EUROPÄISCHE
KOMMISSION

Brüssel, den 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANHÄNGE

des

Vorschlags für eine RICHTLINIE DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

zur Schaffung eines Unionskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinie 2009/35/EG

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANHANG I

IM ANTRAG ENTHALTENE ANGABEN

(1) Name bzw. Firmenname und ständige Anschrift des Antragstellers und gegebenenfalls des Herstellers;

(2) Bezeichnung des Arzneimittels;

(3) Zusammensetzung nach Art und Menge aller Bestandteile des Arzneimittels, einschließlich der Nennung des von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Freinamens (INN), falls ein INN für das Arzneimittel besteht, oder des einschlägigen chemischen Namens;

(4) eine Umweltrisikobewertung gemäß den Anforderungen in den Artikeln 22 und 23;

(5) bei Humanarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, eine Umweltrisikobewertung, in der mögliche Gefahren für die Gesundheit von Mensch und Tier sowie für die Umwelt ermittelt und beschrieben werden. Die Bewertung erfolgt im Einklang mit den in Artikel 8 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] beschriebenen Elementen und den Anforderungen des Anhangs II der vorliegenden Richtlinie basierend auf den Grundsätzen in Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates[1] unter Berücksichtigung der Besonderheiten von Arzneimitteln;

(6) Angaben über die Herstellungsweise;

(7) therapeutische Indikationen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;

(8) Dosierung, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und mutmaßliche Dauer der Haltbarkeit;

(9) Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Arzneimittels, seiner Verabreichung an Patienten und der Beseitigung der Arzneimittelabfälle, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt;

(10) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden;

(11) eine schriftliche Bestätigung darüber, dass der Hersteller des Arzneimittels durch Audits gemäß Artikel 160 die Einhaltung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis durch den Hersteller des Wirkstoffs nachgeprüft hat. Die schriftliche Bestätigung muss einen Hinweis auf das Datum des Audits und eine Erklärung enthalten, wonach das Ergebnis des Audits bestätigt, dass die Herstellung den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis genügt;

(12) Ergebnisse von:

a) pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Versuchen,

b) nichtklinischen (toxikologischen und pharmakologischen) Versuchen,

c) klinischen Prüfungen;

[1] Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates – Erklärung der Kommission (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1).

(13) gegebenenfalls Nachweise aus anderen Quellen klinischer Daten (nicht-interventionelle klinische Studien, Register);

(14) eine Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers, die Folgendes umfassen muss:

a) Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist,

b) Angabe der Mitgliedstaaten, in denen diese Person ansässig und tätig ist,

c) die Kontaktangaben zu dieser qualifizierten Person,

d) vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um den in Kapitel VI aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen,

e) Angabe des Ortes, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird;

(15) Risikomanagementplan, mit einer Beschreibung des Risikomanagementsystems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird, verbunden mit einer Zusammenfassung;

(16) eine Erklärung dahin gehend, dass die klinischen Prüfungen, die außerhalb der Europäischen Union durchgeführt wurden, den ethischen Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 entsprechen;

(17) eine Fachinformation nach Artikel 62, ein Modell der äußeren Umhüllung mit den Angaben des Anhangs IV, der Primärverpackung des Arzneimittels mit den Angaben des Artikels 66 sowie die Packungsbeilage gemäß Artikel 64;

(18) ein Nachweis darüber, dass der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Arzneimitteln besitzt;

(19) Kopien von:

a) allen in einem anderen Mitgliedstaat oder einem Drittland erteilten Zulassungen des betreffenden Arzneimittels, einer Zusammenfassung der Unbedenklichkeitsdaten einschließlich der Daten aus den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, soweit verfügbar, und den Berichten über vermutete Nebenwirkungen, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein nach dieser Richtlinie gestellter Zulassungsantrag geprüft wird;

b) der vom Antragsteller gemäß Artikel 62 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 43 genehmigten Fachinformation und der gemäß Artikel 64 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 76 genehmigten Packungsbeilage;

c) Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Zulassung, ob in der Union oder in einem Drittland, und der Gründe für diese Entscheidung;

(20) eine Kopie jeder Ausweisung des Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden im Sinne des Artikels 63 der [überarbeiteten Verordnung (EG) Nr. 726/2004] zusammen mit einer Kopie der entsprechenden Stellungnahme der Agentur;

(21) betrifft der Antrag ein antimikrobielles Arzneimittel, so muss der Antrag auch Folgendes enthalten:

a) einen Plan für den verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln, der insbesondere Folgendes umfasst:

i) Informationen über Maßnahmen zur Risikominderung zur Begrenzung der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen im Zusammenhang mit der Verwendung, Verschreibung und Verabreichung des Arzneimittels;

ii) Angaben dazu, wie der Zulassungsinhaber Resistenzen gegen das antimikrobielle Arzneimittel zu überwachen und bei der zuständigen Behörde zu melden gedenkt;

b) eine Beschreibung der besonderen Informationsanforderungen nach Artikel 58;

c) Angaben zur Packungsgröße, die der üblichen Dosierung und der Behandlungsdauer entsprechen muss;

(22) betrifft ein Antrag die Zulassung eines Radionuklidgeneratoren, so muss er zusätzlich zu den Anforderungen der Artikel 6 und 9 auch Folgendes enthalten:

a) eine allgemeine Beschreibung des Systems sowie eine detaillierte Beschreibung der Bestandteile des Systems, die die Zusammensetzung oder Qualität der Tochternuklidzubereitung beeinflussen können,

b) qualitative und quantitative Besonderheiten des Eluats oder Sublimats;

(23) Zertifikate über die Gute Herstellungspraxis.

ANHANG II

ANALYTISCHE, TOXIKOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE UND ÄRZTLICHE ODER KLINISCHE VORSCHRIFTEN UND NACHWEISE ÜBER VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung und allgemeine Grundlagen

Teil I: Standardanforderungen an einen Zulassungsantrag

1. Modul 1: Administrative Angaben

1.1. Inhaltsverzeichnis

1.2. Antragsformular

1.3. Fachinformation, Kennzeichnung und Packungsbeilage

1.3.1. Fachinformation

1.3.2. Kennzeichnung und Packungsbeilage

1.3.3. Modelle (Mock-ups) und Muster

1.3.4. In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Fachinformationen

1.4. Angaben zu den Sachverständigen

1.5. Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten

1.6. Umweltrisikobewertung

2. Modul 2: Zusammenfassungen

2.1. Gesamtinhaltsverzeichnis

2.2. Einführung

2.3. Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität

2.4. Nichtklinische Übersicht

2.5. Klinische Übersicht

2.6. Nichtklinische Zusammenfassung

2.7. Klinische Zusammenfassung

3. Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten

3.1. Format und Präsentation

3.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen

3.2.1. Wirkstoff(e)

3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe

3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien
3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs
3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
3.2.2. Fertigarzneimittel
3.2.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels
3.2.2.2. Pharmazeutische Entwicklung
3.2.2.3. Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels
3.2.2.4. Kontrolle der Hilfsstoffe
3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels
3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien
3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels
3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels
4. Modul 4: Nichtklinische Berichte
4.1. Format und Präsentation
4.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen
4.2.1. Pharmakologie
4.2.2. Pharmakokinetik
4.2.3. Toxikologie
5. Modul 5: Berichte über klinische Studien
5.1. Format und Präsentation
5.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen
5.2.1. Berichte über biopharmazeutische Studien
5.2.2. Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial
5.2.3. Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen
5.2.4. Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen
5.2.5. Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
5.2.5.1. Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation
5.2.5.2. Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien
5.2.6. Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen
5.2.7. Prüfbögen und Datenblätter

Teil II: Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen
1. Allgemeine medizinische Verwendung
2. Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen
3. Unter besonderen Umständen erforderliche zusätzliche Angaben

4. Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen
5. Fixe Kombinationen
6. Unterlagen für Anträge unter außergewöhnlichen Umständen
7. Gemischte Zulassungsanträge

Teil III: Besondere Arzneimittel
1. Biologische Arzneimittel
1.1. Aus Plasma gewonnene Arzneimittel
1.2. Vakzine
2. Radiopharmazeutika und ihre Vorstufen
2.1. Radiopharmazeutika
2.2. Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung
3. Homöopathische Arzneimittel
4. Pflanzliche Arzneimittel
5. Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs)

Teil IV: Arzneimittel für neuartige Therapien
1. Einleitung
2. Begriffsbestimmungen
2.1. Gentherapeutikum
2.2. Somatisches Zelltherapeutikum
3. Besondere Anforderungen zu Modul 3
3.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien
3.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika
3.2.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe
3.2.1.1. Gentherapeutikum, das eine oder mehrere rekombinante Nukleinsäuresequenzen, einen oder mehrere genetisch veränderte Mikroorganismen oder ein oder mehrere genetisch veränderte Viren enthält
3.2.1.2. Gentherapeutikum, das genetisch veränderte Zellen enthält
3.2.2. Besondere Anforderungen
3.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
3.3.1. Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe
3.3.2. Besondere Anforderungen
3.3.2.1. Ausgangsstoffe
3.3.2.2. Herstellungsverfahren
3.3.2.3. Charakterisierungs- und Kontrollstrategie

3.3.2.4. Hilfsstoffe

3.3.2.5. Entwicklungsstudien

3.3.2.6. Referenzmaterialien

3.4. Besondere Anforderungen an Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien

3.4.1. Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

3.4.2. Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

4. Besondere Anforderungen zu Modul 4

4.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

4.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

4.2.1. Pharmakologie

4.2.2. Pharmakokinetik

4.2.3. Toxikologie

4.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

4.3.1. Pharmakologie

4.3.2. Pharmakokinetik

4.3.3. Toxikologie

5. Besondere Anforderungen zu Modul 5

5.1. Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien

5.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

5.2.1. Studien zur Pharmakokinetik am Menschen

5.2.2. Studien zur Pharmakodynamik am Menschen

5.2.3. Studien zur Unbedenklichkeit

5.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika

5.3.1. Somatische Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion bestimmter aktiver Biomoleküle beruht

5.3.2. Biodistribution, Persistenz und dauerhaftes Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika

5.3.3. Studien zur Unbedenklichkeit

5.4. Besondere Anforderungen an biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

5.4.1. Studien zur Pharmakokinetik

5.4.2. Studien zur Pharmakodynamik

5.4.3. Studien zur Unbedenklichkeit

Einführung und allgemeine Grundlagen

(1) Die Angaben und Unterlagen, die einem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 und Artikel 10 Absatz 1 beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den Leitlinien orientieren, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 2B, Mitteilung an die Antragsteller, Humanarzneimittel, Struktur und Inhalt des Antrags, Common Technical Document (CTD).

(2) Die Angaben und Unterlagen sind in Form von fünf Modulen vorzulegen: Modul 1 enthält die spezifischen administrativen Daten für die Europäische Gemeinschaft, Modul 2 enthält Zusammenfassungen zur Qualität, Präklinik und Klinik, Modul 3 enthält chemische, pharmazeutische und biologische Informationen, Modul 4 enthält nichtklinische Berichte und Modul 5 enthält Berichte über klinische Studien. Durch diesen Aufbau wird ein einheitliches Format für alle Gebiete der ICH([2]) (Europäische Gemeinschaft, Vereinigte Staaten, Japan) erreicht. Diese fünf Module sind unter strenger Einhaltung des Formats, des Inhalts und des Nummerierungssystems vorzulegen, die in Band 2B der vorstehend genannten Mitteilung an die Antragsteller in allen Einzelheiten ausgeführt werden.

(3) Der für die Europäische Gemeinschaft spezifische Antragsaufbau nach dem CTD gilt für sämtliche Zulassungsanträge jeglicher Art, ungeachtet des jeweiligen Verfahrens (zentralisiertes Verfahren, gegenseitige Anerkennung oder nationale Zulassung) und unabhängig davon, ob sie auf einem vollständigen oder einem verkürzten Antragsverfahren beruhen. Ebenso gilt er für alle Arten von Arzneimitteln, darunter auch neue chemische Stoffe, Radiopharmazeutika, Plasmaderivate, Impfstoffe, pflanzliche Arzneimittel usw.

(4) Bei der Zusammenstellung des Zulassungsantrages sollten die Antragsteller auch die wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln berücksichtigen, die vom Ausschuss für Arzneispezialitäten (Committee for Proprietory Medicinal Products, CPMP) verabschiedet und von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (European Medicine Evaluation Agency, EMEA) veröffentlicht wurden; dies gilt ebenso für die übrigen Leitlinien der Gemeinschaft im Arzneimittelbereich, die die Kommission in den einzelnen Bänden der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.

(5) Hinsichtlich der qualitätsbezogenen Teile (chemische, pharmazeutische und biologische Informationen) des Dossiers sind alle Monografien und die allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs maßgeblich.

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

(6) Beim Herstellungsprozess sind die Anforderungen der Richtlinie 91/356/EWG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel([3]) sowie die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis einzuhalten, die die Kommission in Band 4 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.

(7) Der Antrag muss sämtliche Informationen enthalten, die für die Beurteilung des betreffenden Arzneimittels relevant sind, unabhängig davon, ob sie für das Arzneimittel günstig oder ungünstig ausfallen. Insbesondere sind auch alle relevanten Einzelheiten etwaiger unvollständiger oder abgebrochener pharmako-toxikologischer oder klinischer Versuche oder Prüfungen mit dem Arzneimittel und/oder abgeschlossener Prüfungen bezüglich therapeutischer Indikationen, die nicht unter den Antrag fallen, anzugeben.

(8) Bei allen klinischen Prüfungen, die innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt werden, sind die Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln([4]) einzuhalten. Damit bei der Beurteilung eines Antrags auch jene klinischen Prüfungen berücksichtigt werden, die außerhalb der Europäischen Gemeinschaft für solche Arzneimittel vorgenommen werden, die für die Verwendung innerhalb der Gemeinschaft bestimmt sind, sind die Konzeption dieser Prüfungen sowie ihre Durchführung und die Berichterstattung darüber hinsichtlich der Grundsätze der Guten klinischen Praxis und der Ethik an Grundsätzen auszurichten, die den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG entsprechen. Sie sind im Einklang mit ethischen Grundsätzen auszuführen, wie sie beispielsweise in der Deklaration von Helsinki wiedergegeben sind.

(9) Nichtklinische (pharmako-toxikologische) Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen, die in der Richtlinie 87/18/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen([5]) sowie in der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)([6]) festgelegt sind.

(10) Die Mitgliedstaaten gewährleisten zudem, dass alle Versuche an Tieren gemäß der Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere durchgeführt werden.

[3] ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.
[4] ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.
[5] ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29.
[6] ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35.

(11) Um die Nutzen-Risiko-Bewertung zu überwachen, ist der zuständigen Behörde jede neue Information, die nicht im ursprünglichen Antrag enthalten ist, sowie jede Information aus der Pharmakovigilanz vorzulegen. Nachdem eine Zulassung erteilt wurde, ist den zuständigen Behörden jede Änderung der Daten im Dossier entsprechend den Vorschriften der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003([7]) und (EG) Nr. 1085/2003([8]) der Kommission, in ihrer geltenden Fassung, oder gegebenenfalls entsprechend einzelstaatlichen Vorschriften sowie entsprechend den Anforderungen, die die Kommission in Band 9 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat, vorzulegen.

Der vorliegende Anhang ist in vier Teile untergliedert:

— Teil I enthält eine Beschreibung des Antragsformulars, der Fachinformation, der Kennzeichnung, der Packungsbeilage und der Anforderungen an die Präsentation von vollständigen Anträgen (Module 1 bis 5).

— Teil II enthält die Ausnahmen bei „spezifischen Anträgen“, d. h. bei allgemeiner medizinischer Verwendung, bei im Wesentlichen gleichen Arzneimitteln, bei fixen Kombinationen, bei ähnlichen biologischen Arzneimitteln, bei Zulassungen unter außergewöhnlichen Bedingungen und bei gemischten Anträgen (teils mit wissenschaftlicher Bibliografie, teils mit eigenen Studien).

— Teil III befasst sich mit den „besonderen Anforderungen an Anträge“ für biologische Arzneimittel (Plasma-Stammdokumentation, Impfantigen-Stammdokumentation), Radiopharmazeutika, homöopathische und pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel für seltene Leiden.

— Teil IV regelt die Anträge bei „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ und enthält besondere Anforderungen für Gentherapeutika (unter Einsatz autologer oder allogener menschlicher Systeme oder auch xenogener Systeme) und für Zelltherapeutika menschlichen oder tierischen Ursprungs, und xenogenen Produkten, die für die Transplantation bestimmt sind.

TEIL I

STANDARDANFORDERUNGEN AN EINEN ZULASSUNGSANTRAG

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE ANGABEN

1.1. Inhaltsverzeichnis

Für die Module 1 bis 5 des eingereichten Antrages ist ein vollständiges Inhaltsverzeichnis vorzulegen.

[7] Siehe S. 1. dieses Amtsblatts.
[8] Siehe S. 1. dieses Amtsblatts.

1.2. **Antragsformular**

Für das Arzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, sind sein Name und der Name des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) sowie die Darreichungsform, die Art der Anwendung, die Stärke und die Art des Behältnisses, einschließlich der Packungsgröße, anzugeben.

Es sind der Name und die Anschrift des Antragstellers, der Name und die Anschrift der Hersteller und der Standorte, die an den einzelnen Herstellungsphasen beteiligt sind, (einschließlich des Herstellers des Fertigprodukts und des Herstellers/der Hersteller des Wirkstoffs/der Wirkstoffe) sowie gegebenenfalls der Name und die Anschrift des Importeurs anzugeben.

Der Antragsteller gibt an, um welche Art von Antrag es sich handelt und welche Muster gegebenenfalls beigelegt werden.

