

# Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen bei einem klinischen Versuch mit Transplantatprodukten (TpP), Gentherapie (GT) oder mit GVO

## Inhaltsverzeichnis

1.	<b>Geltungsbereich.....</b>	<b>2</b>
2.	<b>Gesetzliche Grundlagen/Anleitungen.....</b>	<b>2</b>
3.	<b>Definitionen .....</b>	<b>3</b>
4.	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>4</b>
5.	<b>Allgemeine und formale Anforderungen an ein Bewilligungsdossier für klinische Versuche mit TpP, mit GT sowie mit GVO.....</b>	<b>5</b>
6.	<b>Bearbeitung der Gesuche bei Swissmedic .....</b>	<b>5</b>
6.1	Bewilligungsverfahren für Transplantatprodukte der Somatischen Zelltherapie und Tissue Engineerings.....	5
6.2	Bewilligungsverfahren für Gentherapie (GT) oder GVO .....	6
6.3	Bewilligungsverfahren einer Änderung.....	6
7.	<b>Spezifische Anforderungen an das Versuchsprotokoll.....</b>	<b>7</b>
8.	<b>Spezifische Anforderungen an die Information und Einverständniserklärung der Versuchspersonen.....</b>	<b>7</b>
9.	<b>Spezifische Anforderungen an die Investigator's Brochure (IB) .....</b>	<b>8</b>
10.	<b>Spezifische Anforderungen an die Dokumentation der Versuchspräparate (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) .....</b>	<b>8</b>

## 1. Geltungsbereich

Das vorliegende Merkblatt richtet sich an Sponsoren und Prüfer<sup>1</sup>, die einerseits einen klinischen Versuch mit Transplantatprodukten, mit Gentherapieprodukten oder mit GVO bei Swissmedic bewilligen möchten oder bei einem bereits bewilligten Gesuch eine Änderung melden wollen.

Aufgrund der Besonderheiten dieser Produkte sind für einige Anforderungen Anpassungen notwendig, die in den nächsten Kapiteln beschrieben werden und bei der Einreichung der Dokumentation zu berücksichtigen sind.

## 2. Gesetzliche Grundlagen/Anleitungen

### Rechtlich bindende Grundlagen:

- Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), Art. 53 bis 57
- Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz vom 8. Oktober 2004, in Kraft seit 1. Juli 2007)
- Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014)
- Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche, KlinV) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014)
- ICH-Leitlinien zur Guten klinischen Praxis E6 (CPMP/ICH/135/95)
- Annex 2 der EU-GMP-Guidelines
- Allgemeine Anforderungen an Arzneimittel für die Durchführung von klinischen Versuchen, wie sie im Internet unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) / Bewilligungen / Klinische Versuche und [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) / Bewilligungen / Dokumente und Formulare aufgelistet sind

Weitere rechtlich für die Schweiz nicht bindende Anleitungen / EU-Guidelines (als Hilfestellung bei der Erstellung der Dokumentation):

### European Guidelines / Reflection papers

- European Commission 03/12/2009 ENTR/F/SF/dn D (209 35810); Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal
- 21 May 2008, Doc. Ref. EMA/CHMP/410869/2006; Guideline on human cell based medicinal products
- 16 March 2010, EMA/CAT/571134/2009, Committee For Advanced Therapies (CAT); Reflection paper on stem cell-based medicinal products
- 11 March 2011, EMA/CAT/CPWP/573420/2009, Committee for Advanced Therapies (CAT); Reflection Paper on clinical aspects specific to Tissue Engineered Products, Draft
- EMA/149995/2008; CHMP Guideline on safety and efficacy follow-up – Risk management of advanced therapy medicinal products
- 22 March 2007 Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/28367/2007 Corr.; Committee for medicinal products for human use (CHMP) DRAFT Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products
- 17 December 2009, EMA/CHMP/CPWP/288934/2009; DRAFT Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, Part IV of DIR. 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products

### FDA-Guidances / Regulations

- Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy

<sup>1</sup> Bei sogenannten „investigator driven trials“ hat der Prüfer sowohl Sponsoraufgaben als auch Prüferaufgaben.

### 3. Definitionen

#### **Transplantatprodukt TpP (Fertigprodukt)**

Gemäss Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe c der Transplantationsverordnung (SR 810.211) gelten seit 1. Mai 2016 als Transplantatprodukte:

1. Produkte, die aus menschlichen Organen, Geweben oder Zellen bestehen oder solche enthalten, wobei die Organe, Geweben oder Zellen:
  - substantiell bearbeitet wurden oder
  - nicht dazu bestimmt sind, bei der empfangenden Person dieselbe Funktion wie bei der spendenden Person auszuüben
2. Produkte, die aus tierischen Organen, Geweben oder Zellen bestehen oder solche enthalten.

Als substantielle Bearbeitung gelten gemäss Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Transplantationsverordnung:

1. Die Vermehrung von Zellen über eine Zellkultur
2. Die genetische Modifikation von Zellen
3. Die Differenzierung oder Aktivierung von Zellen

Dabei kann es sich um Produkte der somatischen Zelltherapie oder der ex vivo 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.

