen an den Zulassungsantrag
  2. Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen
  3. Besondere Arzneimittel
  4. Arzneimittel für fortschrittliche Behandlungsverfahren

# Teil I: „Common technical Document“

## 5 Module:

Zusammenfassung der Unterlagen

Zusammenfassung der Module 3-5

Chemische, pharmazeutische und  
biologische Daten

Nicht-klinische Untersuchungen

Klinische Untersuchungen

# **Modul 1:**

## **Zusammenfassung der Unterlagen**

- Inhaltsangabe der Module 1-5
- Administrative Daten
- Zusammenfassung der Produktmerkmale, Kennzeichnung und Packungsbeilage
- Sachverständigenberichte
- Bewertung von Risiken für die Umwelt

# **Modul 2:**

## **Zusammenfassung der Module 3-5**

- Inhaltsübersicht
- Einführung
- Zusammenfassende Qualitätsbewertung
- Bewertung nicht-klinischer Daten
- Bewertung klinischer Daten
- Zusammenfassung nicht-klinischer Ergebnisse
- Zusammenfassung klinischer Ergebnisse



# Modul 3:

## Chemische, pharmazeutische und biologische Daten

- Grundsätzliche Angaben gemäß ICH zu Untersuchungsergebnissen und Literatur (Wirkstoff, Endprodukt, Anhänge, Zusatzinformationen)
- Ausführliche Angaben zu besonders wichtigen Punkten
  - Wirkstoff (Ausgangs- und Rohstoffe, Herstellung, Charakteristik, Kontrolle, Referenzmaterialien, Behältnis, Stabilität)
  - Endprodukt (Zusammensetzung, pharmazeutische Entwicklung, Herstellung, Kontrolle der Hilfsstoffe, Kontrolle des Endprodukts, Referenzmaterialien, Behältnis, Stabilität)

# Modul 4:

## Nicht-klinische Untersuchungen

- Grundsätzliche Angaben gemäß ICH zu Untersuchungsergebnissen und Literatur (Pharmakologie, Pharmakokinetik, Toxikologie, Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, örtliche Verträglichkeit, andere Toxizitätsstudien)
- Ausführliche Angaben zu besonders wichtigen Punkten (Pharmakologie, Pharmakokinetik, Toxikologie - *Einzel- und Wiederholungsdosierung, Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, örtliche Verträglichkeit* -)

# Modul 5:

## Klinische Untersuchungen

- Grundsätzliche Angaben gemäß ICH zu Untersuchungsergebnissen und Literatur (biopharmazeutische Studien, Pharmakokinetik mit biologischem Material humanen Ursprungs, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Gesunden und Patienten, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, Anwendungserfahrungen nach der Zulassung)
- Ausführliche Angaben zu besonders wichtigen Punkten (biopharmazeutische Studien, Pharmakokinetik mit biologischem Material humanen Ursprungs, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Gesunden und Patienten, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, Anwendungserfahrungen nach der Zulassung, Fallstudien und Einzelpatientendaten)

# Teil II:

## Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen

### Betrifft:

- Arzneimittel anerkannter medizinischer Verwendung
- Generika
- Biologische Generika
- Arzneimittel mit mehreren Wirkstoffen
- Zulassung mit Auflagen im Ausnahmefall
- Anträge mit experimenteller und ergänzender bibliografischer Dokumentation

# Teil III:

## Besondere Arzneimittel

- Biologische Arzneimittel
  - Plasmaproducte
  - Impfstoffe
- Radiopharmazeutika und radiopharmazeutische Vorläufersubstanzen
- Homöopathika
- Pflanzliche Arzneimittel
- Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen

# Konzept der Stammdokumentation für Plasmaprodukte

- Grundsätzliche Angaben zu Einrichtungen der Blut- bzw. Plasmagewinnung, Prüflabors, Spenderauswahl, System der Rückverfolgung von Spenden bis zum Ursprung, Kontrollen, Angaben zu den Blutbeuteln und Antikoagulanzen, Lager- und Transportbedingungen, Durchführung der Sperrlagerung, Zusammenarbeit zwischen Herstellern/Verarbeitern und Blutspendezentren, Liste der betroffenen Arzneimittel, ggf. beantragte oder erteilte Zulassungen
- i.d.R. Zertifizierung der Stammdokumentation durch EMA; jährliche Aktualisierung durch pharmazeutischen Unternehmer
- nationale Behörde bewertet die Angaben zum konkreten Produkt

# Radiopharmazeutika

- vollständiger Antrag
- Modul 3 (umfassende Angaben zu Art und Zusammensetzung der Bestandteile, Herstellung, Reinheit, Strahlungsart und -aktivität, Stabilität, Kontrollen)
- Modul 4 (Angaben zur Exposition von Organen/ Geweben, Strahlungsabsorption in Abhängigkeit von der Verabreichung)
- erforderlichenfalls klinische Studien (mindestens Angaben in Modul I Teil 2)