Den administrativen Daten sind Abschriften der in Artikel 40 festgelegten Herstellungserlaubnis sowie eine Liste der Länder, in denen bereits eine Zulassung erteilt wurde, Abschriften aller von den Mitgliedstaaten genehmigten Fachinformationen gemäß Artikel 11 und schließlich eine Liste von Ländern, in denen ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

Wie anhand des Antragsformulars zu erkennen ist, muss der Antragsteller u. a. ausführliche Angaben zu folgenden Punkten machen: das Arzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, die Rechtsgrundlage des Antrags, der vorgeschlagene Zulassungsinhaber und der/die Hersteller, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden, die wissenschaftliche Beratung und das pädiatrische Entwicklungsprogramm.

1.3. Fachinformation, Kennzeichnung und Packungsbeilage

1.3.1. *Fachinformation*

Der Antragsteller muss eine Fachinformation gemäß Artikel 11 vorschlagen.

1.3.2. *Kennzeichnung und Packungsbeilage*

Es ist ein Textvorschlag für die Kennzeichnung auf der Primärverpackung und auf der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage vorzulegen. Dabei sind die verbindlichen Auflagen, die in Titel V über die Kennzeichnung von Humanarzneimitteln (Artikel 63) und über die Packungsbeilage (Artikel 59) aufgeführt sind, in allen Punkten einzuhalten.

1.3.3. *Modelle (Mock-ups) und Muster*

Der Antragsteller muss für die Primärverpackung, die äußere Umhüllung, die Beschriftung und die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels Muster und/oder Modelle vorlegen.

1.3.4. *In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Fachinformationen*

Den administrativen Daten des Antragsformulars sind gegebenenfalls Abschriften aller in den Mitgliedstaaten bereits genehmigten Fachinformationen gemäß Artikel 11 und 21 sowie eine Liste der Länder, in denen bereits ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

1.4. Angaben zu den Sachverständigen

Gemäß Artikel 12 Absatz 2 müssen die Sachverständigen ihre Anmerkungen zu den Angaben und Unterlagen, aus denen der Antrag besteht, insbesondere zu den Modulen 3, 4 und 5 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation, nichtklinische Dokumentation bzw. klinische Dokumentation) in ausführlichen Berichten vorlegen. Dabei wird von den Sachverständigen verlangt, dass sie sich mit den kritischen Fragen hinsichtlich der Qualität des Arzneimittels und der an Tieren und Menschen durchgeführten Untersuchungen befassen und alle Daten aufzeigen, die für die Bewertung sachdienlich sind.

Um diesen Auflagen gerecht zu werden, sind eine Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität, ein nichtklinischer Überblick (Daten aus Untersuchungen an Tieren) und ein klinischer Überblick vorzulegen, die in Modul 2 des Antrags enthalten sein müssen. Modul 1 muss eine von den Sachverständigen unterzeichnete Erklärung enthalten, in der ihr Ausbildungsprofil und ihre Berufserfahrung knapp beschrieben sind. Die Sachverständigen müssen über die geeignete fachliche oder berufliche Befähigung verfügen. Es ist anzugeben, welches berufliche Verhältnis zwischen Sachverständigem und Antragsteller besteht.

1.5. **Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten**

Die spezifischen Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten werden in Teil II dieses Anhangs behandelt.

1.6. **Umweltrisikobewertung**

Zulassungsanträge müssen gegebenenfalls eine zusammenfassende Beurteilung möglicher Umweltgefährdungen durch die Verwendung und/oder Beseitigung des Arzneimittels sowie Vorschläge für geeignete Beschriftungen enthalten. Es ist auch auf eine Umweltgefährdung in Verbindung mit der Freisetzung von Arzneimitteln einzugehen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch

veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates([9]) enthalten bzw. aus solchen bestehen.

Die einschlägigen Angaben zur Umweltgefährdung müssen in Form einer Anlage zu Modul 1 vorliegen.

Diese Angaben sind entsprechend der Richtlinie 2001/18/EG zu machen und es sind dabei sämtliche von der Kommission in Verbindung mit der Umsetzung dieser Richtlinie veröffentlichten Leitfäden zu berücksichtigen.

Die Angaben umfassen:

— eine Einführung,

— eine Abschrift aller schriftlichen Zustimmungen für die absichtliche Freisetzung des/der GVO in die Umwelt zu Forschungs- und Entwicklungszwecken gemäß Teil B der Richtlinie 2001/18/EG,

— die gemäß den Anhängen II bis IV der Richtlinie 2001/18/EG erforderlichen Angaben einschließlich der angewandten Nachweis- und Bestimmungsmethoden und des GVO-Codes sowie alle weiteren Angaben über den GVO oder das Arzneimittel, die für die Beurteilung der Umweltverträglichkeit von Bedeutung sind,

— einen Bericht über die gemäß den Bestimmungen des Anhangs II der Richtlinie 2001/18/EG durchgeführte Umweltrisikobewertung auf der Grundlage der in den Anhängen III und IV derselben Richtlinie genannten Angaben,

— eine unter Berücksichtigung aller vorstehend genannten Informationen und der Umweltrisikobewertung erstellte Schlussfolgerung, in der eine zweckmäßige Strategie für das Risikomanagement vorgeschlagen wird, die einen Plan für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen umfasst und alle besonderen Angaben nennt, welche für den fraglichen GVO und das betreffende Arzneimittel in der Fachinformation, der Kennzeichnung und der Packungsbeilage erscheinen müssen,

— geeignete Maßnahmen zur Information der Öffentlichkeit.

[9] ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

Ferner müssen darin eine datierte Unterschrift des Verfassers, Angaben zu seinem Ausbildungsprofil und zu seiner Berufserfahrung sowie eine Erklärung darüber, welche Verbindung zwischen Verfasser und Antragsteller besteht, enthalten sein.

2. MODUL 2: ZUSAMMENFASSUNGEN

Zweck dieses Moduls ist es, die chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten, die nichtklinischen und klinischen Daten, die jeweils Gegenstand von Modul 3, 4 bzw. 5 des Antrages sind, zusammenzufassen und zudem die in Artikel 12 dieser Richtlinie beschriebenen Berichte/Übersichten vorzulegen.

Kritische Fragen sind aufzugreifen und zu analysieren. Es sind Zusammenfassungen des Sachverhalts, u. a. auch in Tabellenformat, vorzulegen. Diese Berichte müssen Querverweise auf die Tabellenformate oder die Angaben in der Hauptdokumentation enthalten, die in Modul 3 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation), Modul 4 (nichtklinische Dokumentation) und Modul 5 (klinische Dokumentation) vorliegt.

Die in Modul 2 enthaltenen Informationen sind entsprechend dem Format, Inhalt und Nummerierungssystem vorzulegen, die in Band 2 der Mitteilung an die Antragsteller ausgeführt wurden. In Bezug auf die Übersichten und Zusammenfassungen sind die hier aufgeführten wesentlichen Grundsätze und Anforderungen einzuhalten:

2.1. **Gesamtinhaltsverzeichnis**

Modul 2 muss ein Inhaltsverzeichnis der in den Modulen 2 bis 5 vorgelegten wissenschaftlichen Unterlagen enthalten.

2.2. **Einführung**

Es sind Angaben zur pharmakotherapeutischen Gruppe, Wirkungsweise und vorgeschlagenen klinischen Verwendung der Arzneimittel, für die der Zulassungsantrag gestellt wird, zu machen.

2.3. **Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität**

Eine Übersicht über die Informationen bezüglich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten ist in Form einer Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität vorzulegen.

Auf entscheidende kritische Parameter und Fragen hinsichtlich qualitätsbezogener Aspekte ist ebenso hinzuweisen wie auf die Begründung, falls von den einschlägigen Leitlinien abgewichen wurde. Dieses Dokument

deckt sich in Erfassungsbereich und Aufbau mit den entsprechenden ausführlichen Daten, die unter Modul 3 vorgelegt werden.

2.4. Nichtklinische Übersicht

Hier ist eine integrierte kritische Einschätzung der anhand von Tierversuchen oder In-vitro-Versuchen vorgenommenen nichtklinischen Bewertung des Arzneimittels erforderlich. Dies umfasst auch eine Erörterung und Begründung der Prüfstrategie und einer etwaigen Abweichung von den einschlägigen Leitlinien.

Außer bei biologischen Arzneimitteln gehört dazu auch die Beurteilung der Verunreinigungen und Abbauprodukte sowie ihrer möglichen pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen. Es ist ferner zu erörtern, welche Folgen etwaige Unterschiede in der Chiralität, in der chemischen Form und im Verunreinigungsprofil zwischen dem in den nichtklinischen Studien verwendeten Prüfpräparat und dem künftigen Handelspräparat haben.

Im Falle biologischer Arzneimittel ist die Vergleichbarkeit des in nichtklinischen und klinischen Studien verwendeten Materials mit dem künftigen Handelspräparat zu bewerten.

Für jeden neuartigen Hilfsstoff ist eine eigene Sicherheitsbewertung erforderlich.

Es ist zu bestimmen, welche Merkmale des Arzneimittels in den nichtklinischen Studien nachgewiesen wurden, und die Bedeutung der Erkenntnisse für die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei dessen beabsichtigter klinischer Verwendung beim Menschen sind zu erörtern.

2.5. Klinische Übersicht

Die klinische Übersicht soll eine kritische Analyse der in der klinischen Zusammenfassung und in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten bieten. Es ist der Ansatz für die klinische Entwicklung des Arzneimittels, einschließlich des kritischen Studiendesigns, der studienbezogenen Entscheidungen und der Studiendurchführung anzugeben.

Es ist ein kurzer Überblick über die klinischen Erkenntnisse, einschließlich wichtiger Einschränkungen sowie einer Nutzen-Risiko-Bewertung anhand der Ergebnisse der klinischen Studien, vorzulegen. Zudem ist zu interpretieren, inwiefern die Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die vorgeschlagene Dosis und die Zielindikationen untermauern, und zu bewerten, wie die Fachinformation und andere Vorgehensweisen es ermöglichen, den Nutzen zu optimieren und die Risiken zu kontrollieren.

Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die während der Entwicklung auftraten, sowie ungelöste Fragen sind zu erläutern.

2.6. Nichtklinische Zusammenfassung

Die Ergebnisse der pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Studien, die an Tieren oder in vitro durchgeführt wurden, sind als Zusammenfassungen des Sachverhalts in Text- und Tabellenform in folgender Reihenfolge vorzulegen:

— Einführung

— Pharmakologie: Zusammenfassung in Textform

— Pharmakologie: Zusammenfassung in Tabellenform

— Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Textform

— Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Tabellenform

— Toxikologie: Zusammenfassung in Textform

— Toxikologie: Zusammenfassung in Tabellenform

2.7. Klinische Zusammenfassung

Eine detaillierte, sachbezogene Zusammenfassung der in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten über das Arzneimittel ist vorzulegen. Dies umfasst auch die Ergebnisse aller biopharmazeutischen Studien, der klinischen Studien zur Pharmakologie und der klinischen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Es ist eine Übersichtsdarstellung der einzelnen Studien erforderlich.

Die zusammengefassten klinischen Informationen sind in folgender Reihenfolge vorzulegen:

— Zusammenfassung der Studien zur Biopharmazeutik und verwandter Analysemethoden

— Zusammenfassung der klinischen Studien zur Pharmakologie

— Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeitsstudien

— Zusammenfassung der klinischen Unbedenklichkeitsstudien

— Übersichtsdarstellungen der einzelnen Studien

3. MODUL 3: CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE INFORMATIONEN ZU ARZNEIMITTELN, DIE CHEMISCHE UND/ODER BIOLOGISCHE WIRKSTOFFE ENTHALTEN

3.1. **Format und Präsentation**

Modul 3 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

— Inhaltsverzeichnis

— Gesamtheit der Daten

— *Wirkstoff*

Allgemeine Angaben

— Nomenklatur

— Struktur

— Allgemeine Eigenschaften

Herstellung

— Hersteller

— Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

— Materialkontrollen

— Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

— Prozessvalidierung und/oder -bewertung

— Entwicklung des Herstellungsprozesses

Charakterisierung

— Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale

— Verunreinigungen

Kontrolle des Wirkstoffs

— Spezifikation

— Analytische Verfahren

— Validierung der analytischen Verfahren

— Chargenanalysen

— Begründung der Spezifikation

Referenzstandards oder -materialien

Behältnis und Verschlusssystem

Stabilität

— Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Stabilität

— Stabilitätsstudienprotokoll und Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung

— Stabilitätsdaten

— *Fertigarzneimittel*

Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels

Pharmazeutische Entwicklung

— Bestandteile des Arzneimittels

— Wirkstoff

— Hilfsstoffe

— Arzneimittel

— Entwicklung der Formulierung

— Zuschläge

— Physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften

— Entwicklung des Herstellungsprozesses

— Behältnis und Verschlusssystem

— Mikrobiologische Eigenschaften

— Kompatibilität

Herstellung

— Hersteller

— Chargenformel

— Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

— Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

— Prozessvalidierung und/oder -bewertung

Kontrolle der Hilfsstoffe

— Spezifikationen

— Analytische Verfahren

— Validierung der analytischen Verfahren

— Begründung der Spezifikationen

— Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft

— Neuartige Hilfsstoffe

Kontrolle des Fertigarzneimittels

— Spezifikation(en)

— Analytische Verfahren

— Validierung der analytischen Verfahren

— Chargenanalysen

— Charakterisierung der Verunreinigungen

— Begründung der Spezifikation(en)

Referenzstandards oder -materialien

Behältnis und Verschlusssystem

Haltbarkeit

— Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Haltbarkeit

— Stabilitätsstudienprotokoll und Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung

— Haltbarkeitsdaten

— *Anlagen*

— Räumlichkeiten und Ausstattung (nur bei biologischen Arzneimitteln)

— Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien

— Hilfsstoffe

— *Zusatzangaben innerhalb der Europäischen Gemeinschaft*

— Schema zur Prozessvalidierung für das Arzneimittel

— Medizinprodukt

— Eignungszertifikat(e)

— Arzneimittel, die Stoffe tierischer und/oder menschlicher Herkunft enthalten oder in deren Herstellungsprozess solche Stoffe verwendet werden (TSE-Verfahren)

— Literaturverweise

3.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

(1) Die vorzulegenden chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten müssen sowohl hinsichtlich des Wirkstoffs/der Wirkstoffe als auch hinsichtlich des Fertigarzneimittels alle einschlägigen Angaben zu folgenden Punkten enthalten: Entwicklung, Herstellungsprozess, kennzeichnende Merkmale und Eigenschaften, Verfahren und Anforderungen zur Qualitätskontrolle, Haltbarkeit sowie eine Beschreibung von Zusammensetzung und Verpackung des Fertigarzneimittels.

(2) Die vorzulegenden Informationen gliedern sich in zwei Hauptblöcke, wovon sich einer auf den/die Wirkstoff(e) und der andere auf das Fertigarzneimittel bezieht.

(3) Dieses Modul muss zusätzlich ausführliche Informationen zu den Ausgangs- und Rohstoffen, die während der Herstellungsschritte des

Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendet werden, und zu den Hilfsstoffen liefern, die in der Formulierung des Fertigarzneimittels verarbeitet werden.

(4) Alle Verfahren und Methoden, die bei der Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs und des Fertigarzneimittels eingesetzt werden, sind hinreichend ausführlich zu beschreiben, sodass sie sich auf Aufforderung der zuständigen Behörde in Kontrollprüfungen wiederholen lassen. Alle Prüfverfahren müssen dem zu dieser Zeit geltenden Stand der Technik entsprechen und validiert sein. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind anzugeben. Handelt es sich um Verfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.

(5) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Darreichungsformen. Bezüglich anderer Stoffe kann jeder Mitgliedstaat die Einhaltung seines eigenen nationalen Arzneibuchs verlangen.

Wenn jedoch ein im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode zubereitet wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die durch die Monografie dieses Arzneibuchs nicht abgedeckt sind, so muss auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Obergrenze angegeben werden; eine geeignete Prüfmethode ist zu beschreiben. Die zuständigen Behörden können von dem Zulassungsinhaber geeignete Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten. Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Zulassungsinhaber muss den für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikationen vorlegen.

Handelt es sich um Analyseverfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung in den jeweiligen Abschnitten durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.

(6) Falls sich eine Beschreibung der Ausgangs- und Rohstoffe, des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder des Hilfsstoffs/der Hilfsstoffe weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats findet, kann die Übereinstimmung mit einer Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden. In solchen Fällen hat der Antragsteller eine Abschrift der Monografie zusammen mit der Validierung der in der

Monografie enthaltenen Analyseverfahren und gegebenenfalls einer Übersetzung einzureichen.

(7) Sind der Wirkstoff und/oder ein Roh- und Ausgangsstoff oder ein Hilfsstoff Gegenstand einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs, so kann der Antragsteller beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) ein Eignungszertifikat beantragen, das im Falle der Erteilung in den betreffenden Abschnitt dieses Moduls aufgenommen wird. Derartige Bescheinigungen der Eignung der Monografie des Europäischen Arzneibuchs gelten als Ersatz für die maßgebenden Daten der entsprechenden Abschnitte, wie sie in diesem Modul beschrieben werden. Der Hersteller versichert dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln nicht geändert wurde.

(8) Bei einem klar definierten Wirkstoff trägt der Hersteller des Wirkstoffs oder der Antragsteller dafür Sorge, dass

i) eine eingehende Beschreibung des Herstellungsprozesses,

ii) die Qualitätskontrolle während der Herstellung und

iii) die Prozessvalidierung

als eigenes Dokument in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation (DMF) vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt wird.

In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Daten liefern, die gegebenenfalls erforderlich sind, damit dieser die Verantwortung für das Arzneimittel übernehmen kann. Der Hersteller muss dem Antragsteller schriftlich bestätigen, dass er eine Einheitlichkeit der einzelnen Chargen gewährleistet und den Herstellungsprozess oder die Spezifikationen nicht verändert, ohne den Antragsteller darüber in Kenntnis zu setzen. Die einschlägigen Angaben und Unterlagen für den Antrag auf eine derartige Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen; sie sind auch dem Antragsteller vorzulegen, wenn sie den öffentlichen Teil der Wirkstoff-Stammdokumentation betreffen.