Das TpP dient unter anderem zur Wiederherstellung, Verbesserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Körperfunktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung am Menschen oder kann zum Ersatz menschlichen Gewebes sowie zur Heilung oder Verhütung von Krankheiten, Verletzungen oder Behinderungen verwendet werden.

#### **Sponsor**

Gemäss KlinV Art. 2 Bst. c ist der Sponsor eine Person oder Institution mit Sitz oder Vertretung in der Schweiz, die für die Veranlassung eines klinischen Versuchs, namentlich für dessen Einleitung, Management und Finanzierung in der Schweiz, die Verantwortung übernimmt.

#### **Prüfer**

Gemäss KlinV Art. 2 Bst. d ist der Prüfer resp. die Prüferin eine Person, die in der Schweiz für die praktische Durchführung des klinischen Versuchs sowie für den Schutz der teilnehmenden Personen vor Ort verantwortlich ist; wenn eine Prüfperson für die Veranlassung eines klinischen Versuchs in der Schweiz die Verantwortung übernimmt, ist sie zugleich Sponsor.

#### **Sponsor Initiated Trials (oder Prüfer initiierte Studien)**

Von Ärzten initiierte Studie ohne kommerziellen Sponsor, wobei der Hauptprüfer die Sponsorfunktion innehat.

#### **Source Data (Original-oder Quelldaten)**

Alle im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobenen Informationen aus Originalaufzeichnungen wie z. B. EKG-Ausdrucke, Krankenblätter, Laborausdrucke etc., die zur lückenlosen Rekonstruktion und Auswertung erforderlich sind.

#### **Case Report Form (CRF)**

Dokument (Papiervordruck oder elektronisch), in dem die entsprechend dem Studienprotokoll erforderlichen Prüfungsdaten festgehalten und an den Sponsor berichtet werden.

**Prüfplan (Studienprotokoll)**

Dokument, in dem Zielsetzung(en), Design, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind.

**Prüfpräparat**

Pharmazeutische Form eines Wirkstoffs oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird.

**Investigator's Brochure (IB)**

Zusammenstellung der für die Untersuchungen mit Prüfpräparaten am Menschen relevanten klinischen und nicht-klinischen Daten über das betreffende Präparat.

**Gentherapeutikum**

Wie in der EU-Verordnung 1394/2007 definiert.

**GVO**

Arzneimittel, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne der Freisetzungsverordnung vom 10. September 2008 enthalten, insbesondere replikationskompetente Viren.

**Somatisches Zelltherapeutikum**

Wie in der EU-Verordnung 1394/2007 definiert.

**Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt (Tissue Engineering)**

Wie in der EU-Verordnung 1394/2007 definiert.

**Fertigprodukt (Fertigarzneimittel)**

„Besteht aus dem Wirkstoff, der in der endgültigen Primärverpackung für den medizinischen Verwendungszweck formuliert ist, und liegt im Fall von kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien in seiner endgültigen Kombination vor“ (siehe Richtlinie 2009/120/EG bzw. 2003/63/EG Teil IV).

**Aktive Substanz (Wirkstoff)**

Besteht aus biotechnologisch bearbeiteten Zellen und/oder Geweben bzw. aus genetisch veränderten Zellen (siehe Richtlinie 2009/120/EG).

**Zutaten für die Herstellung (Rohstoff)**

„Während der Herstellung des Wirkstoffs verwendete Materialien (z.B. Kulturmedien, Wachstumsfaktoren), die keinen Bestandteil des Wirkstoffs bilden sollen“ (siehe Richtlinie 2009/120/EG sowie Anleitung an die Zulassungsunterlagen TpP)).

**Ausgangsstoffe**

Siehe Richtlinie 2009/120/EG sowie Anleitung an die Zulassungsunterlagen TpP.

**4. Abkürzungen**

CRF	Case Report Form
GT	Gentherapieprodukt
GVO	Gentechnisch veränderte Organismen
IB	Investigator's Brochure
ICH E6	ICH guideline for Good Clinical Practice
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier

KlinV	Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche)
SAMW	Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
TpP	Transplantatprodukt

## 5. Allgemeine und formale Anforderungen an ein Bewilligungsdossier für klinische Versuche mit TpP, mit GT sowie mit GVO

Die Unterlagen für die erstmalige Bewilligung, als auch für die Meldung von Änderungen eines klinischen Versuchs, müssen folgendermassen eingereicht werden: 1 Original in Papierform und zusätzlich alle eingereichten Unterlagen auf CD-Rom oder DVD. Falls es sich um ein Gesuch im Rahmen einer Gentherapie oder GVO handelt, sind neben dem Original 3 zusätzliche CD-Roms oder DVDs einzureichen.

Sämtliche Korrespondenz ist an folgende Adresse zu senden:

Swissmedic  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Abteilung Inspektorate und Bewilligungen / Einheit Transplantate  
Case Manager  
Hallerstrasse 7  
3000 Bern 9

Die Dokumente für die Bewilligung sind in einer bestimmten Reihenfolge in einem 20-teiligen Register einzureichen. Bezüglich Reihenfolge und Beschriftung der einzelnen Register gelten die Anforderungen der Checkliste „Unterlagen für klinische Versuche TpP/ GT/GVO“ (I-315.AA.01-A12) und sinngemäss die Anforderungen wie für die Unterlagen, die für die Bewilligung eines klinischen Versuchs mit Arzneimitteln eingereicht werden müssen.