# Radiopharmazeutische Vorläufersubstanzen

- Beurteilung der Markierungsqualität und der Risiken der Verteilung im Organismus
- Modul 3 (umfassende Angaben wie bei Radiopharmazeutika)
- Modul 4 (i.d.R. Untersuchung der Toxizität bei Einzel- und Mehrfachdosierung)
- Modul 5 (keine klinischen Studien, jedoch Angaben zum klinischen Nutzen )



# Homöopathika

- Modul 3 grundsätzlich auf alle Homöopathika anwendbar
- Bezeichnung von Ursubstanz und Ausgangsstoffen gemäß dem europäischen (ersatzweise: nationalen) homöopathischen Arzneibuch
- Bewertung hinsichtlich eventueller toxischer Bestandteile (falls wegen zu hoher Verdünnung nicht möglich, Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsverfahrens)
- Verdünnungsverfahren gemäß homöopathischem AB
- falls Stabilitätsprüfung der Wirkstoffe wegen zu hoher Verdünnung irrelevant, ersatzweise Angaben zur Stabilität der pharmazeutischen Formulierung möglich
- Modul 4 gilt grundsätzlich; ggf. ist Begründung für nicht durchgeführte Untersuchungen zu liefern

# Pflanzliche Arzneimittel, pflanzliche Stoffe und Zubereitungen

## Stoffe und Zubereitungen:

- Angaben zur Bezeichnung, morphologischen, biologischen und chemischen Charakterisierung sowie Herkunft der pflanzlichen Bestandteile, bei Zubereitungen auch Angaben zu den anderen Bestandteilen und Mengenverhältnissen
- Angaben zu Hersteller, Herstellungsprozess und In-Prozess-Kontrollen
- Angabe verwendeter Analyseverfahren, ggf. Validierungsdaten
- bei Vorhandensein einer Monographie kann beim EDQM ein Certificate of Suitability beantragt werden

## Arzneimittel:

- Zusammenfassung der Entwicklung des Produkts, unter Berücksichtigung von Verabreichungsweg und Verwendung
- ggf. Angabe bibliographischer Daten

# Arzneimittel gegen seltene Krankheiten

- vollständige Darstellung von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit entbehrlich gemäß Teil II Nr. 6, jedoch entsprechende Begründung in Teil I Modul 2 erforderlich (Bewertung nicht-klinischer und klinischer Daten)
- wenn anerkannte medizinische Verwendung geltend gemacht wird, ist Bezugnahme auf die Anwendung durch einen Arzt, nach dessen Angaben das Arzneimittel hergestellt wurde und der das Arzneimittel in der eigenen Praxis angewendet hat, zulässig

# Arzneimittel zur Gentherapie

- nackte Nukleinsäuren, virale oder nicht-virale Vektoren, genetisch modifizierte Zellen
- Angaben zur Herkunft, Integrität und Stabilität der betreffenden Nukleinsäuresequenz, zu anderen beteiligten Gensequenzen und zum Vektor
- bei humanen Wirtszellen Herkunftsland, Ausschlusskriterien, Alter, Geschlecht, mikrobiologische und Virustests
- bei tierischen Wirtszellen Herkunft, Haltungsbedingungen, Maßnahmen zur Abwehr und Überwachung von Infektionen, Kontrolle der Ausgangs- und Rohstoffe; Gewinnung, Herkunft, Lagerung und Transport der Zellen
- Nachverfolgbarkeit vom Spender bis zum Endprodukt

# Arzneimittel zur somatischen Zelltherapie

## Allgemeine Anforderungen

- lebende somatische Zellen mit veränderten Eigenschaften, die zu diagnostischen, therapeutischen oder prophylaktischen Wirkungen führen (u.a. *ex vivo* aktivierte autologe Zellen, an biologische Träger gebundene allogene oder xenogene Zellen)
- Ausgangsstoffe: Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten, Zellen
- Wirkstoffe: veränderte Zellen oder Zelllysate, an Träger gebundene Zellen
- Endprodukt: Wirkstoff im endgültigen Behältnis
- detaillierte Angaben zu Art und Herkunft, Spenderauswahl, Gewinnung und Verarbeitung, Virussicherheit, Lagerung, Transport, Rohstoffen und Hilfsmaterialien, Nachverfolgbarkeit vom Spender zum Endprodukt

# Arzneimittel zur somatischen Zelltherapie

## Besondere Anforderungen

- soweit Module 4 und 5 nicht greifen, sind entsprechende Begründungen und Angaben zur nicht-klinischen und klinischen Bewertung in Teil I Modul 2 aufzunehmen, insbesondere eine Bewertung des Risikos der Infektionsübertragung
- pharmakologische Untersuchungen im Hinblick auf Wirkungsweise, Dosierung, Verabreichung, *in vivo* Verhalten
- Bewertung möglicher Reaktionen der Immunabwehr, Überwachung des Patienten hinsichtlich Infektionen, Risikomanagementplan
- grundsätzlich ist das Therapieverfahren in klinischen Prüfungen zu testen

# Weiteres Verfahren

- Veröffentlichung des endgültigen Dokuments im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften
- Inkrafttreten am 3. Tag nach der Veröffentlichung
- Umsetzung durch die Mitgliedstaaten in die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften bis zum 31. Oktober 2003