(9) Zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs sind folgende speziellen Maßnahmen zu treffen (von Wiederkäuern stammende Materialien): Für jede Stufe des Herstellungsprozesses muss der Antragsteller nachweisen, dass die

verwendeten Materialien mit den von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel im Einklang stehen. Der Nachweis der Übereinstimmung mit diesen Leitlinien kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, das vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) ausgestellt wurde, oder indem die wissenschaftlichen Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

(10) In Bezug auf Fremd-Agenzien sind die Informationen zur Bewertung des Risikos einer möglichen Kontaminierung mit Fremd-Agenzien viraler und nicht-viraler Art sowohl entsprechend den einschlägigen Leitlinien als auch entsprechend der einschlägigen allgemeinen Monografie und dem allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs vorzulegen.

(11) Sämtliche speziellen Geräte und Anlagen, die auf irgendeiner Stufe des Herstellungsprozesses verwendet werden, sowie die Kontrollvorgänge im Zusammenhang mit dem Arzneimittel sind angemessen ausführlich zu beschreiben.

(12) Fällt ein Produkt gemäß Artikel 1 Absatz 8 Unterabsatz 2 oder Absatz 9 Unterabsatz 2 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates([10]) in den Geltungsbereich dieser Richtlinie, enthält der Zulassungsantrag, sofern verfügbar, die Ergebnisse der Bewertung der Konformität des Medizinprodukt-Teils mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der genannten Verordnung, die in der EU-Konformitätserklärung des Herstellers oder in der von einer Benannten Stelle ausgestellten einschlägigen Bescheinigung, die es dem Hersteller erlaubt, das Medizinprodukt mit der CE-Kennzeichnung zu versehen, enthalten sind.

Enthält der Antrag die Ergebnisse der in Unterabsatz 1 genannten Konformitätsbewertung nicht und müsste gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 an der Konformitätsbewertung des Medizinprodukts für sich allein genommen eine Benannte Stelle mitwirken, verlangt die Behörde vom Antragsteller eine Stellungnahme zur Konformität des Medizinprodukt-Teils mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I der genannten Verordnung, die von einer Benannten Stelle ausgestellt ist, die gemäß der genannten Verordnung für die betreffende Art von Medizinprodukt benannt wurde.

[10] Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1).

3.2.1 *Wirkstoff(e)*

3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe

a) Es sind Informationen zur Nomenklatur des Wirkstoffs anzugeben, einschließlich des empfohlenen Internationalen Freinamens (INN), gegebenenfalls der Bezeichnung im Europäischen Arzneibuch und der chemischen Bezeichnung(en).

Es sind ferner die Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie, die Summenformel und die relative Molekularmasse anzugeben. Bei biotechnologischen Arzneimitteln sind gegebenenfalls die schematische Aminosäurensequenz und das relative Molekulargewicht anzugeben.

Eine Liste der physikalisch-chemischen und übrigen relevanten Eigenschaften des Wirkstoffs, einschließlich der biologischen Wirksamkeit bei biologischen Arzneimitteln, ist vorzulegen.

b) Für die Zwecke dieses Anhangs bedeutet Ausgangsstoff jedes Material, aus dem der Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird.

Bei biologischen Arzneimitteln ist unter einem Ausgangsstoff jeder Stoff biologischen Ursprungs, wie Mikroorganismen, Organe und Gewebe sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) menschlichen oder tierischen Ursprungs und biotechnologische Zellgebilde (Zellsubstrate, rekombinant oder nicht, einschließlich Primärzellen), zu verstehen.

Ein biologisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff ein biologischer Stoff ist. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich sind. Biologische Arzneimittel umfassen immunologische Arzneimittel, aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel entsprechend den Definitionen in Artikel 1 Absatz 4 bzw. 10, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, und die in Teil IV dieses Anhangs definierten Arzneimittel für neuartige Therapien.

Alle anderen zur Herstellung oder Extraktion des Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendeten Stoffe, aus denen dieser Wirkstoff jedoch nicht unmittelbar gewonnen wird, wie z. B. Reagenzien, Kulturnährböden, fetales Kälberserum, Additive und Puffer, die bei der Chromatografie zum Einsatz kommen, usw. werden als Rohstoffe bezeichnet.

3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

a) Mit seiner Beschreibung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs geht der Antragsteller gleichzeitig eine Verpflichtung über die entsprechende Herstellung des Wirkstoffs ein. Um den Herstellungsprozess und die damit einhergehenden Kontrollen angemessen zu beschreiben, sind zweckdienliche Angaben, wie sie in den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien festgelegt sind, vorzulegen.

b) Alle zur Herstellung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Auch die Rohstoffe sind in einer Liste anzugeben und ihre Qualität und Kontrolle ist zu dokumentieren.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

c) Bei biologischen Arzneimitteln gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

Die Herkunft und der Werdegang der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller nachweisen, dass der Wirkstoff den von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel entspricht.

Beim Einsatz von Zellbänken ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl und darüber hinaus unverändert geblieben sind.

Saatgut, Zellbänke, Serum- oder Plasmapools und andere Materialien biologischen Ursprungs sowie nach Möglichkeit auch die Materialien, aus denen sie gewonnen wurden, sind auf Fremd-Agenzien zu prüfen.

Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist zu validieren.

Die Produktion von Impfstoffen muss wann immer möglich auf einem Saatgut-System und auf bestehenden Zellbanken beruhen. Bei bakteriellen und viralen Impfstoffen sind die Eigenschaften des Erregers am Saatgut nachzuweisen. Zusätzlich ist bei Lebendimpfstoffen die Stabilität der Attenuierung am Saatgut nachzuweisen; erweist sich dieser Nachweis als unzureichend, ist die Attenuierung auch in der Produktionsphase nachzuweisen.

Bei aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln sind die Herkunft sowie die Kriterien und Verfahren für Gewinnung, Transport und Lagerung ihrer Ausgangsstoffe entsprechend den Vorschriften von Teil III dieses Anhangs zu beschreiben und zu dokumentieren.

Es sind auch die Einrichtungen und Anlagen zur Herstellung zu beschreiben.

d) Die in jeder wichtigen Phase durchgeführten Prüfungen und ihre Akzeptanzkriterien, die Informationen über die Qualität und Kontrolle der Zwischenprodukte sowie die Prozessvalidierung und/oder die Evaluierungsstudien sind anzugeben.

e) Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist in dem Abschnitt über die Bewertung der viralen Unbedenklichkeit zu validieren.

f) Eine Beschreibung und Erörterung aller wichtigen Veränderungen, die während der Entwicklung an dem Herstellungsprozess und/oder dem Herstellungsstandort des Wirkstoffs vorgenommen wurden, ist vorzulegen.

3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

Dazu sind die Daten bereitzustellen, aus denen die Struktur und weitere Merkmale des Wirkstoffs/der Wirkstoffe erkennbar werden.

Anhand eines physikalisch-chemischen und/oder immunologisch-chemischen und/oder biologischen Verfahrens ist eine Bestätigung der Wirkstoffstruktur vorzulegen und es sind Informationen zu Verunreinigungen anzugeben.

3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen für die Routinekontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe zu machen, die Auswahl dieser Spezifikationen ist zu begründen und die Analyseverfahren und ihre Validierung sind anzugeben.

Es sind die Ergebnisse von Kontrollen vorzulegen, die an im Laufe der Entwicklung hergestellten Einzelchargen vorgenommen wurden.

3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien

Referenzzubereitungen und -standards sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben. Wenn zutreffend, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden.

3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs

Es ist eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme) und ihrer Spezifikationen vorzulegen.

3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

a) Es ist zusammenzufassen, welche Studien durchgeführt wurden, welche Protokolle verwendet wurden und welche Ergebnisse aus den Studien gewonnen wurden.

b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, einschließlich der Angaben zu den analytischen Verfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und der Validierung dieser Verfahren, sind in geeigneter Form vorzulegen.

c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

3.2.2 *Fertigarzneimittel*

3.2.2.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Es ist eine Beschreibung des Fertigarzneimittels und seiner Zusammensetzung vorzulegen. Die Angaben umfassen auch die Beschreibung der

Darreichungsform und Zusammensetzung, einschließlich aller Bestandteile des Fertigarzneimittels, ihrer Menge je Einheit und der Funktion der Bestandteile:

— des Wirkstoffs/der Wirkstoffe,

— die Bestandteile der Hilfsstoffe, unabhängig von ihrer Art oder der verwendeten Menge, einschließlich der Farb- und Konservierungsmittel, Adjuvantien, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Geschmacks- und Aromastoffe usw.,

— der äußeren Beschichtung des Arzneimittels (Kapseln, Gelatinekapseln, Suppositorien, Dragees, Filmtabletten, usw.), die dazu bestimmt sind, vom Patienten eingenommen oder ihm auf andere Weise verabreicht zu werden.

— Diese Angaben sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art des Behältnisses zu ergänzen, sowie gegebenenfalls über die Art seines Verschlusses; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Arzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die gemeinsam mit dem Arzneimittel abgegeben werden.

Als „allgemein gebräuchliche Bezeichnungen“, die bei der Beschreibung der Arzneimittelbestandteile zu verwenden sind, gelten, ungeachtet der Anwendbarkeit der übrigen Bestimmungen von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c:

— bei Stoffen, die im Europäischen Arzneibuch oder, falls in diesem nicht vorhanden, im nationalen Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführt sind, der Haupttitel der jeweiligen Monografie, mit Verweis auf das betreffende Arzneibuch,

— bei anderen Stoffen der internationale Freiname (INN), der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen wird, oder, falls nicht vorhanden, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung. Gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten,

— bei Farbstoffen die Bezeichnung durch den „E“-Code, der ihnen durch die Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen([11]),

[11] ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18.

und/oder durch die Richtlinie 94/36/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Juni 1994 über Farbstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen([12]), zugewiesen wurde.

Zur Angabe der „quantitativen Zusammensetzung“ des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) im Fertigarzneimittel ist es je nach vorliegender Darreichungsform erforderlich, die Menge jedes Wirkstoffs oder die Anzahl der Einheiten der biologischen Wirksamkeit entweder pro Dosierungseinheit oder pro Masse- bzw. Volumeneinheit zu nennen.

Wirkstoffe, die in Form von Mischungen oder Derivaten vorliegen, werden quantitativ durch ihre Gesamtmasse und – sofern erforderlich oder relevant – durch die Masse des aktiven Bestandteils im Molekül angegeben.

Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Zulassungsantrag gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

Bei Stoffen, für die keine molekulare Bestimmung möglich ist, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit anzugeben. Sofern die Weltgesundheitsorganisation eine internationale Einheit der biologischen Wirksamkeit festgelegt hat, ist diese zu verwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit gegebenenfalls unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

3.2.2.2. P h a r m a z e u t i s c h e E n t w i c k l u n g

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den Angaben zu den Entwicklungsstudien, die durchgeführt wurden, um nachzuweisen, dass die Darreichungsform, die Formulierung, der Herstellungsprozess, das Verschlusssystem für das Behältnis, die mikrobiologischen Eigenschaften und die Verwendungshinweise für den Verwendungszweck geeignet sind, der im Zulassungsantrag angegeben wurde.

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Studien handelt es sich nicht um die den Spezifikationen entsprechend durchgeführten routinemäßigen Kontrollprüfungen. Es sind jene entscheidenden Parameter der kennzeichnenden Formulierungs- und Prozessmerkmale anzugeben und zu

[12] ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13.

beschreiben, die sich auf die Reproduzierbarkeit der Chargen, die Wirkungen und die Qualität des Arzneimittels auswirken können. Bei Angabe zusätzlicher Hilfsdaten ist gegebenenfalls auf die einschlägigen Kapitel von Modul 4 (Berichte über die nichtklinischen Studien) und von Modul 5 (Berichte über die klinischen Studien) des Antrages zu verweisen.

a) Die Verträglichkeit des Wirkstoffs mit den Hilfsstoffen sowie die physikalisch-chemischen Schlüsseleigenschaften des Wirkstoffs, die sich auf die Wirkung des Fertigarzneimittels oder die gegenseitige Verträglichkeit verschiedener Wirkstoffe im Falle von Kombinationsprodukten auswirken, ist zu dokumentieren.

b) Die Auswahl der Hilfsstoffe ist insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration zu dokumentieren.

c) Eine Beschreibung der Entwicklung des Fertigarzneimittels ist unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Art der Anwendung vorzulegen.

d) Etwaige Zuschläge in der/den Formulierung(en) sind zu begründen.

e) Soweit die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften betroffen sind, ist auf jeden für die Wirkung des Fertigarzneimittels relevanten Parameter einzugehen und dieses zu dokumentieren.

f) Die Wahl und Optimierung des Herstellungsprozesses sowie die Unterschiede zwischen dem Herstellungsprozess (den Herstellungsprozessen) zur Erzeugung pivotaler klinischer Chargen und dem Herstellungsprozess, der zur Erzeugung des vorgeschlagenen Fertigarzneimittels verwendet wird, sind anzugeben.

g) Die Eignung des Behältnisses und seines Verschlusssystems für Lagerung, Transport und Verwendung des Fertigarzneimittels ist zu dokumentieren. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem Arzneimittel und dem Behältnis ist gegebenenfalls zu berücksichtigen.

h) In Bezug auf nicht-sterile und sterile Produkte müssen die mikrobiologischen Eigenschaften der Dosierungsform dem Europäischen Arzneibuch entsprechen und sind entsprechend dessen Bestimmungen zu dokumentieren.

i) Um geeignete unterstützende Informationen für die Beschriftung bereitzustellen, ist die Verträglichkeit des Fertigarzneimittels mit dem/den Lösungsmittel(n) für die Rekonstitution bzw. mit den Dosierungsvorrichtungen zu dokumentieren.

3.2.2.3. H e r s t e l l u n g s p r o z e s s d e s F e r t i g a r z n e i m i t t e l s

a) Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe d beizufügen ist, ist so abzufassen, dass sie einen geeigneten Überblick über die Art der verwendeten Abläufe gestattet.

Zu diesem Zweck umfasst sie mindestens:

— die Nennung der einzelnen Herstellungsschritte einschließlich der Prozesskontrollen und der Akzeptanzkriterien, sodass bewertet werden kann, ob die bei der Herstellung der Darreichungsform eingesetzten Prozesse eventuell eine nachteilige Veränderung der Bestandteile bewirkt haben,

— bei kontinuierlicher Herstellung die ausführliche Angabe aller Vorkehrungen, die getroffen wurden, um die Homogenität des Fertigarzneimittels zu gewährleisten,

— die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses, falls ein nicht der Norm entsprechendes Herstellungsverfahren eingesetzt wird oder dies für das Arzneimittel besondere Relevanz hat,

— bei sterilen Erzeugnissen ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb,

— eine ausführliche Angabe der Chargenzusammensetzung.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

b) Es sind zudem Angaben über die Prüfungen zur Produktkontrolle zu machen, die auf einer Zwischenstufe des Herstellungsprozesses durchgeführt werden, um die Einheitlichkeit des Herstellungsprozesses zu gewährleisten.

Diese Prüfungen sind von grundlegender Bedeutung für die Überprüfung der Übereinstimmung des Arzneimittels mit der Formulierung, falls ein Antragsteller zur Prüfung des Fertigarzneimittels ausnahmsweise ein Analyseverfahren vorschlägt, das nicht für alle Wirkstoffe (oder alle

Bestandteile des Hilfsstoffs, die den gleichen Anforderungen unterliegen wie die Wirkstoffe) einen Assay umfasst.

Dies gilt auch, falls die Qualitätskontrolle des Fertigarzneimittels durch prozessbegleitende Kontrollprüfungen erfolgt, und zwar insbesondere dann, wenn das Arzneimittel im Wesentlichen durch sein Herstellungsverfahren definiert ist.

c) Eine Beschreibung und Dokumentierung der Validierungsstudien für wichtige Verfahrensschritte oder Gehaltsbestimmungen, die im Herstellungsprozess eingesetzt werden, sowie deren Ergebnisse sind vorzulegen.

3.2.2.4. K o n t r o l l e d e r H i l f s s t o f f e

a) Alle zur Herstellung des Hilfsstoffs (der Hilfsstoffe) benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen genügen, die in den Richtlinien 78/25/EWG und/oder 94/36/EG festgelegt sind. Zusätzlich müssen diese Stoffe den Reinheitskriterien der Richtlinie 95/45/EG in ihrer geänderten Fassung entsprechen.

b) Für jeden Hilfsstoff sind seine Spezifikationen und ihre Begründung genau auszuführen. Die Analyseverfahren sind zu beschreiben und ordnungsgemäß zu validieren.

c) Besonderes Augenmerk ist auf die Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft zu richten.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller auch für die Hilfsstoffe nachweisen, dass das Arzneimittel unter Beachtung der von der Kommission im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlichten und aktualisierten Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel hergestellt wird.

Der Nachweis der Übereinstimmung mit den o. g. Hinweisen kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der

einschlägigen Monografie über übertragbare spongiforme Enzephalopathien des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, oder indem wissenschaftliche Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

d) Neuartige Hilfsstoffe:

Falls ein Hilfsstoff (Hilfsstoffe) erstmalig in einem Arzneimittel eingesetzt wird (werden) oder dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei entsprechend dem vorstehend beschriebenen Wirkstoffformat Querverweise sowohl auf die nichtklinischen als auch auf die klinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind.

Es ist ein Dokument mit ausführlichen chemischen, pharmazeutischen und biologischen Informationen vorzulegen. Die Präsentation dieser Daten erfolgt in der gleichen Reihenfolge, wie dies im Kapitel über Wirkstoffe unter Modul 3 der Fall ist.

Die Informationen über einen neuartigen Hilfsstoff (neuartige Hilfsstoffe) können als eigenständiges Dokument in der vorstehend beschriebenen Form vorgelegt werden. Sind Antragsteller und Hersteller des neuartigen Hilfsstoffs nicht identisch, ist dieses Dokument dem Antragsteller zur Vorlage bei der zuständigen Behörde bereitzustellen.

Zusatzangaben zu den Toxizitätsstudien mit dem neuartigen Hilfsstoff sind unter Modul 4 des Antrags zu machen.