Der Begleitbrief sollte klar ersichtlich die folgenden Nummern enthalten:

- „Trial number/Protokollnummer“
- EudraCT-Nummer (wenn vorhanden)
- Swissmedic Referenznummer (wenn es sich um eine Änderung eines bereits bewilligten Versuchs handelt)
- Auflistung der eingereichten Dokumente mit Versionsnummer/-datum

Wenn es für die einzelnen Register spezielle inhaltliche Anforderungen für Transplantatprodukte, GT oder GVO gibt, werden sie in den folgenden Kapiteln beschrieben.

## 6. Bearbeitung der Gesuche bei Swissmedic

### 6.1 Bewilligungsverfahren für Transplantatprodukte der Somatischen Zelltherapie und Tissue Engineerings

Wer klinische Versuche mit Transplantatprodukten auf der Basis der somatischen Zelltherapie und des Tissue Engineerings durchführen will, unterliegt gemäss Art. 54 des Heilmittelgesetzes einer Bewilligungspflicht vor Versuchsbeginn. Dem Sponsor wird innerhalb von 7 Tagen der Eingang des Gesuchs bestätigt und formale Mängel in den Gesuchsunterlagen mitgeteilt (KlinV Art. 33 Abs. 1). Innerhalb von 30 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs der formal korrekten Gesuchsunterlagen wird über das Gesuch entschieden (KlinV Art. 33 Abs. 2).

Wird ein Heilmittel erstmals an Personen angewendet oder in einem neuen Verfahren hergestellt, so kann diese Frist gemäss KlinV Art. 33 Abs. 3 um höchstens 30 Tage verlängert werden. Dem Sponsor wird die Verlängerung mitgeteilt. Werden zusätzliche Informationen nach Art. 31 Abs. 2 der KlinV nachverlangt, so steht die Frist bis zu deren Eingang still.

Bestehen seitens Swissmedic keine Einwände oder Rückfragen, wird der Versuch innerhalb der Frist unter Vergabe einer Referenznummer und einer Bewilligungsbestätigung bewilligt. Die betroffenen Kantone (Kantonsapotheker, Kantonsarzt) sowie die betroffene/n Ethikkommission/en werden informiert.

Bei Nichteinhalten der gesetzlichen Bestimmungen kann das Institut Rückfragen stellen oder die Bewilligung von der Einhaltung von Bedingungen (müssen vor Einschluss des ersten Patienten erfüllt sein) und/oder Auflagen (können nach Einschluss des ersten Patienten aber innerhalb der gesetzten Frist erfüllt werden) abhängig machen.

## 6.2 Bewilligungsverfahren für Gentherapie (GT) oder GVO

Wer klinische Versuche mit Gentherapieprodukte oder mit GVO durchführen will, unterliegt gemäss Art. 54 des Heilmittelgesetzes bzw. KlinV Art. 35 einer Bewilligungspflicht vor Versuchsbeginn. Dem Sponsor wird innerhalb von 7 Tagen der Eingang des Gesuchs bestätigt und formale Mängel in den Gesuchsunterlagen mitgeteilt (KlinV Art. 33 Abs. 1). Das Institut entscheidet, gemäss Art. 35 Abs. 5 KlinV, innert 60 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs der formal korrekten Gesuchsunterlagen.

Wird ein Heilmittel erstmals an Personen angewendet oder in einem neuen Verfahren hergestellt, so kann diese Frist gemäss Art. 33 Abs. 3 KlinV um höchstens 30 Tage verlängert werden. Dem Sponsor wird die Verlängerung mitgeteilt.

Vor der Erteilung der Bewilligung holt das Institut die Stellungnahme der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) und des BAG ein (KlinV Art. 35 Abs. 2).

Swissmedic verfügt im positiven Falle den zu bewilligenden Versuch innerhalb dieser Frist unter Vergabe einer Referenznummer und einer Bewilligungsbestätigung und informiert die betroffenen Kantone (Kantonsapotheker oder Kantonsarzt), die betroffene/n Ethikkommission/en, das BAG, das BAFU sowie die EFBS. Die erteilte Bewilligung bleibt gemäss Art. 35 Abs. 6 KlinV für die Dauer des klinischen Versuchs, jedoch maximal 5 Jahre nach Erteilung, gültig.

## 6.3 Bewilligungsverfahren einer Änderung

Es wird zwischen wesentlichen und geringfügigen Änderungen unterschieden.

Gemäss Art. 34 Abs. 1 KlinV müssen wesentliche Änderungen am bewilligten klinischen Versuch vor ihrer Durchführung vom Institut bewilligt werden. Von dieser Pflicht ausgenommen sind Massnahmen, die zum Schutz der teilnehmenden Personen unverzüglich getroffen werden müssen. Dem Sponsor wird innerhalb von 7 Tagen der Eingang des Gesuchs bestätigt und formale Mängel in den Gesuchsunterlagen mitgeteilt.

Wesentliche Änderungen können ausser denjenigen unter Art. 34 KlinV festgelegten Änderungstypen noch die folgenden Typen umfassen:

- Amendments zum Protokoll
- Neues Zentrum
- Wechsel Hauptprüfer (pro Zentrum)
- Wechsel des Sponsors
- Wechsel Nebenprüfer oder zusätzlicher Nebenprüfer
- Geänderte Patienteninformation
- Geänderte Einverständniserklärung
- Neue/geänderte Unterlagen für Patienten
- Neue/geänderte Inserate
- Neue/geänderte Verträge
- Geänderte Versicherung
- Neue Chargennummer/neues Analysenzertifikat (dieser Typ kann auch als „geringfügig“ klassiert werden; „Fall zu Fall“ Entscheid)
- Neue/geänderte Investigator's Brochure
- Änderungen in der Herstellung/Qualität des IP



Alle wesentlichen Änderungen werden innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der vollständigen von der Änderung betroffenen Gesuchsunterlagen bewilligt.

Übrige Änderungen, die dem Institut eingereichte Unterlagen betreffen, müssen dem Institut so rasch als möglich gemeldet werden. Sie werden mit einem „Zur Kenntnisnahme“-Brief quittiert. Über die Bewilligung einer wesentlichen Änderungen des Protokolls wird/werden die betroffene/n Ethikkommission/en informiert. Bei klinischen Versuchen mit Gentherapieprodukten oder mit GVO wird, falls notwendig, zusätzlich das BAG, das BAFU sowie die EFBS involviert. Bei Nichteinhalten der gesetzlichen Bestimmungen kann das Institut Rückfragen stellen oder die Genehmigung der Änderung von der Einhaltung von Auflagen und/oder Bedingungen abhängig machen.

## **7. Spezifische Anforderungen an das Versuchsprotokoll**

Grundsätzlich muss der Inhalt und die Struktur eines Protokolls den Anforderungen der ICH E 6 entsprechen. Bei der Erstellung eines Protokolls für die Durchführung eines klinischen Versuches mit Transplantatprodukten, mit GT oder mit GVO sind insbesondere folgenden Punkten Beachtung zu schenken und in dem Protokoll adäquat zu adressieren:

- Klare Definition von Beginn und Ende der Studie (z.B. „first patient in“ (erster Patient erste Visite) und „last patient out“ (letzter Patient letzte Visite))
- Detaillierte Angaben zur Spendertauglichkeit und dem Spendeverfahren
- Detaillierte Angaben zur „Traceability“, Rückverfolgbarkeit der Produkte (vom Spender zum Empfänger und vom Empfänger zum Spender, auch wenn Spender und Empfänger dieselbe Person ist)
- Angaben, wie die Rückverfolgbarkeit auch nach Studienende gewährleistet wird
- Falls Medical Devices involviert sind: Genaue Beschreibung von Funktion und Angabe der Konformitätsbewertung
- Angabe über chirurgische Eingriffe, die im Rahmen der Entnahme und Applikation nötig sind sowie begleitende Therapien. Sind dies standardisierte Eingriffe bzw. Therapien? Sind sie Teil der Studie?
- Information bezüglich Follow-up (auch long-term follow-up) basierend auf einem Risk Assessment. Wie wird der Kontakt mit dem Proband/Patient auch nach beendeter Studie gewährleistet und aufrechterhalten? Genaue Angabe, was mit vorgesehener Studie abgedeckt wird. Wenn weitere Studien geplant sind, kurzer Verweis darauf. Angabe, ob Follow-up auch für Probanden/Patienten gilt, die die Studie nicht beendet haben (freiwillig oder unfreiwillig)
- Klare Angaben, welche Daten als „Source Data“ gelten

## **8. Spezifische Anforderungen an die Information und Einverständniserklärung der Versuchspersonen**

Die Vorlagen für die Patienten-/Probandeninformation können von der Homepage der Schweizerischen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen (swissethics) herunter geladen werden (<http://swissethics.ch/templates.html>).

Folgende Punkte sind spezifisch für Transplantatprodukte sowie für GT und GVO zu adressieren:

- Angabe, welche Teile des Versuches experimentell sind. Falls es sich um klinische Produkte handelt, die vorher noch nie im Menschen getestet wurden, muss dies klar kommuniziert werden;
- Informationen über alle etablierten „treatment options“. Falls zutreffend, muss erwähnt werden wenn die eigene Krankenkasse etwas zahlen soll;
- Verständliche Angaben zu allfälligen, noch wenig bekannten potentiellen Risiken der transplantierten Zellen (z.B. betreffend Tumorigenität, Zellexpansion);
- Werden während eines klinischen Versuchs Gewebe- oder Zellenproben für zukünftige Analysen in Zusammenhang mit der untersuchten Krankheit oder dem untersuchten Prüfpräparat ent-

nommen, so muss der Patient über diese Proben, dessen Analysen und Dauer der Aufbewahrung in der Patienteninformation informiert werden. Die Zusage des Patienten muss mit einer ja/nein Checkbox abgeklärt werden. Ausserdem muss der Patient informiert werden, dass er jederzeit das Recht hat, diese Proben vernichten zu lassen;

- Werden Proben entnommen mit noch unklarem oder noch nicht bestimmtem Verwendungszweck, so besteht die Möglichkeit, eine Generaleinwilligung des Patienten einzuholen. Vorlagen für solche Generaleinwilligungen können von der Homepage der Schweizerischen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen (swissethics) herunter geladen werden (<http://swissethics.ch/templates.html>);
- Angabe, ob Daten publiziert werden. Wenn ja, in welcher Form (anonymisiert?)