Die klinischen Studien sind unter Modul 5 vorzulegen.

3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels

Bei der Kontrolle des Fertigarzneimittels ist unter der Charge eines Fertigarzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform zu verstehen, die aus der gleichen Ausgangsmenge von Material entstehen und der gleichen Abfolge von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsabläufen unterzogen werden, bzw. im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses die Gesamtheit aller Einheiten, die in einem bestimmten Zeitraum hergestellt werden.

Sofern keine ausreichende Begründung dafür vorliegt, darf die höchste zulässige Abweichung des Wirkstoffgehalts in dem Fertigarzneimittel zum Herstellungszeitpunkt ± 5 % nicht überschreiten.

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen (Freigabe und Haltbarkeitsdauer), zur Begründung ihrer Wahl, zu den Analyseverfahren und ihrer Validierung zu machen.

3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien

Zubereitungen und Standards, die bei der Prüfung des Fertigarzneimittels als Referenz dienen, sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben, sofern dies nicht bereits in dem Abschnitt über den Wirkstoff geschehen ist.

3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels

Eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme), einschließlich der Angabe aller Bestandteile des Primärpackmittels und ihrer Spezifikationen, ist vorzulegen. Die Spezifikationen müssen auch eine Beschreibung und Identifikation umfassen. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Verfahren (samt Validierung) sind gegebenenfalls auch zu berücksichtigen.

Bei Materialien der äußeren Verpackung, die keine Funktion erfüllen, braucht lediglich eine Kurzbeschreibung gegeben zu werden. Bei Materialien der äußeren Verpackung mit Funktion sind zusätzliche Informationen anzugeben.

3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels

a) Es ist zusammenzufassen, welche Art von Studien durchgeführt, welche Protokolle verwendet und welche Ergebnisse erzielt wurden.

b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, darunter auch Informationen zu den Analyseverfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und die Validierung dieser Verfahren sind in geeigneter Form vorzulegen; im Fall von Impfstoffen sind gegebenenfalls Informationen über die kumulative Haltbarkeit vorzulegen.

c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

4. MODUL 4: NICHTKLINISCHE BERICHTE

4.1. **Format und Präsentation**

Modul 4 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

— Inhaltsverzeichnis

— Studienberichte

— *Pharmakologie*

— Primäre Pharmakodynamik

— Sekundäre Pharmakodynamik

— Pharmakologie zur Unbedenklichkeit

— pharmakokinetische Wechselwirkungen

— *Pharmakokinetik*

— Analyseverfahren und Validierungsberichte

— Resorption

— Verteilung

— Metabolismus

— Ausscheidung

— Pharmakokinetische Wechselwirkungen (nichtklinisch)

— Sonstige pharmakokinetische Studien

— *Toxikologie*

— Toxizität bei einmaliger Verabreichung

— Toxizität bei wiederholter Verabreichung

— Gentoxizität

— In-vitro

— In vivo (einschließlich zusätzlicher toxikokinetischer Bewertungen)

— Kanzerogenität

— Langzeitstudien

— Kurzzeitstudien oder Studien mittlerer Dauer

— Sonstige Studien

— Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

— Fertilität und embryonale Frühentwicklung

— Embryonale/fötale Entwicklung

— Prä- und postnatale Entwicklung

— Studien, in denen die Nachkommen (Jungtiere) Dosen erhalten und/oder weitere Bewertungen an ihnen durchgeführt werden

— Lokale Verträglichkeit

— *Sonstige Toxizitätsstudien*

— Antigenität

— Immunotoxizität

— Mechanistische Studien

— Abhängigkeit

— Metaboliten

— Verunreinigungen

— Sonstiges

— Literaturverweise

4.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelelemente zu richten:

(1) Die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen müssen Aufschluss über Folgendes geben:

a) das Toxizitätspotenzial des Arzneimittels und etwaige gefährliche oder unerwünschte toxische Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Menschen auftreten können. Diese müssen im Verhältnis zur betreffenden Erkrankung bewertet werden;

b) die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zur vorgeschlagenen Anwendung beim Menschen. Alle Ergebnisse müssen verlässlich und allgemeingültig sein. Sofern angebracht, sind mathematische und statistische Verfahren bei der Versuchsplanung und der Auswertung der Ergebnisse einzusetzen.

Außerdem müssen die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten und das toxikologische Potenzial des Arzneimittels informiert werden.

(2) Bei biologischen Arzneimitteln, wie immunologischen Arzneimitteln und aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln, müssen die Anforderungen dieses Moduls möglicherweise an das jeweilige Arzneimittel angepasst werden. Deshalb ist das durchgeführte Prüfprogramm vom Antragsteller zu begründen.

Bei der Festlegung des Prüfprogramms sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Alle Prüfungen, die eine wiederholte Verabreichung des Arzneimittels erfordern, sind so zu konzipieren, dass dabei die mögliche Induktion von Antikörpern bzw. deren Interferenz berücksichtigt wird.

Eine Untersuchung der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, der embryonalen/fetalen und perinatalen Toxizität, des mutagenen und des karzinogenen Potenzials ist in Betracht zu ziehen. Wird für andere Bestandteile als der Wirkstoff (die Wirkstoffe) eine derartige Wirkung

vermutet, kann es ausreichen, anstelle der Studie die Vermeidung oder Entfernung dieser Stoffe sicherzustellen.

(3) Wird ein Hilfsstoff im Arzneimittelbereich erstmalig eingesetzt, ist seine Toxikologie und Pharmakokinetik zu untersuchen.

(4) Besteht die Möglichkeit eines signifikanten Abbaus des Arzneimittels während seiner Lagerung, ist die Toxikologie seiner Abbauprodukte zu berücksichtigen.

4.2.1. *Pharmakologie*

Studien zur Pharmakologie müssen sich an zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen orientieren.

— Erstens sind die für die in Bezug auf die vorgeschlagene therapeutische Verwendung maßgebenden Wirkungen angemessen zu untersuchen und zu beschreiben. Dafür sind, wenn möglich, anerkannte und validierte In-vivo- und In-vitro-Assays zu verwenden. Neuartige Versuchstechniken sind so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind. Die Ergebnisse sind anhand quantitativer Angaben auszudrücken, beispielsweise unter Verwendung von Dosis/Wirkungskurven, Zeit/Wirkungskurven usw. Wann immer möglich, muss ein Vergleich mit den entsprechenden Testergebnissen für einen oder mehrere Stoffe(n) mit ähnlicher therapeutischer Wirkung erfolgen.

— Zweitens muss der Antragsteller mögliche unerwünschte pharmakodynamische Wirkungen des Stoffes auf physiologische Funktionen untersuchen. Solche Untersuchungen sind bei Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich und darüber durchzuführen. Sofern es sich bei den Versuchstechniken nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und der Versuchsleiter muss ihre Validität nachweisen. Jeder Verdacht auf veränderte Reaktionen nach wiederholter Verabreichung des Stoffes ist zu untersuchen.

Für die pharmakodynamische Wechselwirkung des Arzneimittels können Prüfungen mit Wirkstoffkombinationen entweder aufgrund von pharmakologischen Grundannahmen oder von Angaben der therapeutischen Wirkung durchgeführt werden. Im ersten Fall muss die pharmakodynamische Studie jene Wechselwirkungen nachweisen, die den Wert der Kombination in der therapeutischen Anwendung ausmachen. Im zweiten Fall wird die wissenschaftliche Begründung für die Kombination durch therapeutische Versuche angestrebt; dabei muss die Untersuchung ermitteln, ob die von der Kombination erhofften Wirkungen an Tieren nachzuweisen sind, und es ist zumindest zu untersuchen, in welchem Umfang etwaige Nebenwirkungen auftreten.

4.2.2. *Pharmakokinetik*

Unter Pharmakokinetik versteht man die Untersuchung des Schicksals des Wirkstoffs und seiner Metaboliten innerhalb des Organismus; dazu gehört auch die Untersuchung der Resorption, Verteilung, Metabolisierung (Biotransformation) und Ausscheidung dieser Stoffe.

Die Untersuchung dieser verschiedenen Phasen kann hauptsächlich durch physikalische, chemische oder eventuell biologische Methoden und durch Beobachtung der effektiven pharmakodynamischen Aktivität des Stoffes selbst erfolgen.

Informationen über die Verteilung und Ausscheidung sind immer dann erforderlich, wenn solche Daten für die Festlegung der Dosierung beim Menschen unerlässlich sind, aber auch bei chemotherapeutischen Stoffen (Antibiotika usw.) und bei Stoffen, deren Anwendung von ihren nicht-pharmakodynamischen Wirkungen abhängt (z. B. zahlreiche Diagnostika usw.).

Es können auch In-vitro-Studien durchgeführt werden, die den Vorteil bieten, dass menschliches Material zum Vergleich mit tierischem Material verwendet wird (z. B. Proteinbindung, Stoffwechsel, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln).

Pharmakokinetische Untersuchungen sind für alle pharmakologisch wirksamen Stoffe erforderlich. Handelt es sich um neue Kombinationen bekannter Stoffe, die den Vorschriften dieser Richtlinie entsprechend geprüft wurden, sind pharmakokinetische Studien nicht zwingend erforderlich, sofern die Toxizitätstests und die therapeutischen Versuche dies rechtfertigen.

Das pharmakokinetische Prüfprogramm ist so zu konzipieren, dass es den Vergleich und die Extrapolierung zwischen Tier und Mensch gestattet.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Unter einer Prüfung der Einzeldosistoxizität versteht man eine qualitative und quantitative Studie der toxischen Reaktionen, die durch eine einzelne Verabreichung des Wirkstoffs oder von Inhaltsstoffen des Arzneimittels in den Anteilen und dem physikalisch-chemischen Zustand, in dem sie im Erzeugnis tatsächlich vorliegen, entstehen können.

Die Prüfung der Einzeldosistoxizität ist entsprechend den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien vorzunehmen.

b) Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung

Die Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung soll Aufschluss über alle physiologischen und/oder anatomisch-pathologischen Veränderungen geben, die durch die wiederholte Verabreichung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination, die zu prüfen sind, verursacht werden, und sie soll zeigen, wie sie mit der Dosierung zusammenhängen.

Es ist im Allgemeinen wünschenswert, dass zwei Prüfungen durchgeführt werden: eine Kurzzeitprüfung (zwei bis vier Wochen lang) und eine Langzeitprüfung. Für die Dauer der Langzeitprüfung sind die klinischen Anwendungsbedingungen maßgeblich. Ihr Ziel ist es, eventuelle Nebenwirkungen zu beschreiben, auf die in den klinischen Studien besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Die Dauer ist in den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien festgelegt.

c) Genotoxizität

Das Ziel der Untersuchungen des mutagenen und clastogenen Potenzials ist der Nachweis von Veränderungen, die der Stoff im Erbgut eines Individuums oder einer Zelle verursachen kann. Mutagene Stoffe können eine Gefahr für die Gesundheit darstellen, weil die Exposition gegenüber einem Mutagen das Risiko, eine Keimzellmutation auszulösen, die zu einer Erbkrankheit führen kann, und das Risiko somatischer Mutationen einschließlich solcher, die zu Krebserkrankungen führen, in sich trägt. Diese Untersuchungen sind für jeden neuen Wirkstoff verbindlich.

d) Karzinogenität

Versuche zu den karzinogenen Wirkungen werden gewöhnlich gefordert:

1. Diese Studien sind für jedes Arzneimittel vorzunehmen, bei dem davon auszugehen ist, dass es über einen längeren Zeitraum hinweg entweder kontinuierlich oder wiederholt mit Unterbrechungen an einem Patienten zur klinischen Anwendung kommt.

2. Diese Studien sind für einige Arzneimittel empfohlen, falls Anlass zur Besorgnis wegen ihres karzinogenen Potenzials besteht, z. B. aufgrund von Arzneimitteln der gleichen Klasse oder mit ähnlicher Struktur oder

aufgrund von Belegen aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung.

3. Studien mit eindeutig genotoxischen Verbindungen sind nicht erforderlich, da bei ihnen davon ausgegangen wird, dass es sich um über Artengrenzen hinweg wirkende Karzinogene handelt, die eine Gefahr für den Menschen bedeuten. Ist ein derartiges Arzneimittel für eine längere Verabreichung am Menschen bestimmt, so kann eine Langzeitstudie erforderlich sein, um frühe tumorerzeugende Wirkungen zu erkennen.

e) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es sind geeignete Versuche zur Untersuchung einer möglichen Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen sowie von Schäden für die Nachkommen durchzuführen.

Diese Versuche umfassen Studien über die Wirkung auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen, Studien über die toxischen und teratogenen Wirkungen auf allen Entwicklungsstufen von der Empfängnis bis zur Geschlechtsreife sowie über latente Wirkungen, wenn das zu untersuchende Arzneimittel an weiblichen Tieren während der Trächtigkeit verabreicht wurde.

Ein Unterlassen dieser Versuche ist angemessen zu begründen.

Je nach vorgesehener Anwendung des Arzneimittels können zusätzliche Studien über die Entwicklung bei Verabreichung des Arzneimittels an die Nachkommenschaft gerechtfertigt sein.

Studien der Embryo-/Fetotoxizität sind in der Regel an zwei Säugetierarten durchzuführen, wobei eine davon keine Nagetierart sein darf. Peri- und postnatale Studien sind an mindestens einer Tierart durchzuführen. Ist von einer bestimmten Art bekannt, dass ihr Stoffwechsel bei einem Arzneimittel dem des Menschen ähnelt, so ist es wünschenswert, dass diese Art einbezogen wird. Ferner ist es wünschenswert, dass eine der Arten mit jener übereinstimmt, an der die Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung durchgeführt wurden.

Bei der Festlegung des Studiendesigns ist der wissenschaftliche Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

f) Lokale Verträglichkeit

Ziel von Studien über die lokale Verträglichkeit ist es festzustellen, ob Arzneimittel (sowohl ihre Wirkstoffe als auch ihre Hilfsstoffe) an jenen Körperstellen vertragen werden, mit denen sie aufgrund ihrer Verabreichung bei der klinischen Anwendung in Berührung kommen können. Die Versuchsstrategie sollte es erlauben, etwaige mechanische Wirkungen der Verabreichung oder rein physikalisch-chemische Folgen des Arzneimittels von toxikologischen oder pharmakodynamischen Wirkungen zu unterscheiden.

Die Versuche zur lokalen Verträglichkeit sind mit dem Präparat durchzuführen, das für die Anwendung am Menschen entwickelt wird, wobei das Vehikel und/oder die Hilfsstoffe bei der Behandlung der Kontrollgruppe(n) zu verwenden sind. Falls erforderlich, umfasst dies auch positive Kontrollen/Referenzstoffe.

Die Konzeption der Versuche zur lokalen Verträglichkeit (Auswahl der Arten, Dauer, Verabreichungshäufigkeit und -weg, Dosierung) richtet sich nach dem zu untersuchenden Problem und den vorgeschlagenen Verabreichungsbedingungen für die klinische Anwendung. Es ist gegebenenfalls eine Bewertung der Reversibilität lokaler Schädigungen vorzunehmen.

Tierversuche können durch validierte In-vitro-Tests ersetzt werden, sofern die Testergebnisse hinsichtlich ihrer Qualität und Verwendbarkeit für die Sicherheitsbewertung vergleichbar sind.

Bei chemischen Stoffen, die (z. B. dermal, rektal, vaginal) auf die Haut aufgebracht werden, ist das sensibilisierende Potenzial zumindest anhand eines der derzeit verfügbaren Testsysteme (Meerschweinchentest oder lokaler Lymphknotentest) zu bewerten.

5. MODUL 5: BERICHTE ÜBER KLINISCHE STUDIEN

5.1. Format und Präsentation

Modul 5 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

— Inhaltsangabe der Berichte über klinische Studien

— Aufstellung aller klinischen Studien in Tabellenform

— Berichte über klinische Studien

— *Berichte über biopharmazeutische Studien*

— Berichte über Bioverfügbarkeitsstudien

— Berichte über vergleichende Studien zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

— Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien

— Berichte über bioanalytische und analytische Verfahren

— *Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial*

— Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung

— Berichte über Studien zur hepatischen Metabolisierung und zu Wechselwirkungen

— Berichte über Studien unter Einsatz sonstiger menschlicher Biomaterialien

— *Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen*

— Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden

— Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei Patienten

— Berichte über Studien zum Einfluss innerer Faktoren auf die Pharmakokinetik

— Berichte über Studien zum Einfluss äußerer Faktoren auf die Pharmakokinetik

— Berichte über populationsbezogene Studien zur Pharmakokinetik

— *Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen*

— Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei gesunden Probanden

— Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Patienten

— *Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit*

— Berichte über kontrollierte klinische Studien zur vorgesehenen Indikation

— Berichte über unkontrollierte klinische Studien

— Berichte über die Analyse der Daten aus mehr als einer Studie einschließlich förmliche integrierte Analysen, Meta-Analysen und Bridging-Analysen

— Berichte über weitere Studien

— *Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen*

— Literaturverweise

5.2. **Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen**

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelelemente zu richten:

a) Die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i und Artikel 10 Absatz 1 bereitzustellenden klinischen Angaben müssen es erlauben, zu einer hinreichend begründeten und wissenschaftlich fundierten Aussage darüber zu gelangen, ob das Arzneimittel die Kriterien zur Erteilung einer Zulassung erfüllt. Aus diesem Grunde müssen die Ergebnisse aller ärztlichen und klinischen Prüfungen, und zwar sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse, vorgelegt werden.

b) Im Vorfeld von klinischen Prüfungen müssen stets geeignete pharmakologische und toxikologische Tests stattfinden, die entsprechend den Anforderungen von Modul 4 dieses Anhangs an Tieren durchzuführen sind. Der Prüfer muss sich mit den Schlussfolgerungen der pharmakologischen und toxikologischen Studien vertraut machen, daher muss ihm der Antragsteller zumindest die Informationen für Prüfer zur Verfügung stellen, die alle einschlägigen Daten umfassen, welche vor dem Anlaufen einer klinischen Prüfung bekannt sind, einschließlich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten sowie der toxikologischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten aus Tierversuchen und der Ergebnisse früherer klinischer Prüfungen, wobei Art, Umfang und Dauer der vorgeschlagenen Prüfung anhand von geeigneten Daten zu begründen sind. Auf Anforderung sind die vollständigen pharmakologischen und toxikologischen Berichte bereitzustellen. Bei Verwendung von Material menschlichen oder tierischen Ursprungs sind vor Versuchsbeginn alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen, um sicherzustellen, dass keine Krankheitserreger übertragen werden.

c) Die Zulassungsinhaber müssen dafür Sorge tragen, dass – abgesehen von der medizinischen Akte des Prüfungsteilnehmers – die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung (einschließlich der Prüfbögen) von den Eigentümern der Daten aufbewahrt werden:

— mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung,

— oder mindestens zwei Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der Europäischen Gemeinschaft mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen,

— oder mindestens zwei Jahre nach dem formellen Abbruch der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats.