## **9. Spezifische Anforderungen an die Investigator's Brochure (IB)**

Für die Bewilligung eines klinischen Versuchs muss eine Investigator's Brochure eingereicht werden (dies gilt auch für Prüfer initiierte Studien).

Die Kapitel bezüglich Qualität sollen detaillierte Angaben über Herstellung und Qualität des Prüfproduktes (IP) enthalten. Die Kapitel bezüglich „nicht-klinische Studien“ (Prälinik), beziehungsweise Klinik, sollen die mit dem Prüfprodukt durchgeführten nicht-klinischen und klinischen Studien beschrieben werden (inklusive aufgetretenen unerwünschten Ereignissen). Sollten noch keine präklinischen bzw. klinischen Daten mit dem Prüfprodukt vorhanden sein, so können auch Studien mit anderen Präparaten beschrieben werden. Hierbei muss begründet werden, wieweit die Daten auf die Anwendung des Prüfprodukts übertragbar sind.

## **10. Spezifische Anforderungen an die Dokumentation der Versuchspräparate (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD)**

Die Leitlinien an die pharmazeutische Qualität für Prüfpräparate basieren auf dem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz, HMG, SR 812.21) und deren Umsetzung im Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG, SR 810.30) vom 30. September 2011 und in der Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche, KlinV, SR 810.305) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014).

Die ICH definiert keine formalen Anforderungen an die Dokumentation klinischer Prüfpräparate. Jedoch sind die in der ICH Richtlinie M4Q (R1) „The Common technical Document“ festgehaltenen formalen Anforderungen an den Qualitätsteil anwendbar.

Die nachfolgenden Vorgaben gelten für den Qualitätsteil (CMC, Chemistry, Manufacturing and Controls) der bei einer Bewilligung einzureichenden Dokumentation. Sie beschreiben die Struktur und formalen Aspekte für eine Qualitätsdokumentation. Die Vorgaben wurden in Anlehnung an die EMA Richtlinie „Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials“ (CHMP/QWP/-185401/2004) erarbeitet.

Der Aufbau der EMA Richtlinie entspricht weitestgehend derjenigen der ICH Richtlinie M4Q(R1) und erlaubt somit einen kontinuierlichen Aufbau des Parts „Qualität“ vom Zeitpunkt der Bewilligung einer klinischen Studie bis zur Einreichung der Zulassungsunterlagen. In Anhang 1 dieses Dokumentes befindet sich eine Beschreibung der Inhalte, die jedem Übertitel/Kapitel folgen. Sie sind nicht abschliessend und sollen beispielhaft mögliche Inhalte aufzeigen. Wenn möglich, sollte sich der Inhalt eines Kapitels nach den entsprechenden ICH Richtlinien orientieren.



**Anhang 1:**

Dokumentation der Versuchspräparate: Nähere Angaben zu den einzelnen Kapiteln

*2.2.1.S. Aktive Substanz (Wirkstoff)**2.2.1.S.1. Allgemeine Informationen*

- Die genauen Bestandteile des(r) Wirkstoffe(s) einschliesslich der Hersteller sollten aufgezeigt werden.
- Eine Zusammenfassung der physikalischen, physiologischen und biologischen Eigenschaften der Wirksubstanz (Ursprung, Phänotyp, Zellmarker etc.) einschliesslich der Beschreibung von anderem Material wie z.B. bioaktive Moleküle (Wachstumsfaktoren etc.) und/oder strukturelle Komponenten (Matrizen, Medizinprodukte etc.), wenn diese integraler Bestandteil der aktiven Substanz sind.

*2.2.1.S.2. Herstellung**2.2.1.S.2.1. Hersteller*

- Der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschliesslich der Auftragnehmer (inkl. Analytik) sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage angeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

*2.2.1.S.2.2. Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen*

- Detailliertes, übersichtliches Flussdiagramm des Herstellungsprozesses, beginnend bei der Testung des Spenders bis zur Fertigstellung und Testung des Wirkstoffes. Auf diesem sollte ersichtlich sein:
  - welche wesentlichen Arbeitsschritte durchgeführt werden;
  - welche Ausgangsmaterialien und Rohstoffe pro Schritt benötigt werden;
  - welche Kontrollen pro Schritt durchgeführt werden;
  - welche Geräte pro Schritt verwendet werden;
  - in welchen Räumlichkeiten der jeweilige Schritt durchgeführt wird;
  - nach welchen Herstellungsvorschriften gearbeitet wird;
  - hergestellte Zwischenprodukte sollten über das Flussdiagramm ersichtlich sein.
- Jeder Herstellungsschritt sollte detailliert beschrieben werden, beginnend bei der Testung des Spenders bis zur Fertigstellung und Testung des Wirkstoffes. Es sollten Informationen vorhanden sein über:
  - die Entnahmeeinrichtungen von Zellen und Gewebe, Entnahmeprozeduren, Anforderungskriterien bzw. Ausschlusskriterien von Spendern;
  - eine zusammenfassende Beschreibung der Herstellungsprozesse;
  - Prozessparameter (z.B. Volumina, Temperaturen, Population doubling levels, Inkubationsbedingungen, kritische Zeitvorgaben, Zellkonzentrationen, Konfluenz);
  - Prozesskontrollen und deren Akzeptanzkriterien (Details im Kapitel „Kontrolle der kritischen Schritte und Zwischenprodukte“);
  - verwendete Ausgangsmaterialien (Details im Kapitel „Kontrolle der Materialien“);
  - verwendete Behälter (Details im Kapitel „Behälter“);
  - verwendete Geräte und Räumlichkeiten (Details im Kapitel „Räumlichkeiten und Geräte“).
- Probenahmenplan.
- Beschreibung und Charakterisierung der Zwischenprodukte (z.B. Zellbanksysteme, Genvektoren, Primärkulturen).
- Falls erforderlich, Informationen zur Lagerung des Wirkstoffes und möglicher Zwischenprodukte
- Falls erforderlich, Beschreibung der Transferprozeduren für Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Wirkstoffes zwischen Geräten, Reinraumzonen und Gebäuden und falls anwendbar sollte der Versand beschrieben werden.
- Beschreibung des Chargen-Nummerierungssystems und der Chargengrösse.
- Falls erforderlich, die Beschreibung von möglichen Keimreduktionsverfahren, welche am zellulären Ausgangsmaterial durchgeführt werden.
- Methoden und Massnahmen, mit denen eine aseptische Produktion gewährleistet wird.

#### 2.2.1.S.2.3. Kontrolle der Materialien

- Alle bei der Herstellung des Wirkstoffes bzw. der Zwischenprodukte verwendeten Rohmaterialien (z.B. zelluläres Ausgangsmaterial, Zellbanken, Hilfsstoffe, Medizinprodukte, Biomaterialien, virale Vektoren, Plasmide, Arzneimittel, Lösungen, Medien, Behälter, biologisch aktive Substanzen wie z.B. Wachstumsfaktoren und Enzyme, Einwegmaterialien und wiederverwendbare Materialien einschliesslich dessen Sterilisationsverfahren, welche in direktem Kontakt mit dem Produkt stehen) sollten aufgelistet und detailliert beschrieben werden.
- Informationen in zusammengefasster Form über Spende, Beschaffung und Testung der Ausgangsstoffe verwendeter menschlicher Gewebe und Zellen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die kritisch sind (z.B. Krebsgewebe, Stammzellen), ist dies zu begründen.
- Zertifikate (z.B. Certificate of Analysis, Certificate of Conformity, CE-Kennzeichnungen) für alle Rohmaterialien.
- Spezifikation an die Rohmaterialien.
- Informationen über Eignung der Rohmaterialien (for in vitro use or human use).
- Anforderungen an die Virussicherheit, bzw. virale Unbedenklichkeit der Rohmaterialien inklusive Belege.
- Beschreibung der Quelle, des Herstellers und der Charakterisierung (inkl. biologischer Aktivität) von Material biologischen Ursprungs.
- Falls erforderlich, spezifische Anforderungen an Materialien humanen Ursprungs und tierischen Ursprungs hinsichtlich der übertragbaren tierischen spongiformen Enzephalopathie (TSE).
- Bei xenogenen zellbasierten Produkten sind Informationen über die Bezugsquelle der Tiere (z.B. geografische Herkunft, Haltung der Tiere, Alter), spez. Akzeptanzkriterien, Massnahmen zur Prävention und Kontrolle von Infektionen der Ursprungs-/Spendertiere, Testung der Tiere auf infektiöse Erreger, einschliesslich vertikal übertragener Mikroorganismen und Viren und Nachweis für die Eignung der Anlagen für die Tierhaltung vorzulegen.
- Das Prüfsystem für sämtliche Zusatzstoffe (Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit biotechnologisch bearbeiteten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, ist zu beschreiben und zu begründen.
- Kontrollen, welche an Rohmaterialien durchgeführt werden einschliesslich einer kurzen Beschreibung der verwendeten Analysemethoden.
- Probenahmenplan für sämtliche Rohmaterialien.
- Beschreibung der Lagerung der Rohmaterialien.

#### 2.2.1.S.2.4. Kontrolle kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

- Risikoanalyse für den gesamten Herstellungsprozess zur Identifizierung kritischer Herstellungsschritte.
- Auflistung der kritischen Schritte.
- Auflistung aller Analysemethoden zur Überwachung der kritischen Schritte und Zwischenprodukte inkl. der Akzeptanzkriterien.
- Validierung der Analysemethoden.

#### 2.2.1.S.2.5. Prozessvalidierung - bzw. Evaluation

- Informationen hierzu nur im Rahmen von pivotalen Studien.

#### 2.2.1.S.3. Charakterisierung

- Ursprung (autogen, allogen oder xenogen) der Zellen (bei tierischem Ausgangsmaterial auch das Ursprungsland).
- Die Identität der aktiven Substanz, welche Art von Zellen.
- Wenn vorhanden, die Bestimmung der biologischen Aktivität (Potency assay).
- Die Reinheit (Anforderungen an mögliche zelluläre Verunreinigungen, mikrobiologische Verunreinigungen, andere Fremdstoffe).