Die medizinische Akte des Prüfungsteilnehmers sollte gemäß den geltenden Rechtsvorschriften und in Übereinstimmung mit der in der Klinik, in der Einrichtung oder der privat üblichen Höchstaufbewahrungsdauer aufbewahrt werden.

Die Unterlagen können jedoch noch länger aufbewahrt werden, falls geltende gesetzliche Bestimmungen oder eine Vereinbarung mit dem Sponsor dies verlangen. Der Sponsor ist dafür zuständig, das Krankenhaus, die Einrichtung oder die Praxis zu informieren, wenn diese Unterlagen nicht länger aufbewahrt zu werden brauchen.

Der Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden, müssen alle Versuchsunterlagen solange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Dazu gehören: der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat, dem Referenzarzneimittel und/oder dem Placebo, die verwendet werden, die Standardarbeitsanweisungen (SOP), alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren, die Prüferinformation, die Prüfbögen für jede Versuchsperson, der Abschlussbericht, und gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en). Nachdem keine Zulassung für das Arzneimittel mehr besteht, ist der Abschlussbericht vom Sponsor oder von anderen Personen, in deren Besitz er sich danach befindet, weitere fünf Jahren lang aufzubewahren.

Bei innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführten Prüfungen muss der Zulassungsinhaber zudem zusätzliche Vorkehrungen treffen, damit die Dokumentation gemäß der Richtlinie 2001/20/EG aufbewahrt wird und ausführliche Leitlinien umgesetzt werden.

Gehen die Daten in andere Hände über, so ist dies zu dokumentieren.

Sämtliche Daten und Unterlagen sind den zuständigen Behörden auf Aufforderung zur Verfügung zu stellen.

d) Die Angaben über jede klinische Prüfung müssen so ausführlich sein, dass sie eine objektive Beurteilung gestatten. Dazu gehören:

— der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat;

— gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en);

— die Angabe des Prüfers bzw. die Liste der Prüfer, wobei jeder Prüfer seinen Namen, seine Anschrift, Stellung, Qualifikation, seine klinischen Aufgaben und den Ort der Prüfung angeben, und die Informationen zu

jedem einzelnen Patienten, einschließlich der Prüfbögen jedes Prüfungsteilnehmers, zusammenstellen muss;

— der vom Prüfer bzw. bei multizentrischen Prüfungen von allen Prüfern oder vom koordinierenden (Haupt-) Prüfer unterzeichnete Abschlussbericht.

e) Die vorstehend genannten Angaben zu den klinischen Prüfungen sind an die zuständigen Behörden zu übermitteln. Der Antragsteller kann jedoch in Abstimmung mit den zuständigen Behörden Teile dieser Angaben weglassen. Vollständige Unterlagen sind bei Aufforderung unverzüglich vorzulegen.

Der Prüfer muss anhand der Prüfungsergebnisse seine Schlussfolgerungen ziehen und eine Aussage über Folgendes treffen: die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, seine Verträglichkeit, seine Wirksamkeit unter Angabe aller zweckdienlichen Informationen über Indikationen, Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Behandlungsdauer sowie über besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung und die klinischen Symptome bei Überdosierung. Bei einer multizentrischen Studie muss der Hauptprüfer stellvertretend für alle Prüfzentren in seinen Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen eine Aussage über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparats treffen.

f) Die klinischen Beobachtungen sind für jede Prüfung zusammenzufassen. Dabei ist Folgendes anzugeben:

1) Anzahl und Geschlecht der behandelten Prüfungsteilnehmer,

2) Auswahl und Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen nach ihrem Alter sowie Vergleichsversuche,

3) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen ausgeschiedenen Patienten sowie die Gründe dafür,

4) bei kontrollierten Prüfungen, die unter den beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurden, Angaben darüber, ob die Kontrollgruppe:

— keine Therapie erhielt,

— ein Placebo erhielt,

— ein anderes Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhielt,

— eine andere Behandlung anstatt einer medikamentösen Therapie erhielt;

5) die Häufigkeit, mit der unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden;

6) nähere Angaben darüber, ob sich in der Gruppe Risikopatienten befinden (ältere Menschen, Kinder, Frauen während Schwangerschaft oder Menstruation), oder Patienten, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besonders zu berücksichtigen ist;

7) Parameter oder Bewertungskriterien bezüglich der Wirksamkeit und die entsprechenden Ergebnisse;

8) eine statistische Bewertung der Ergebnisse, wenn diese in der Konzeption der Versuche vorgesehen ist, sowie der Variabilität.

g) Ferner muss der Prüfer stets seine Beobachtungen zu folgenden Punkten mitteilen:

1) etwaige Anzeichen einer Gewöhnung, Sucht oder Entwöhnung,

2) festgestellte Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln,

3) Kriterien, anhand deren bestimmte Patienten von den Prüfungen ausgeschlossen wurden,

4) alle Todesfälle, die während der Prüfung oder in der Folgezeit auftraten.

h) Angaben über neue Stoffkombinationen müssen den für ein neues Arzneimittel vorgeschriebenen Angaben entsprechen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination belegen.

i) Fehlen Daten ganz oder teilweise, so ist dies zu begründen. Kommt es im Verlauf der Prüfungen zu unerwarteten Ergebnissen, sind weitere nichtklinische, toxikologische und pharmakologische Versuche vorzunehmen und zu überprüfen.

j) Ist das Arzneimittel zur Verabreichung über einen längeren Zeitraum bestimmt, sind etwaige Änderungen der pharmakologischen Wirkung bei wiederholter Verabreichung anzugeben und die Langzeitdosierung festzulegen.

5.2.1. *Berichte über biopharmazeutische Studien*

Berichte über biopharmazeutische Studien, über vergleichende Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien und über bioanalytische und analytische Verfahren sind vorzulegen.

Ferner ist die Bioverfügbarkeit festzustellen, wenn dies erforderlich ist, um die Bioäquivalenz für das Arzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a nachzuweisen.

5.2.2. *Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial*

Für die Zwecke dieses Anhangs sind unter menschlichem Biomaterial sämtliche Proteine, Zellen, Gewebe und verwandten Materialien, die vom Menschen gewonnen und in vitro oder ex vivo verwendet werden, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen zu bewerten, zu verstehen.

In dieser Hinsicht sind Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung, zur hepatischen Metabolisierung und zu Wirkstoffwechselwirkungen sowie Studien, die anderes menschliches Biomaterial verwenden, vorzulegen.

5.2.3. *Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen*

a) Die folgenden pharmakokinetischen Merkmale sind zu beschreiben:

— Resorptionsrate und -umfang,

— Verteilung,

— Metabolismus,

— Ausscheidung.

Klinisch bedeutsame Faktoren, darunter auch die Bedeutung der kinetischen Daten für das Dosierungsschema, insbesondere bei Risikopatienten, sowie die

Unterschiede zwischen dem Menschen und den in den nichtklinischen Studien eingesetzten Tierarten, sind zu beschreiben.

Neben den pharmakokinetischen Standardstudien mit Mehrfachstichproben können sich auch populationsbezogene Pharmakokinetikanalysen, die auf wenigen Stichproben während der klinischen Studien beruhen, mit Fragen zum Einfluss innerer und äußerer Faktoren auf die Variabilität des Verhältnisses zwischen Dosis und pharmakokinetischer Reaktion befassen. Es sind Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden und Patienten, Berichte über pharmakokinetische Studien zur Bewertung des Einflusses externer und interner Faktoren und Berichte über populationsbezogene Pharmakokinetikstudien vorzulegen.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu untersuchen.

5.2.4. *Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen*

a) Die pharmakodynamische Wirkung in Korrelation zur Wirksamkeit ist nachzuweisen. Dies umfasst auch:

— die Dosis-Wirkungsbeziehung und ihr zeitlicher Verlauf,

— die Begründung der Dosierung und der Verabreichungsbedingungen,

— die Wirkungsweise, sofern möglich.

Es ist die pharmakodynamische Wirkung unabhängig von der Wirksamkeit zu beschreiben.

Der Nachweis pharmakodynamischer Wirkungen am Menschen ist allein nicht ausreichend für die Begründung der Schlussfolgerungen über eine etwaige besondere therapeutische Wirkung.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu prüfen.

5.2.5. *Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit*

5.2.5.1. Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation

Klinische Prüfungen sind in der Regel als „kontrollierte klinische Prüfungen“ und soweit möglich randomisiert durchzuführen, wobei zum Vergleich je nach Einzelfall ein Placebo oder ein bereits bekanntes Arzneimittel mit nachgewiesenem therapeutischen Wert heranzuziehen ist. Jedes andere Prüfdesign ist zu begründen. Die Behandlung der Kontrollgruppen wird sich von Fall zu Fall unterscheiden und auch von ethischen Erwägungen und dem therapeutischen Bereich abhängen; so kann der Wirksamkeitsvergleich zwischen einem neuen Arzneimittel und einem bereits bekannten bisweilen einem Wirkungsvergleich mit einem Placebo vorzuziehen sein.

(1) Soweit möglich müssen, vor allem bei Prüfungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv messbar ist, Maßnahmen, einschließlich Randomisierung und Verblindung, getroffen werden, um Verzerrungen zu vermeiden.

(2) Der Prüfplan muss eine ausführliche Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, die Anzahl der Patienten und Gründe für ihre Einbeziehung (einschließlich Berechnungen zur Aussagekraft der Prüfung), das anzuwendende Signifikanzniveau und eine Beschreibung der statistischen Einheit enthalten. Die zur Vermeidung von Verzerrungen angewandten Maßnahmen, insbesondere Randomisierungsmethoden, sind zu dokumentieren. Eine korrekt durchgeführte Untersuchung darf nicht durch eine Prüfung mit einer großen Teilnehmerzahl ersetzt werden.

Die Daten zur Unbedenklichkeit sind unter Beachtung der von der Kommission veröffentlichten Leitlinien zu überprüfen, wobei Ereignissen, die zur Veränderung der Dosis führen oder eine Begleitmedikation erforderlich machen, sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Ereignissen, die zum Ausscheiden des Teilnehmers führen, und Todesfällen besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist. Etwaige Risikopatienten oder -patientengruppen sind zu identifizieren, und es ist besondere Aufmerksamkeit auf Patienten mit potenziell schwacher Konstitution zu richten, wie Kinder, Schwangere, ältere Menschen, Menschen mit ausgeprägten Stoffwechsel- oder Ausscheidungsanomalien usw., die möglicherweise in geringer Anzahl vertreten sind. Die Bedeutung der Sicherheitsbewertung für die Anwendungsmöglichkeiten des Arzneimittels ist zu beschreiben.

5.2.5.2. Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien

Diese Berichte sind vorzulegen.

5.2.6. *Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen*

Ist das Arzneimittel bereits in Drittländern zugelassen, so sind Angaben bezüglich der Nebenwirkungen des betreffenden Arzneimittels und der Arzneimittel, die den (die) gleichen Wirkstoff(e) enthalten, wenn möglich im Verhältnis zur Anwendungsrate zu machen.

5.2.7. *Prüfbögen und Datenblätter*

Bei Einreichung entsprechend den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien sind die Prüfbögen und die Datenblätter der einzelnen Patienten vorzulegen, wobei die gleiche Reihenfolge wie bei den Berichten der klinischen Studien einzuhalten und anhand der Studien ein Verzeichnis zu erstellen ist.

TEIL II

SPEZIFISCHE ZULASSUNGSANTRÄGE UND ANFORDERUNGEN

Bedingt durch ihre besonderen Merkmale, ist es bei manchen Arzneimitteln erforderlich, sämtliche in Teil I dieses Anhangs festgelegten Anforderungen an den Antrag anzupassen. Um diesen besonderen Umständen Rechnung zu tragen, ist von den Antragstellern eine entsprechend angepasste Präsentation des Antragsdossiers einzuhalten.

1. ALLGEMEINE MEDIZINISCHE VERWENDUNG

Bei in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer ii genannten Arzneimitteln, deren Wirkstoff(e) „allgemein medizinisch verwendet wird (werden)“, und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

Der Antragsteller hat die Module 1, 2 und 3, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, vorzulegen.

Anstatt der Module 4 und 5 ist anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliografie auf nichtklinische und klinische Fragen einzugehen.

Die nachstehenden spezifischen Regeln gelten für den Nachweis der „allgemeinen medizinischen Verwendung“:

a) Für den Nachweis, dass Bestandteile von Arzneimitteln allgemein medizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:

— der Zeitraum, über den ein Stoff verwendet wurde,

— die quantitativen Aspekte der Verwendung des Stoffs,

— das Ausmaß des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Stoffes (das aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht),

— die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.

Daher können zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung verschiedener Stoffe auch verschiedene Zeiträume erforderlich sein. Der zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung eines Arzneimittelbestandteils erforderliche Zeitraum darf jedoch nicht kürzer als ein Jahrzehnt sein, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der Gemeinschaft als Arzneimittel verwendet wurde.

b) Die Unterlagen, die vom Antragsteller eingereicht werden, sollten alle Aspekte der Unbedenklichkeits- und/oder Wirksamkeitsbewertung abdecken und müssen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen umfassen bzw. auf einen solchen verweisen; dabei sind vor und nach dem Inverkehrbringen durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die vorliegenden Erfahrungen in Form von epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen. Insbesondere ist zu klären, dass „bibliografische Verweise“ auf andere Informationsquellen (beispielsweise Studien nach dem Inverkehrbringen, epidemiologische Studien, usw.) und nicht nur Versuche und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels dienen können, wenn der Antragsteller hinreichend erläutert und begründet, warum er diese Informationsquellen anführt.

c) Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten, und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren

Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

d) Aus den nichtklinischen und/oder klinischen Übersichten muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in den Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

e) Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.

2. ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

a) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer i beruhen (im Wesentlichen gleiche Arzneimittel), müssen die unter Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben enthalten, vorausgesetzt, der Antragsteller hat die Zustimmung des Inhabers der Originalzulassung erhalten, auf den Inhalt von dessen Modul 4 und 5 Bezug zu nehmen.

b) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer iii beruhen (im Wesentlichen gleiche Arzneimittel, d. h. Generika) müssen die in Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben sowie Angaben enthalten, die die Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz zu dem Originalarzneimittel belegen, sofern dieses kein biologisches Arzneimittel ist (siehe Teil II, Absatz 4: Im Wesentlichen gleiche biologische Arzneimittel).

Bei diesen Arzneimitteln müssen die nichtklinischen/klinischen Überblicke/Zusammenfassungen insbesondere auf folgende Elemente abstellen:

— die Begründung für den Anspruch auf die wesentliche Gleichheit,

— eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte), wie sie für das Arzneimittel angegeben werden, das in Verkehr gebracht werden soll, sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen,

— eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien bzw. eine Begründung, warum keine Studien entsprechend der Leitlinie zur „Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz“ durchgeführt wurden,

— eine aktuelle Aufstellung der Veröffentlichungen, die zu diesem Stoff und seiner gegenwärtigen Anwendung erschienen sind. Es ist zulässig, Artikel aus Peer-Review-Zeitschriften zu diesem Zweck zu kommentieren,

— jede Behauptung in der Fachinformation, die nicht anhand der Eigenschaften des Arzneimittels und/oder seiner therapeutischen Gruppe erkennbar oder daraus ableitbar ist, muss in den nichtklinischen/klinischen Übersichten/Zusammenfassungen erörtert und durch erschienene Veröffentlichungen und/oder zusätzliche Studien belegt werden,

— sofern zutreffend, müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen, wenn er die wesentliche Gleichheit mit diesem betreffenden Wirkstoff behauptet.

3. UNTER BESONDEREN UMSTÄNDEN ERFORDERLICHE ZUSÄTZLICHE ANGABEN

Enthält der Wirkstoff eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels die gleiche therapeutisch wirksame Komponente wie das zugelassene Originalarzneimittel, jedoch in Verbindung mit einem anderen Salz/Ester/Derivatkomplex, ist anhand von Belegen nachzuweisen, dass es zu keiner Änderung in der Pharmakokinetik der therapeutisch wirksamen Komponente, der Pharmakodynamik und/oder der Toxizität kommt, die zur Änderung des Unbedenklichkeits-/Wirksamkeitsprofils führen könnte. Ist dies nicht der Fall, so gilt diese Verbindung als neuer Wirkstoff.

Ist ein Arzneimittel für eine andere therapeutische Anwendung bestimmt, liegt es in einer anderen Darreichungsform vor oder soll es auf anderen Wegen, in anderen Dosen oder einer anderen Dosierung verabreicht werden, so sind die Ergebnisse entsprechender toxikologischer und pharmakologischer Versuche und/oder klinischer Prüfungen vorzulegen.

4. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSENEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

Die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer iii reichen gegebenenfalls für biologische Arzneimittel nicht aus. Gestatten die Angaben, die für im Wesentlichen gleiche Arzneimittel (Generika) erforderlich sind, einen solchen Nachweis jedoch nicht für zwei biologische Arzneimittel, sind

zusätzliche Angaben, insbesondere das toxikologische und klinische Profil, vorzulegen.