#### 2.2.1.S.4. Kontrolle der aktiven Substanz (Wirkstoff)

##### 2.2.1.S.4.1. Spezifikationen an die aktive Substanz

- Beschreibung der Freigabe-Spezifikationen für die aktive Substanz (beinhaltet u.a. kurze Beschreibung der aktiven Substanz, geprüfte Parameter, Akzeptanzkriterien, verwendete Methoden).

##### 2.2.1.S.4.2. Analytische Methoden

- Beschreibung von sämtlichen kritischen Analysemethoden im Rahmen der Qualitätskontrolle (z.B. Identität, Reinheit, Verunreinigung, Funktionalität).

##### 2.2.1.S.4.3. Validierung der analytischen Methoden

- Falls vorhanden, die Validierung der Analysemethoden (Validierungsplan und -bericht).

##### 2.2.1.S.4.4. Batchanalyse

- Durchführung und Dokumentation des Batchreviews.
- Freigabe der aktiven Substanz.

##### 2.2.1.S.4.5. Begründung der Spezifikationen

##### 2.2.1.S.5. Referenzstandards oder -materialien

- Informationen zu Referenzstandards und Referenzmaterialien (Analysenzertifikate).

##### 2.2.1.S.6. Behälter

- Beschreibung des Primärbehälters (einschliesslich Komponenten) und evtl. des Sekundärbehälters.
- Kennzeichnung der Behälter (Etikettierung).
- Qualitätsanforderungen an den Primärbehälter.
- Diskussion über die Eignung des Primärbehälters bzw. Sekundärbehälters (inkl. Unbedenklichkeit, Adsorptionsverhalten, Extractables & Leachables, Schutz vor Kontamination, Kompatibilität von aktiver Substanz und den Ausgangsmaterialien des Behälters etc.).

##### 2.2.1.S.7. Stabilität

- Falls vorhanden, Beschreibung der durchgeführten Studien für die aktive Substanz.
- Beschreibung des Studienplans (inkl. Lagerbedingungen, Umweltbedingungen, Probenzugplan).
- Definition der überprüften Parameter einschliesslich Akzeptanzkriterien.
- Zusammenfassung der Stabilitätsstudien.
- Schlussfolgerungen aus den Stabilitätsstudien (z.B. zu verwendende Lagertemperatur, Definition von Verfalldaten).

#### 2.2.1.P. Endprodukt

##### 2.2.1.P.1. Beschreibung und Zusammensetzung

- Beschreibung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung (z.B. Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Konservierungsstoffe, nicht zelluläre Bestandteile wie Matrizen, Scaffold oder Medizinprodukte).
- Funktion der Bestandteile.
- Beschreibung der Darreichungsform.
- Beschreibung der Behältnisse.

##### 2.2.1.P.2. Entwicklung

- Kurze Beschreibung über die Entwicklung des Prüfpräparates.

##### 2.2.1.P.3. Herstellung

##### 2.2.1.P.3.1. Hersteller

- Die Namen, Adressen und Verantwortlichkeiten aller Hersteller, die an der Herstellung und Testung (inkl. externer Analytik) beteiligt sind.

#### 2.2.1.P.3.2. *Chargenzusammensetzung*

- Falls erforderlich, sollte die Chargengrösse aufgezeigt werden.

#### 2.2.1.P.3.3. *Herstellungsbeschreibung und Prozesskontrollen*

- Ein Flussdiagramm und eine zusammenfassende Beschreibung des Herstellungsprozesses sollte bereitgestellt werden. Wenn erforderlich, sollte beschrieben und begründet werden, wenn Ausgangsstoffe wie Medizinprodukte, Gerüst- oder Bindesubstanzen, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile hinzugefügt werden.
- Massnahmen zur Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität sollte detailliert aufgezeigt werden.

#### 2.2.1.P.3.4. *Kontrolle kritische Prozesse und Zwischenprodukte*

- In einer kurzen Zusammenfassung sollte die Identifizierung von kritischen Herstellungsschritten als auch deren Kontrolle aufgezeigt werden.

#### 2.2.1.P.3.5. *Prozessvalidierung bzw. Evaluation*

- Nicht erforderlich.

#### 2.2.1.P.4. *Kontrolle von Hilfsstoffen*

##### 2.2.1.P.4.1. *Spezifikationen*

- Refer to Pharmacopoeias or, if not described there, attach a certificate of analysis.
- Wenn möglich auf die entsprechende Pharmakopöe verweisen und, falls dort nicht beschrieben, die entsprechenden Analysenzertifikate aufzeigen.

##### 2.2.1.P.4.2. *Analysenmethoden*

- Falls nicht auf eine Pharmakopöe-Methode referenziert werden kann, sollte die verwendete Methode beschrieben werden.

##### 2.2.1.P.4.3. *Validierung von Analysenmethoden*

- Wenn vorhanden erste Evaluationsstudien.
- Im Rahmen von pivotalen Studien ist eine vollumfängliche Validierung der Analysenmethoden zwingend erforderlich.

##### 2.2.1.P.4.4. *Herleitung der Spezifikationen*

- Wenn vorhanden. Für pivotale Studien zwingend erforderlich.

##### 2.2.1.P.4.5. *Humane und tierische Hilfsstoffe*

- Sämtliche Hilfsstoffe, ob humanen oder tierischen Ursprungs, die während des Herstellungsprozesses in Kontakt mit dem hergestellten Produkt kommen, sollten identifiziert und deren Gebrauch in der Produktion beschrieben werden.

##### 2.2.1.P.4.6. *Neuartige Hilfsstoffe (z.B. den Bestandteil des Transportmediums)*

- Zu jedem Hilfsstoff sollten Informationen vorliegen und dort, wo erforderlich, sollten die Interaktionen zwischen Hilfsstoff und Zellen bzw. Gewebe beschrieben werden.
- Sämtliche relevanten Informationen zu einem Medizinprodukt, welches in einem kombinierten Prüfpräparat Verwendung findet, sollten vorgelegt werden. In Fällen, wo die Bewertungsstelle (notified body) eine Bewertung des Geräteanteils vorgenommen hat, sind die Resultate dieser Überprüfung aufzuzeigen.

#### 2.2.1.P.5. Endproduktanalytik

##### 2.2.1.P.5.1. Spezifikation(en)

- Für klinische Studien der Phase I/II sollten vorläufige Spezifikationen vorhanden sein (einschliesslich der überprüften Parameter, Akzeptanzkriterien und verwendete Analysenmethode).
- Bei pivotalen Studien sollten entsprechende finale Spezifikationen bereitgestellt werden.

##### 2.2.1.P.5.2. Analysemethoden

- Jede in der Spezifikation benannte analytische Methode sollte beschrieben werden.

##### 2.2.1.P.5.3. Validierung analytische Methode

- Die Anwendbarkeit oder Qualifikation der analytischen Methoden im Rahmen von klinischen Studien der Phase I/II sollte gegeben sein. Im Rahmen einer pivotalen Studie sollte die Validität der verwendeten analytischen Methoden aufgezeigt werden (Validierungsplan und -bericht).

##### 2.2.1.P.5.4. Chargenanalyse

- Sollten in tabellarischer Form oder als Analysenzertifikat zur Verfügung gestellt werden. Hierbei sollte die Chargennummer, die Chargengrösse, der Herstellungsort, die Analysenmethoden, die Akzeptanzkriterien und Testergebnisse aufgezeigt werden.

##### 2.2.1.P.5.5. Charakterisierung von Verunreinigungen

- Zusätzliche Verunreinigungen im Endprodukt, welche nicht schon unter Pkt. 3.1.S.3.2 benannt wurden, sollten aufgezeigt werden.

##### 2.2.1.P.5.6. Herleitung der Spezifikationen

- Die Herleitung von vorläufigen bzw. finalen Spezifikationen einschliesslich der verwendeten Methoden zur Überprüfung und die Akzeptanzkriterien sollten, wenn vorhanden, aufgezeigt werden.
- Upper limits are to be set for impurities. They can be preliminary and have to be justified taking the results of the preclinical studies into account.

##### 2.2.1.P.6. Referenzstandards oder -materialien

- Wo durchführbar, sollten die Parameter für die Charakterisierung von Referenzen oder Standards aufgezeigt werden. Auf den Abschnitt 3.2.S.5 kann, wenn erforderlich, Bezug genommen werden.

##### 2.2.1.P.7. Behältersysteme (container closure system)

- Kurze Beschreibung der Verpackung (Primär- und Sekundärbehälter). Die Etikettierung des Prüfpräparats und, falls erforderlich, die erforderlichen Mittel zur Rekonstitution.

##### 2.2.1.P.8. Stabilität

- Ergebnisse der Stabilitätsstudien in tabellarischer Form einschliesslich einer Zusammenfassung der bisher durchgeführten Stabilitätstests. Ausgehend hiervon sollte eine Haltbarkeit des Prüfpräparates abgeleitet werden.

#### 2.2.1.A. Anhänge

##### 2.2.1.A.1. Sicherheitsüberprüfung von Fremdstoffen

- Jegliche Formen eines TSE-Risikopotentials sollten tabellarisch aufgezeigt und über eine Risikoanalyse diskutiert werden. Zudem sollten detaillierte Informationen zur Minimierung bzw. Vermeidung eines TSE-Risikos zur Verfügung gestellt werden.



- Hinsichtlich der Virussicherheit sollten Informationen zur Risikoüberprüfung einer potentiellen viralen Kontamination zur Verfügung gestellt werden. Die Einbringung von Viren in das Produkt und eine Eliminierung im Rahmen des Herstellungsverfahrens sollten überprüft worden sein.
- Eine vorausgehende Risikoanalyse sollte durchgeführt worden sein. Hierbei sollte die Auswahl und Kontrolle von Ausgangsmaterialien, Hilfsstoffen und Reagenzien kritisch beurteilt werden. Mit der Analyse sollten zudem Strategien zum Nachweis von Zusatzstoffen bzw. Virusreduktionsschritte im Rahmen der Herstellung diskutiert werden.