Stellt ein unabhängiger Antragsteller einen Zulassungsantrag für ein biologisches Arzneimittel im Sinne von Teil I Nummer 3.2 dieses Anhangs und verweist dabei nach Ablauf der Schutzfrist der Zulassungsdaten auf ein Originalarzneimittel, für welches in der Gemeinschaft bereits eine Zulassung erteilt wurde, so gilt Folgendes:

— Die bereitzustellenden Angaben dürfen sich nicht auf die Module 1, 2 und 3 (pharmazeutische, chemische und biologische Daten) beschränken, sondern müssen durch Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit ergänzt werden. Die Art und Menge der zusätzlichen Daten (d. h. toxikologische und weitere nichtklinische und sachdienliche klinische Daten) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen.

— Wegen der Verschiedenartigkeit der biologischen Arzneimittel ist von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche der in Modul 4 und 5 vorgesehenen Studien erforderlich sind.

Die allgemeinen Grundsätze, die anzuwenden sind, sind Gegenstand eines von der Agentur veröffentlichten Leitfadens, der die Merkmale des betreffenden biologischen Arzneimittels berücksichtigt. Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.

5. FESTE KOMBINATIONEN

Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe b beruhen, beziehen sich auf neue Arzneimittel, die aus mindestens zwei Wirkstoffen bestehen, welche bisher als feste Kombination nicht als Arzneimittel zugelassen waren.

Bei solchen Anträgen ist ein vollständiges Dossier (Modul 1 bis 5) für die feste Kombination als Arzneimittel einzureichen. Gegebenenfalls sind Angaben zu den Herstellungsstandorten und zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien vorzulegen.

6. UNTERLAGEN BEI ANTRÄGEN UNTER AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Kann ein Antragsteller, wie in Artikel 22 vorgesehen, nachweisen, dass er keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, weil

— die Indikationen, für die das betreffende Arzneimittel bestimmt ist, so selten vorkommen, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Angaben vorzulegen,

— es beim jeweiligen Stand der Wissenschaft nicht möglich ist, vollständige Auskünfte zu erteilen, oder

— die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos es nicht gestatten, diese Angaben zu beschaffen,

kann unter bestimmten spezifischen Auflagen eine Zulassung erteilt werden.

Diese Auflagen können Folgendes umfassen:

— der Antragsteller führt innerhalb eines von der zuständigen Behörde festgelegten Zeitraums ein festgelegtes Versuchsprogramm durch, dessen Ergebnisse die Grundlage einer Neubeurteilung des Nutzen/Risikoprofils bilden;

— das Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden; gegebenenfalls darf es nur unter strenger ärztlicher Kontrolle, eventuell in Krankenhäusern, und im Falle radioaktiver Arzneimittel nur von dazu befugten Personen verabreicht werden;

— in der Packungsbeilage und in der für Ärzte bestimmten Information müssen diese darauf aufmerksam gemacht werden, dass für bestimmte anzugebende Bereiche noch keine ausreichenden Angaben über das betreffende Arzneimittel vorliegen.

7. GEMISCHTE ZULASSUNGSANTRÄGE

Unter gemischten Zulassungsanträgen sind Anträge zu verstehen, bei denen das Modul 4 und/oder 5 aus einer Kombination von Berichten begrenzter nichtklinischer und/oder klinischer vom Antragsteller durchgeführter Studien und aus bibliografischen Unterlagen besteht. Jedes übrige Modul entspricht dem in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Aufbau. Die zuständige Behörde entscheidet je nach Einzelfall, ob die vom Antragsteller vorgelegte Form zulässig ist.

TEIL III:

BESONDERE ARZNEIMITTEL

In diesem Teil werden für bestimmte Arzneimittel je nach deren Eigenart spezifische Anforderungen festgelegt.

1. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL

1.1. **Aus Plasma gewonnene Arzneimittel**

Bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, können für Ausgangsstoffe, die aus menschlichem Blut/Plasma gewonnen werden, abweichend von den Bestimmungen von Modul 3 die in den „Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe“ genannten Anforderungen an das Dossier durch eine Plasma-Stammdokumentation (Plasma Master File), die gemäß dem vorliegenden Teil III bescheinigt ist, ersetzt werden.

a) G r u n d l a g e n

Für die Zwecke dieses Anhangs gilt:

— Unter einer Plasma-Stammdokumentation ist ein eigenständiges Dokument zu verstehen, das nicht Bestandteil des Dossiers des Zulassungsantrags ist und alle ausführlichen sachdienlichen Angaben zu den Eigenschaften des gesamten menschlichen Plasmas enthält, welches als Ausgangs- bzw. Rohstoff für die Herstellung von Sub-/Zwischenfraktionen sowie von Hilfsstoff- und Wirkstoffbestandteilen verwendet wird, die Teil von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sind, die in der Richtlinie 2000/70/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. November 2000 zur Änderung der Richtlinie 93/42/EWG des Rates hinsichtlich Medizinprodukten, die stabile Derivate aus menschlichem Blut oder Blutplasma enthalten([13]), genannt werden.

— Jedes Zentrum bzw. jede Einrichtung zur Fraktionierung/Verarbeitung von menschlichem Plasma muss die zur Plasma-Stammdokumentation gehörigen ausführlichen sachdienlichen Angaben zusammenstellen und regelmäßig aktualisieren.

— Die Plasma-Stammdokumentation ist vom Antragsteller oder vom Zulassungsinhaber bei der Agentur oder der zuständigen Behörde einzureichen. Ist der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber nicht mit dem Inhaber der Plasma-Stammdokumentation identisch, so ist die Plasma-Stammdokumentation dem Antragsteller oder Zulassungsinhaber zwecks Einreichung bei der zuständigen Behörde zur Verfügung zu stellen. Für das Arzneimittel verantwortlich ist in jedem Fall der Antragsteller bzw. der Zulassungsinhaber.

[13] ABl. L 313 vom 13.12.2000, S. 22.

— Die zuständige Behörde, die die Zulassung bewertet, befindet erst dann über den Antrag, wenn die Agentur die Bescheinigung erteilt hat.

— Jedes Dossier eines Zulassungsantrags, das einen aus menschlichem Plasma gewonnenen Bestandteil beinhaltet, muss auf die entsprechende Plasma-Stammdokumentation des als Ausgangs-/Rohstoff verwendeten Plasmas verweisen.

b) I n h a l t

Nach Artikel 109, geändert durch die Richtlinie 2002/98/EG, der die Auswahl von Spendern und die Prüfung von Spenden regelt, muss die Plasma-Stammdokumentation Angaben über das als Ausgangs-/Rohstoff verwendete Plasma enthalten, und zwar insbesondere Angaben über:

(1) die Herkunft des Plasmas

i) Angaben über die Zentren und Einrichtungen, in denen die Blut-/Plasmaentnahme erfolgt, einschließlich Inspektion und Genehmigung, sowie epidemiologische Daten über durch Blut übertragbare Krankheiten;

ii) Angaben über Zentren oder Einrichtungen, in denen die Spenden und Plasmapools getestet werden, einschließlich Inspektions- und Genehmigungsstatus;

iii) Auswahl-/Ausschlusskriterien für Blut-/Plasmaspender;

iv) Angaben darüber, welches System eingerichtet wurde, um den Weg jeder Spende von der Einrichtung zur Blut-/Plasmaentnahme bis hin zu den Fertigprodukten und umgekehrt nachvollziehen zu können;

(2) die Qualität und Sicherheit des Plasmas

i) Einhaltung der Monografien des Europäischen Arzneibuchs;

ii) Testung von Blut-/Plasmaspenden und -pools auf Krankheitserreger, einschließlich Angaben zu den Testverfahren und bei Plasmapools Validierungsdaten zu den verwendeten Versuchen;

iii) technische Merkmale der Beutel für die Blut- und Plasmaentnahme, einschließlich Angaben zu den verwendeten Antikoagulans-Lösungen;

iv) Bedingungen für Lagerung und Transport des Plasmas;

v) Verfahren für Sperrlager und/oder eine Quarantänezeit;

vi) Charakterisierung des Plasmapools;

(3) das System, das zwischen dem Hersteller des aus Plasma gewonnenen Arzneimittels bzw. dem Plasmafraktionierer/-verarbeiter einerseits und den Zentren oder Einrichtungen zur Blut-/Plasmaentnahme und -testung andererseits eingerichtet wurde und in dem die Bedingungen für ihre Zusammenarbeit und ihre vereinbarten Spezifikationen festgelegt sind.

Zusätzlich muss die Plasma-Stammdokumentation eine Liste aller Arzneimittel umfassen, für die sie gilt, unabhängig davon, ob bereits eine Zulassung für sie erteilt wurde oder ob ihr Zulassungsverfahren noch andauert, darunter auch die Arzneimittel, die in Artikel 2 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln genannt sind.

c) E v a l u i e r u n g u n d Z e r t i f i z i e r u n g

— Für noch nicht zugelassene Arzneimittel legt der Antragsteller der zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier vor, dem eine eigenständige Plasma-Stammdokumentation beiliegt, falls eine solche noch nicht vorliegt.

— Die Plasma-Stammdokumentation wird von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beizufügen ist. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.

— Die Plasma-Stammdokumentation ist jährlich zu aktualisieren und neu zu zertifizieren.

— Werden an einer Plasma-Stammdokumentation danach Änderungen vorgenommen, ist das Beurteilungsverfahren anzuwenden, das in der Verordnung (EG) Nr. 542/95 der Kommission([14]) über die Prüfung von

[14] ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 15.

Änderungen einer Zulassung gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln([15]) festgelegt ist. Die Bedingungen für die Beurteilung solcher Änderungen sind in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt.

— In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.

— Abweichend von den Bestimmungen des zweiten Gedankenstrichs dieses Abschnitts (Evaluierung und Zertifizierung) gilt, falls eine Plasma-Stammdokumentation nur aus Blut/Plasma gewonnenen und lediglich für einen einzigen Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimitteln entspricht, dass die wissenschaftliche und technische Beurteilung dieser Plasma-Stammdokumentation von der zuständigen nationalen Behörde dieses Mitgliedstaats vorzunehmen ist.

1.2. **Vakzine**

Bei Humanimpfstoffen und abweichend von den Bestimmungen über den/die Wirkstoff(e) in Modul 3 gelten die folgenden Anforderungen, wenn sie auf der Verwendung einer Impfantigen-Stammdokumentation (Vaccine Antigen Master File) beruhen.

Das Dossier für einen Antrag auf Zulassung anderer Impfstoffe als Influenzavakzine für den Menschen muss für jedes Impfantigen, das Wirkstoff dieses Vakzins ist, eine Impfantigen-Stammdokumentation beinhalten.

a) G r u n d l a g e n

Für die Zwecke dieses Anhangs gilt:

— Unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ist ein eigenständiger Teil des Dossiers eines Zulassungsantrags für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen biologischen, pharmazeutischen und chemischen Angaben zu jedem Wirkstoff, der Bestandteil dieses Arzneimittel ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereicht werden.

[15] ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

— Ein Impfstoff kann ein oder mehrere unterschiedliche Impfantigene enthalten. In einem Impfstoff sind ebenso viele Wirkstoffe wie Impfantigene vorhanden.

— Ein Kombinationsimpfstoff enthält mindestens zwei verschiedene Impfantigene, die eine oder mehrere Infektionskrankheiten verhindern sollen.

— Ein monovalenter Impfstoff ist ein Impfstoff, der ein einziges Impfantigen enthält, das eine einzige Infektionskrankheit verhindern soll.

b) I n h a l t

Die Impfantigen-Stammdokumentation muss die folgenden Angaben enthalten, die dem betreffenden Abschnitt (Wirkstoff) von Modul 3 über „Qualitätsdaten“, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, zu entnehmen sind:

Wirkstoff

1. Allgemeine Angaben einschließlich Angaben zur Übereinstimmung mit der/den Monografie(n) des Europäischen Arzneibuchs.

2. Angaben zur Herstellung des Wirkstoffs: Darunter fallen der Herstellungsprozess, die Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe, spezifische Maßnahmen zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich TSE und Fremd-Agenzien sowie die Anlagen und Einrichtungen.

3. Charakterisierung des Wirkstoffs

4. Qualitätskontrolle des Wirkstoffs

5. Referenzstandards und -materialien

6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs

7. Stabilität des Wirkstoffs

c) E v a l u i e r u n g u n d Z e r t i f i z i e r u n g

— Für neuartige Impfstoffe, die ein neues Impfantigen enthalten, muss der Antragsteller bei einer zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier für

einen Zulassungsantrag einreichen, das alle Impfantigen-Stammdokumentationen für jedes einzelne Impfantigen, das Bestandteil des neuartigen Impfstoffs ist, enthält, falls für das einzelne Impfantigen noch keine Stammdokumentation besteht. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Impfantigen-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beigefügt wird. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft gültig.

— Die Bestimmungen des ersten Gedankenstrichs gelten ebenso für jeden Impfstoff, der aus einer neuartigen Kombination von Impfantigenen besteht, und zwar ungeachtet dessen, ob eines oder mehrere dieser Impfantigene Bestandteil von in der Gemeinschaft bereits zugelassenen Impfstoffen ist/sind.

— Inhaltliche Änderungen einer Impfantigen-Stammdokumentation für einen in der Gemeinschaft zugelassenen Impfstoff unterliegen einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung, die die Agentur nach dem Verfahren durchführt, das in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt ist. Fällt die Beurteilung positiv aus, erteilt die Agentur für die Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Gemeinschaftsvorschriften. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.

— Falls eine Impfantigen-Stammdokumentation einem Impfstoff entspricht, für den lediglich eine Zulassung besteht, die nicht nach einem Gemeinschaftsverfahren erteilt wurde/erteilt werden wird, und sofern der zugelassene Impfstoff Impfantigene enthält, welche nicht durch ein Gemeinschaftsverfahren beurteilt wurden, gilt abweichend von den Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 3, dass die wissenschaftliche und technische Beurteilung dieser Impfantigen-Stammdokumentation sowie ihrer nachfolgenden Änderungen von jener zuständigen nationalen Behörde durchzuführen ist, von der die Zulassung erteilt wurde.

— In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.

2. RADIOPHARMAZEUTIKA UND IHRE VORSTUFEN

2.1. **Radiopharmazeutika**

Für die Zwecke dieses Kapitels ist für Anträge nach Artikel 6 Absatz 2 und Artikel 9 ein vollständiges Dossier einzureichen, das folgende spezifischen Einzelheiten enthalten muss:

Modul 3

a) Bei Kits von radioaktiven Arzneimitteln, die nach Lieferung durch den Hersteller radioaktiv markiert werden, wird jener Teil der Formulierung als Wirkstoff betrachtet, der das Radionuklid tragen oder binden soll. Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens muss auch Einzelheiten über die Herstellung des Kits und Einzelheiten der empfohlenen Endverarbeitung zur Herstellung des radioaktiven Arzneimittels enthalten. Die erforderlichen Spezifikationen des Radionuklids sind gegebenenfalls im Einklang mit der allgemeinen Monografie oder den spezifischen Monografien des Europäischen Arzneibuchs zu beschreiben. Darüber hinaus sind alle für die radioaktive Markierung notwendigen Bestandteile anzugeben. Auch die Struktur der radioaktiv markierten Verbindung ist zu beschreiben.

Für Radionuklide müssen die entsprechenden nuklearen Reaktionen erörtert werden.

In einem Generator sind sowohl Mutter- als auch Tochterradionuklide als Wirkstoffe zu betrachten.

b) Es sind ausführliche Angaben zur Art des Radionuklids, der Identität des Isotops, zu wahrscheinlichen Verunreinigungen, zum Träger, der Verwendung und der spezifischen Aktivität zu machen.

c) Zu den Ausgangsstoffen gehören auch Bestrahlungs-Targetmaterial.

d) Es sind Aussagen zur chemischen/radiochemischen Reinheit und ihrem Zusammenhang mit der biologischen Verteilung vorzulegen.

e) Es sind die Radionuklid-Reinheit, die radiochemische Reinheit und die spezifische Aktivität zu beschreiben.

f) Für Generatoren sind Einzelheiten über die Untersuchungen mit Mutter- und Tochterradionukliden erforderlich. Für Generator-Eluate sind Untersuchungen für Mutter-Radionuklide und für andere Komponenten des Generatorsystems vorzulegen.

g) Die Anforderung, den Gehalt an Wirkstoffen als Masse der aktiven Einheiten anzugeben, gilt nur für Kits von radioaktiven Arzneimitteln. Für Radionuklide ist die Radioaktivität in Becquerel zu einem bestimmten

Datum und, falls erforderlich, zu einer bestimmten Zeit unter Verweis auf die Zeitzone anzugeben. Die Art der emittierten Strahlung ist anzugeben.

h) Für Kits von radioaktiven Arzneimitteln müssen die Spezifikationen des Fertigarzneimittels Versuche über die Wirkung der Arzneimittel nach radioaktiver Markierung enthalten. Geeignete Kontrollen der radioaktiv markierten Verbindung hinsichtlich ihrer radiochemischen und radionukliden Reinheit müssen beschrieben sein. Jedes für die radioaktive Markierung wesentliche Material ist zu identifizieren und zu prüfen.

i) Für Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits und radioaktiv markierte Arzneimittel sind Angaben zur Stabilität bzw. Haltbarkeit zu machen. Die Haltbarkeit von radioaktiven Arzneimitteln in Mehrdosen-Behältnissen während der Anwendung ist zu dokumentieren.

Modul 4

Es ist bekannt, dass mit einer Strahlendosis toxische Wirkungen verbunden sein können. Bei diagnostischer Anwendung ist dies eine Folge der Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln; bei therapeutischer Anwendung ist es die erwünschte Wirkung. Die Bewertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von radioaktiven Arzneimitteln muss daher die Anforderungen an die Arzneimittel und Aspekte der Strahlendosimetrie einbeziehen. Die Strahlenexposition von Organen/Geweben ist zu dokumentieren. Schätzwerte der absorbierten Strahlendosis sind nach einem spezifizierten international anerkannten System über einen besonderen Verabreichungsweg zu berechnen.

Modul 5

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen sind vorzulegen, anderenfalls ist dies in den klinischen Übersichten zu begründen.

2.2. Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung

Im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur zum Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, muss das Hauptziel darin bestehen, Angaben zu den möglichen Folgen einer zu niedrigen radioaktiven Markierungsausbeute oder einer In-vivo-Dissoziation des radioaktiv markierten Produkts zu machen, d. h. zu Fragen hinsichtlich der Wirkung von freien Radionukliden im Patienten. Ferner ist es erforderlich, einschlägige Angaben zur berufsbedingten Gefährdung vorzulegen, d. h. zur Strahlenexposition des Krankenhauspersonals und der Umwelt.

Es sind insbesondere die folgenden Angaben vorzulegen:

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten gegebenenfalls für die Registrierung von Radiopharmazeutika-Vorstufen entsprechend vorstehender Definition (Buchstaben a bis i).

Modul 4

Was die Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Verabreichung angeht, so sind die Ergebnisse von Studien vorzulegen, welche in Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gute Laborpraxis durchgeführt wurden, die in der Richtlinie 87/18/EWG und der Richtlinie 88/320/EWG des Rates festgelegt sind; anderenfalls ist dies zu begründen.

Mutagenitätsstudien für das Radionuklid gelten in diesem besonderen Fall nicht als hilfreich.

Es sind Informationen zur chemischen Toxizität und Entsorgung des betreffenden „kalten" Nuklids vorzulegen.

Modul 5

Aus klinischen Studien gewonnene klinische Daten, die die Vorstufe selbst verwenden, gelten im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur für den Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, nicht als relevant.

Es sind jedoch Informationen vorzulegen, die den klinischen Nutzen der Radiopharmazeutika-Vorstufe nachweisen, wenn diese an die entsprechenden Trägermoleküle gebunden ist.

3. HOMÖOPATHISCHE ARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden die spezifischen Bestimmungen zur Anwendung der Module 3 und 4 bei homöopathischen Arzneimitteln, wie in Artikel 1 Absatz 5 definiert, ausgeführt.

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten für die Unterlagen, die gemäß Artikel 15 für die vereinfachte Registrierung von in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimitteln sowie für die Zulassung weiterer in

Artikel 16 Absatz 1 genannter homöopathischer Arzneimittel eingereicht wurden, mit den nachstehend aufgeführten Änderungen.

a) Terminologie

Die lateinische Bezeichnung der im Dossier des Zulassungsantrags beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder – sollte diese darin fehlen – eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaates übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionelle(n) Benennung(en) in jedem Mitgliedstaat verwendet wird/werden.

b) Kontrolle der Ausgangsstoffe

Die dem Antrag beigefügten Angaben und Unterlagen zu den Ausgangsstoffen, d. h. zu allen verwendeten Stoffen, einschließlich der Rohstoffe und Zwischenprodukte bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, sind durch zusätzliche Daten zum homöopathischen Präparat zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll. Wenn möglich ist die Zusammensetzung quantitativ zu bestimmen, wenn sie toxische Bestandteile enthält und wenn sich die Qualität der endgültigen Verdünnung aufgrund des hohen Verdünnungsgrades nicht kontrollieren lässt. Jeder Herstellungsschritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, ist vollständig zu beschreiben.

Falls dazu auch Verdünnungen gehören, sollten diese Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs bzw. andernfalls in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaates festgelegt sind.

c) Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels

Für homöopathische Fertigarzneimittel gelten die allgemeinen Qualitätsanforderungen; etwaige Abweichungen sind vom Antragsteller hinreichend zu begründen.

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

d) Haltbarkeitsprüfungen

Die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Verreibungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitätsbestimmung bzw. kein Gehaltsnachweis möglich, dann können die Haltbarkeitsdaten der pharmazeutischen Darreichungsform berücksichtigt werden.

Modul 4

Die Bestimmungen von Modul 4 gelten zusammen mit den nachstehend genannten Spezifikationen für die vereinfachte Registrierung der in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimittel.

Das Fehlen von Information ist zu begründen; z. B. ist darzulegen, warum ein annehmbarer Unbedenklichkeitsgrad angenommen werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

4. PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL

Für Anträge auf Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln ist ein vollständiges Dossier vorzulegen, das die nachstehend aufgeführten spezifischen Einzelangaben enthält.

Modul 3

Für die Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln gelten die Bestimmungen von Modul 3 einschließlich der Bestimmungen für die Übereinstimmung mit den Monografien des Europäischen Arzneibuchs. Dabei ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

Es sind folgende für pflanzliche Arzneimittel spezifische Aspekte zu beachten:

(1) P f l a n z l i c h e S t o f f e u n d Z u b e r e i t u n g e n

Für die Zwecke dieses Anhangs entsprechen die Begriffe „pflanzliche Stoffe und Zubereitungen“ den Begriffen „Pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen“ in der Definition des Europäischen Arzneibuchs.

In Bezug auf die Nomenklatur des pflanzlichen Stoffs sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition des pflanzlichen Stoffs, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

In Bezug auf die Nomenklatur der pflanzlichen Zubereitung sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition der pflanzlichen Zubereitung, das Verhältnis des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung, das/die Lösungsmittel für die Extraktion, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über die Struktur des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) ist die physikalische Form sowie eine Beschreibung der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe oder der Leitsubstanzen (Summenformel, relative Molekularmasse, Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie) und weiterer Bestandteile anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller des pflanzlichen Stoffes sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung/Gewinnung und Prüfung des pflanzlichen Stoffs beteiligten Standorte oder Anlagen, sofern zutreffend, anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller der pflanzlichen Zubereitung sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung und Prüfung der pflanzlichen Zubereitung beteiligten Standorte oder Anlagen anzugeben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für den pflanzlichen Stoff und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die die Erzeugung und Gewinnung der Pflanze, einschließlich der geografischen Herkunft der Arzneipflanze, ihres Anbaus, der Ernte, Trocknung und der Lagerbedingungen angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für die pflanzliche Zubereitung und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die den Herstellungsprozess der pflanzlichen Zubereitung, einschließlich der Verarbeitung, der Lösungsmittel und Reagenzien, der Reinigungsschritte und der Standardisierung angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Entwicklung des Herstellungsprozesses ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) beschreiben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die als Wirkstoff(e) in dem Arzneimittel enthalten sind, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale des pflanzlichen Stoffs sind Angaben zur botanischen, makroskopischen, mikroskopischen und phyto-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale der pflanzlichen Zubereitung sind Angaben zur phyto- und physikalisch-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

Es sind die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) vorzulegen.

Es sind die Analyseverfahren zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen vorzulegen.

In Bezug auf die Validierung der Analyseverfahren sind analytische Validierungsdaten, einschließlich Versuchsdaten über die zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen verwendeten Analyseverfahren, vorzulegen.

In Bezug auf die Chargenanalysen sind eine Beschreibung der Chargen und die Ergebnisse der Chargenanalysen des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) einschließlich jener für Stoffe des Arzneibuchs, vorzulegen.

Die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) sind zu begründen.

Es sind Angaben zu den Referenzstandards oder -materialien vorzulegen, die für die Prüfung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) verwendet werden.

Ist ein pflanzlicher Stoff oder eine pflanzliche Zubereitung Gegenstand einer Monografie, kann der Antragsteller ein vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln ausgestelltes Eignungszertifikat beantragen.

(2) P f l a n z l i c h e A r z n e i m i t t e l

In Bezug auf die Entwicklung der Formulierung ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des pflanzlichen Arzneimittels beschrieben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung der Arzneimittel, die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des pflanzlichen Arzneimittels, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

5. ARZNEIMITTEL FÜR SELTENE LEIDEN (ORPHAN DRUGS)

— Handelt es sich um ein entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesenes Arzneimittel für seltene Leiden, können die allgemeinen Bestimmungen von Teil II Nummer 6 (außergewöhnliche Umstände) gelten. Der Antragsteller muss in den nichtklinischen und klinischen Zusammenfassungen begründen, warum er keine vollständigen Angaben vorlegen kann, und er muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels für seltene Leiden begründen.

— Macht ein Antragsteller zur Zulassung eines Arzneimittels für seltene Leiden die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer ii sowie von Teil II-1 dieses Anhangs (allgemeine medizinische Verwendung) geltend, kann die systematische und dokumentierte Verwendung des betreffenden Stoffes ausnahmsweise auf die Verwendung dieses Stoffes gemäß den Bestimmungen von Artikel 5 dieser Richtlinie hinweisen.

TEIL IV

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

1. EINLEITUNG

Bei Anträgen auf Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 sind die in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Anforderungen an das Format (Module 1, 2, 3, 4 und 5) zu erfüllen.

Es gelten die technischen Anforderungen an die Module 3, 4 und 5 für biologische Arzneimittel, wie in Teil I dieses Anhangs ausgeführt. In den speziellen Anforderungen an Arzneimittel für neuartige Therapien in den Abschnitten 3, 4 und 5 dieses Teils wird ausgeführt, wie die Anforderungen von Teil I auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Zudem wurden, falls zweckmäßig, zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Aufgrund der Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien kann eine risikobasierte Vorgehensweise gewählt werden, um den Umfang der qualitätsbezogenen, nichtklinischen und klinischen Daten im Zulassungsantrag entsprechend den in Punkt 4 des Abschnitts „Einführung und allgemeine Grundlagen“ genannten wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln zu bestimmen.

Die Risikoanalyse kann sich auf die gesamte Entwicklung beziehen. Zu berücksichtigende Risikofaktoren können unter anderem sein: die Herkunft der Zellen (autolog, allogen, xenogen), die Fähigkeit zur Vermehrung und/oder Differenzierung sowie zur Auslösung einer Immunantwort, der Grad der Bearbeitung der Zellen, die Kombination von Zellen mit biologisch aktiven Molekülen oder Gerüstsubstanzen, die Art der Gentherapeutika, der Grad der Replikationsfähigkeit von in vivo angewandten Viren oder Mikroorganismen, der Grad der Integration von Nukleinsäuresequenzen oder Genen in das Genom, die Langzeitfunktionsfähigkeit, das Onkogenitätsrisiko und die Art und Weise der Verabreichung oder Anwendung.

Bei der Risikoanalyse können, falls verfügbar, auch einschlägige nichtklinische und klinische Daten sowie Erfahrungen mit anderen verwandten Arzneimitteln für neuartige Therapien berücksichtigt werden.

Jede Abweichung von den Anforderungen dieses Anhangs ist in Modul 2 des Antragsdossiers wissenschaftlich zu begründen. Wird die vorstehende Risikoanalyse angewendet, ist auch diese in Modul 2 aufzunehmen und zu beschreiben. In diesem Fall sind die angewandten Verfahren, die Art der erkannten Risiken und die Auswirkungen der risikobasierten Vorgehensweise auf das Entwicklungs- und Bewertungsprogramm zu erörtern und alle Abweichungen von den Anforderungen dieses Anhangs, die sich aus der Risikoanalyse ergeben, zu beschreiben.

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Für die Zwecke dieses Anhangs gelten neben den Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 festgelegten Begriffsbestimmungen.

2.1. **Gentherapeutikum**

Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

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.

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.

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.

2.2. **Somatisches Zelltherapeutikum**

Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

a) Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substanziell bearbeitet wurden, sodass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht derselben/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.

b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Die in Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten nicht als substanzielle Bearbeitung im Sinne von Buchstabe a dieser Definition.

3. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 3

3.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

Das Rückverfolgbarkeitssystem ist zu beschreiben, das der Zulassungsinhaber eines Arzneimittels für neuartige Therapien erstellen und betreiben will, um

sicherzustellen, dass das einzelne Arzneimittel sowie seine Ausgangsstoffe und Rohmaterialien, einschließlich aller mit den möglicherweise darin enthaltenen Geweben oder Zellen in Berührung kommenden Stoffe, über Gewinnung, Herstellung, Verpackung, Lagerung, Transport und Abgabe an das Krankenhaus, die Einrichtung oder private Praxis, in dem/der das Arzneimittel verwendet wird, zurückverfolgt werden können.

Das Rückverfolgbarkeitssystem muss die Anforderungen, die in der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates([16]) für menschliche Zellen und Gewebe außer Blutzellen und in der Richtlinie 2002/98/EG für menschliche Blutzellen festgelegt sind, ergänzen und mit ihnen vereinbar sein.

3.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

3.2.1. *Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe*

3.2.1.1. Gentherapeutikum, das eine oder mehrere rekombinante Nukleinsäuresequenzen, einen oder mehrere genetisch veränderte Mikroorganismen oder ein oder mehrere genetisch veränderte Viren enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren, 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.

Der Wirkstoff besteht aus einer oder mehreren Nukleinsäuresequenzen oder einem oder mehreren genetisch veränderten Mikroorganismen oder Viren.

3.2.1.2. Gentherapeutikum, das genetisch veränderte Zellen enthält

Das Fertigarzneimittel besteht aus genetisch veränderten Zellen, 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.

Der Wirkstoff besteht aus Zellen, die durch eines der in Abschnitt 3.2.1.1 beschriebenen Produkte genetisch verändert wurden.

[16] ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48.

3.2.1.3. Bei Arzneimitteln, die aus Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, aus denen der virale Vektor gewonnen wird, d. h. die Stammkultur des viralen Vektors oder die Plasmide, die zur Transfektion der Verpackungszellen verwendet werden, und der Stammkultur der Verpackungszelllinie.

3.2.1.4. Bei Arzneimitteln, die aus Plasmiden, nichtviralen Vektoren und anderen genetisch veränderten Mikroorganismen als Viren oder viralen Vektoren bestehen, sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der Produktionszelle verwendet werden, d. h. das Plasmid, das Wirtsbakterium und die Stammkultur der rekombinanten Mikrobenzellen.

3.2.1.5. Bei genetisch veränderten Zellen sind die Ausgangsstoffe die Komponenten, die zur Erzeugung der genetisch veränderten Zellen verwendet werden, d. h. die Ausgangsstoffe für die Erzeugung des Vektors, der Vektor und die menschlichen oder tierischen Zellen. Die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis gelten mit Beginn des zur Vektorproduktion verwendeten Kultursystems.

3.2.2. *Besondere Anforderungen*

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

a) Es sind Informationen zu allen Ausgangsstoffen vorzulegen, die für die Herstellung des Wirkstoffs verwendet werden, einschließlich der Produkte, die für die genetische Veränderung der menschlichen oder tierischen Zellen und, soweit zutreffend, für die anschließende Kultivierung sowie für die Konservierung der genetisch veränderten Zellen benötigt werden, wobei das mögliche Fehlen von Reinigungsschritten berücksichtigt werden muss.

b) Bei Produkten, die einen Mikroorganismus oder ein Virus enthalten, sind Daten zur genetischen Veränderung, Sequenzanalyse, Attenuierung der Virulenz, zum Tropismus für spezifische Gewebe- und Zellarten, zur Abhängigkeit des Mikroorganismus oder Virus vom Zellzyklus, zur Pathogenität und zu den Eigenschaften des Parentalstammes vorzulegen.

c) Prozessbedingte und produktbedingte Verunreinigungen sind in den betreffenden Abschnitten des Dossiers zu beschreiben, insbesondere eine Kontaminierung mit replikationskompetenten Viren, falls der Vektor replikationsinkompetent sein soll.

d) Bei Plasmiden erfolgt während der gesamten Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine Quantifizierung der verschiedenen Plasmidformen.

e) Bei genetisch veränderten Zellen sind die Eigenschaften der Zellen vor und nach der genetischen Veränderung sowie vor und nach sämtlichen anschließenden Einfrier-/Lagervorgängen zu prüfen.

Bei genetisch veränderten Zellen gelten zusätzlich zu den besonderen Anforderungen an Gentherapeutika die Qualitätsanforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (siehe Abschnitt 3.3).

3.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

3.3.1. *Einleitung: Fertigarzneimittel, Wirkstoff und Ausgangsstoffe*

Das 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.

Der Wirkstoff besteht aus biotechnologisch bearbeiteten Zellen und/oder Geweben.

Zusätzliche Stoffe (z. B. Gerüst- oder Bindesubstanzen, Medizinprodukte, Biomaterialien, Biomoleküle und/oder andere Bestandteile), die mit veränderten Zellen kombiniert sind und einen integralen Bestandteil davon bilden, gelten als Ausgangsstoffe, auch wenn sie nicht biologischer Herkunft sind.

Während der Herstellung des Wirkstoffs verwendete Materialien (z. B. Kulturmedien, Wachstumsfaktoren), die keinen Bestandteil des Wirkstoffs bilden sollen, gelten als Rohstoffe.

3.3.2. *Besondere Anforderungen*

Zusätzlich zu den Anforderungen von Teil I Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 dieses Anhangs gelten folgende Anforderungen:

3.3.2.1. Ausgangsstoffe

a) Es sind Informationen in zusammengefasster Form über Spende, Beschaffung und Testung der als Ausgangsstoffe verwendeten menschlichen Gewebe und Zellen gemäß der Richtlinie 2004/23/EG vorzulegen. Werden als Ausgangsstoffe Zellen oder Gewebe verwendet, die nicht gesund sind (z. B. Krebsgewebe), ist dies zu begründen.

b) Werden allogene Zellpopulationen gepoolt, sind die Pooling-Strategien und die Maßnahmen zu beschreiben, die die Rückverfolgbarkeit sicherstellen.

c) Auf die mögliche Variabilität, die durch menschliche oder tierische Gewebe und Zellen eingebracht wird, ist im Rahmen der Validierung des Herstellungsverfahrens, der Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigarzneimittel, der Entwicklung von Untersuchungsverfahren und der Festlegung von Spezifikationen und Stabilität einzugehen.

d) Bei xenogenen zellbasierten Produkten sind Informationen über die Bezugsquelle der Tiere (wie geografische Herkunft, Haltung der Tiere, Alter), spezifische Akzeptanzkriterien, Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von Infektionen der Ursprungs-/Spendertiere, Testung der Tiere auf infektiöse Erreger, einschließlich vertikal übertragener Mikroorganismen und Viren, und Nachweise für die Eignung der Anlagen für die Tierhaltung vorzulegen.

e) Bei zellbasierten Produkten, die von genetisch veränderten Tieren gewonnen werden, sind die durch die genetische Veränderung bedingten spezifischen Zelleigenschaften zu beschreiben. Es ist ausführlich zu erläutern, auf welche Weise das transgene Tier erzeugt wurde und wodurch es sich auszeichnet.

f) Für die genetische Veränderung der Zellen gelten die technischen Anforderungen gemäß Abschnitt 3.2.

g) 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.

h) Bei Gerüst- oder Bindesubstanzen und Vorrichtungen, die unter die Definition von Medizinprodukten oder aktiven implantierbaren medizinischen Geräten fallen, sind die gemäß Abschnitt 3.4 für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien vorgeschriebenen Informationen vorzulegen.

3.3.2.2. Herstellungsverfahren

a) Das Herstellungsverfahren muss validiert werden, damit die Chargen- und Verfahrenskonsistenz, die funktionale Unversehrtheit der Zellen während der Herstellung und des Transports bis zum Zeitpunkt der Anwendung oder Verabreichung und ihr geeigneter Differenzierungsstatus sichergestellt sind.

b) Werden Zellen direkt in oder auf Zellträgern wie Gerüst- oder Bindesubstanzen oder Medizinprodukten kultiviert, sind Informationen über

die Validierung des Zellkulturverfahrens in Bezug auf Zellwachstum, Funktion und Unversehrtheit der Kombination vorzulegen.

3.3.2.3. Charakterisierungs- und Kontrollstrategie

a) Es sind aussagekräftige Informationen über die Charakterisierung der Zellpopulation oder des Zellgemischs im Hinblick auf Identität, Reinheit (z. B. mikrobielle Fremdagenzien und zelluläre Verunreinigungen), Lebensfähigkeit, Wirksamkeit, Karyotyp, Tumorigenität und Eignung für den medizinischen Verwendungszweck vorzulegen. Die genetische Stabilität der Zellen ist nachzuweisen.

b) Zu produkt- und prozessbezogenen Verunreinigungen sowie zu jedem Material, über das während der Herstellung Abbauprodukte eingebracht werden können, sind qualitative und, sofern möglich, quantitative Informationen vorzulegen. Die Festsetzung der Höchstmengen von Verunreinigungen ist zu begründen.

c) Können bestimmte Freigabeprüfungen nicht am Wirkstoff oder Fertigarzneimittel, sondern nur an wichtigen Zwischenprodukten und/oder in Form prozessbegleitender Prüfungen durchgeführt werden, so ist dies zu begründen.

d) Liegen in dem zellbasierten Arzneimittel biologisch aktive Moleküle (wie Wachstumsfaktoren, Zytokine) als Bestandteile vor, ist ihre Wirkung sowie ihre Wechselwirkung mit anderen Bestandteilen des Wirkstoffs zu charakterisieren.

e) Ist eine dreidimensionale Struktur Teil der bezweckten Funktion, hat die Charakterisierung dieser zellbasierten Arzneimittel auch den Differenzierungsstatus, die strukturelle und funktionale Organisation der Zellen und, falls vorhanden, die erzeugte extrazelluläre Gerüstsubstanz zu umfassen. Falls erforderlich, ist die physikalisch-chemische Charakterisierung durch nichtklinische Untersuchungen zu ergänzen.

3.3.2.4. Hilfsstoffe

Bei einem oder mehreren in zell- oder gewebebasierten Arzneimitteln verwendeten Hilfsstoffen (z. B. den Bestandteilen des Transportmediums) gelten die Anforderungen an neuartige Hilfsstoffe gemäß Teil I dieses Anhangs, es sei denn, es liegen Daten über die Wechselwirkung zwischen den Zellen oder Geweben und diesen Hilfsstoffen vor.

3.3.2.5. Entwicklungsstudien

In der Beschreibung des Entwicklungsprogramms ist die Wahl der Materialien und Verfahren zu erläutern. Insbesondere ist die Unversehrtheit der Zellpopulation in der endgültigen Formulierung zu erörtern.

3.3.2.6. Referenzmaterialien

Ein für den Wirkstoff und/oder das Fertigarzneimittel maßgeblicher und spezifischer Referenzstandard ist zu dokumentieren und zu charakterisieren.

3.4. Besondere Anforderungen an Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien

3.4.1. *Medizinprodukte enthaltende Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 7 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007*

Es ist eine Beschreibung der physikalischen und Wirkeigenschaften des Arzneimittels sowie eine Beschreibung der Entwicklungsverfahren vorzulegen.

Die Wechselwirkung und Kompatibilität zwischen Genen, Zellen und/oder Geweben und strukturellen Bestandteilen sind zu beschreiben.

3.4.2. *Kombinierte Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß der Definition in Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007*

Für den Zell- oder Gewebeanteil des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien gelten die besonderen Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß Abschnitt 3.3, und im Fall genetisch veränderter Zellen gelten die besonderen Anforderungen an Gentherapeutika gemäß Abschnitt 3.2.

Das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät kann integraler Bestandteil des Wirkstoffs sein. Wird das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät zum Zeitpunkt der Herstellung, der Anwendung oder der Verabreichung der Fertigarzneimittel mit den Zellen kombiniert, gilt es als integraler Bestandteil des Fertigarzneimittels.

Informationen über das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät (das jeweils integraler Bestandteil des Wirkstoffs oder des Fertigarzneimittels ist), die für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien von Bedeutung sind, sind vorzulegen. Dazu gehören:

a) Informationen über die Wahl und den Funktionszweck des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts und der Nachweis der Kompatibilität des Medizinprodukts oder des aktiven implantierbaren medizinischen Geräts mit den anderen Bestandteilen des Arzneimittels;

b) der Nachweis der Konformität des aus dem Medizinprodukt bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang I der

Richtlinie 93/42/EWG des Rates([17]) festgelegt sind, beziehungsweise der Nachweis der Konformität des aus dem aktiven implantierbaren medizinischen Geräts bestehenden Teils mit den grundlegenden Anforderungen, die in Anhang 1 der Richtlinie 90/385/EWG des Rates([18]) festgelegt sind;

c) soweit zutreffend, der Nachweis, dass das Medizinprodukt oder das aktive implantierbare medizinische Gerät den in der Richtlinie 2003/32/EG der Kommission([19]) festgelegten Anforderungen in Bezug auf BSE/TSE entspricht;

d) soweit verfügbar, die Ergebnisse jeder Bewertung des aus einem Medizinprodukt oder aus einem aktiven implantierbaren medizinischen Gerät bestehenden Teils durch eine benannte (heute: notifizierte) Stelle gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG.

Die notifizierte Stelle, die die Bewertung gemäß Buchstabe d durchgeführt hat, legt bei Aufforderung durch die zuständige Behörde, die über den Antrag entscheidet, alle Informationen über die Ergebnisse der Bewertung gemäß der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Richtlinie 90/385/EWG vor. Dies kann alle Informationen und Unterlagen umfassen, die in dem betreffenden Antrag auf Konformitätsbewertung enthalten sind, soweit sie für die Beurteilung des kombinierten Arzneimittels für neuartige Therapien als Ganzes erforderlich sind.

4. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 4

4.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

Wegen der einzigartigen und unterschiedlichen strukturellen und biologischen Eigenschaften von Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Anforderungen von Teil I Modul 4 dieses Anhangs über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen von Arzneimitteln möglicherweise nicht immer zweckmäßig. In den technischen Anforderungen der Abschnitte 4.1, 4.2 und 4.3 wird erläutert, wie die Anforderungen von Teil I dieses Anhangs auf Arzneimittel für neuartige Therapien anzuwenden sind. Soweit zweckmäßig, wurden zusätzliche Anforderungen festgelegt, wobei die Besonderheiten der Arzneimittel für neuartige Therapien berücksichtigt wurden.

Die Konzeption des nichtklinischen Entwicklungsprogramms und die Kriterien, anhand derer die relevanten Tierarten und Modelle (in vitro und in vivo) ausgewählt wurden, sind im nichtklinischen Überblick zu erläutern und

[17] ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1.
[18] ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17.
[19] ABl. L 105 vom 26.4.2003, S. 18.

zu begründen. Das (die) gewählten Tiermodell(e) kann (können) immundefiziente Tiere, Knockout-Tiere, humanisierte oder transgene Tiere umfassen. Insbesondere für Immunogenitäts- und Immunotoxizitätsstudien ist der Einsatz homologer Modelle (z. B. in Mäusen analysierte Mauszellen) oder die Krankheit nachahmender Modelle zu erwägen.

Neben den Anforderungen von Teil I sind die Unbedenklichkeit, die Eignung und die biologische Kompatibilität aller strukturellen Bestandteile (wie Gerüst- oder Bindesubstanzen und Medizinprodukte) und sämtlicher Zusatzstoffe (wie zelluläre Produkte, Biomoleküle, Biomaterialien und chemische Stoffe), die im Fertigarzneimittel vorliegen, nachzuweisen. Dabei sind ihre physikalischen, mechanischen, chemischen und biologischen Eigenschaften zu berücksichtigen.

4.2. **Besondere Anforderungen an Gentherapeutika**

Bei der Festlegung von Art und Umfang der nichtklinischen Studien, die zur Bestimmung des angemessenen Umfangs nichtklinischer Unbedenklichkeitsdaten erforderlich sind, sind Wirkungsweise und Art des Gentherapeutikums zu berücksichtigen.

4.2.1. *Pharmakologie*

a) Es sind In-vitro- und In-vivo-Studien zu Wirkungen im Zusammenhang mit dem vorgeschlagenen therapeutischen Zweck (d. h. Pharmakodynamik-Studien zum Nachweis des Wirkprinzips („proof of concept“)) vorzulegen, bei denen eigens darauf abgestellte Modelle und relevante Tierarten verwendet werden, mit denen sich zeigen lässt, dass die Nukleinsäuresequenz das beabsichtigte Ziel (Zielorgan oder -zellen) erreicht und ihre bezweckte Funktion (Grad der Expression und funktionale Aktivität) erfüllt. Die Funktionsdauer der Nukleinsäuresequenz und das vorgeschlagene Dosierungsschema in den klinischen Studien sind anzugeben.

b) Zielselektivität: Soll ein Gentherapeutikum eine selektive oder auf das Ziel begrenzte Funktion erfüllen, sind Studien vorzulegen, die die Spezifizität und Dauer von Funktion und Aktivität in den Zielzellen und -geweben bestätigen.

4.2.2. *Pharmakokinetik*

a) Studien zur Biodistribution müssen Untersuchungen von Persistenz, Clearance und Mobilisierung umfassen. In den Biodistributionsstudien ist zudem auf die Gefahr eines Gentransfers in die Keimbahn einzugehen.

b) Im Rahmen der Umweltrisikobewertung sind Untersuchungen zur Ausscheidung und zur Gefahr der Übertragung auf Dritte vorzulegen,

andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

4.2.3. *Toxikologie*

a) Die Toxizität des fertigen Gentherapeutikums ist zu bewerten. Zusätzlich sind je nach Art des Arzneimittels Wirkstoffe und Hilfsstoffe getrennt zu testen, und die In-vivo-Wirkung von nicht für die physiologische Funktion bestimmten, aber von der Nukleinsäuresequenz kodierten Produkten ist zu bewerten.

b) Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung können mit Studien zur pharmakologischen und pharmakokinetischen Unbedenklichkeit, beispielsweise zur Persistenz, kombiniert werden.

c) Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sind vorzulegen, wenn eine mehrfache Verabreichung an Menschen beabsichtigt ist. Die Art der Verabreichung und der Verabreichungsplan sind eng an der geplanten klinischen Dosierung auszurichten. In den Fällen, in denen eine Einzeldosis zu einer anhaltenden Funktion der Nukleinsäuresequenz im Menschen führen kann, sind Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung in Erwägung zu ziehen. Diese Studien können länger angelegt sein als standardmäßige Toxizitätsstudien, je nachdem, wie lange das Gentherapeutikum persistiert und mit welchen potenziellen Risiken gerechnet wird. Die Dauer ist zu begründen.

d) Die Genotoxizität ist zu untersuchen. Standardmäßige Studien zur Genotoxizität sind allerdings nur dann durchzuführen, wenn sie erforderlich sind, um eine bestimmte Verunreinigung oder einen Bestandteil des Übertragungssystems zu prüfen.

e) Die Karzinogenität ist zu untersuchen. Standardmäßige lebenslange Studien zur Karzinogenität an Nagetieren sind nicht vorgeschrieben. Je nach Art des Arzneimittels ist jedoch das tumorigene Potenzial in relevanten In-vivo-/In-vitro-Modellen zu bewerten.

f) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität: Studien zur Wirkung auf die Fruchtbarkeit und die allgemeine Fortpflanzungsfunktion sind vorzulegen. Studien zur embryonalen und fötalen sowie zur perinatalen Toxizität und Studien zur Übertragung in die Keimbahn sind ebenso vorzulegen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

g) *Zusätzliche Toxizitätsstudien*

— Studien zur Integration: Studien zur Integration sind für jedes Gentherapeutikum vorzulegen, es sei denn, ihr Fehlen ist wissenschaftlich begründet, z. B. weil die Nukleinsäuresequenzen nicht in den Zellkern eindringen. Für Gentherapeutika, bei denen man nicht davon ausgeht, dass sie zur Integration befähigt sind, sind dennoch Studien zur Integration durchzuführen, wenn die Daten zur Biodistribution auf die Gefahr einer Übertragung in die Keimbahn hindeuten.

— Immunogenität und Immunotoxizität: Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

4.3. Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

4.3.1. *Pharmakologie*

a) Die primären pharmakologischen Studien müssen sich für den Nachweis des Wirkprinzips eignen. Die Wechselwirkung der zellbasierten Arzneimittel mit dem umgebenden Gewebe ist zu untersuchen.

b) Es ist zu ermitteln, welche Arzneimittelmenge benötigt wird, um die gewünschte Wirkung/die wirksame Dosis zu erreichen, und welche Dosierungshäufigkeit je nach Art des Arzneimittels erforderlich ist.

c) Sekundäre pharmakologische Studien sind zu berücksichtigen, um potenzielle physiologische Wirkungen zu beurteilen, die nicht mit der erwünschten therapeutischen Wirkung des somatischen Zelltherapeutikums, des biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukts oder der Zusatzstoffe zusammenhängen, da biologisch aktive Moleküle zusätzlich zu dem (den) betreffenden Protein(en) gebildet werden können oder das (die) betreffende(n) Protein(e) an unerwünschten Zielorten wirken kann (können).

4.3.2. *Pharmakokinetik*

a) Konventionelle pharmakokinetische Studien zu Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung sind nicht vorgeschrieben. Allerdings sind je nach Art des Arzneimittels Parameter wie Lebensfähigkeit, Lebensdauer, Verteilung, Wachstum, Differenzierung und Migration zu untersuchen; andernfalls ist dies im Antrag aufgrund der Art des betreffenden Arzneimittels hinreichend zu begründen.

b) Bei somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten, die systemisch aktive Biomoleküle erzeugen, ist die Verteilung, Dauer und Menge der Expression dieser Moleküle zu untersuchen.

4.3.3. *Toxikologie*

a) Die Toxizität des Fertigarzneimittels ist zu bewerten. Einzelversuche mit dem (den) Wirkstoff(en), den Hilfsstoffen, den Zusatzstoffen und sämtlichen prozessbedingten Verunreinigungen sind zu berücksichtigen.

b) Die Beobachtungsdauer kann jene von standardmäßigen Toxizitätsstudien übersteigen, und die voraussichtliche Lebensdauer des Arzneimittels ist ebenso zu berücksichtigen wie sein pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Die Dauer ist zu begründen.

c) Konventionelle Karzinogenitäts- und Genotoxizitätsstudien sind nicht erforderlich, mit Ausnahme von Studien zur Tumorigenität des Arzneimittels.

d) Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

e) Bei zellbasierten Arzneimitteln, die Tierzellen enthalten, ist auf die damit verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken wie die Übertragung xenogener Erreger auf den Menschen einzugehen.

5. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 5

5.1. **Besondere Anforderungen an alle Arzneimittel für neuartige Therapien**

5.1.1. Die besonderen Anforderungen in diesem Abschnitt von Teil IV gelten zusätzlich zu den Anforderungen, die in Teil I Modul 5 dieses Anhangs dargelegt sind.

5.1.2. Bedarf es zur klinischen Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien einer besonderen Begleittherapie und sind damit chirurgische Eingriffe verbunden, ist das gesamte Therapieverfahren zu untersuchen und zu beschreiben. Es sind Informationen über die Standardisierung und Optimierung dieser Verfahren während der klinischen Entwicklung vorzulegen.

Falls Medizinprodukte, die während der chirurgischen Eingriffe zur Anwendung, Implantation oder Verabreichung des Arzneimittels für neuartige Therapien verwendet werden, Folgen für die Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels haben können, sind Informationen über diese Medizinprodukte vorzulegen.

Die speziellen Fachkenntnisse für die Anwendung, Implantation, Verabreichung oder Nachsorge sind festzulegen. Falls erforderlich ist ein Programm für die Schulung von Fachkräften des Gesundheitswesens in Verwendung, Anwendung, Implantation oder Verabreichung dieser Arzneimittel vorzulegen.

5.1.3. Da sich das Herstellungsverfahren von Arzneimitteln für neuartige Therapien aufgrund ihrer Natur während der klinischen Entwicklung verändern kann, können zusätzliche Studien zum Nachweis der Vergleichbarkeit erforderlich sein.

5.1.4. Im Laufe der klinischen Entwicklung ist auch auf Risiken einzugehen, die durch potenzielle Krankheitserreger oder die Verwendung von Material tierischer Herkunft bedingt sind, sowie auf die Maßnahmen, die zur Beherrschung dieser Risiken ergriffen werden.

5.1.5. Die gewählte Dosierung und der Verwendungsplan sind in Dosisfindungsstudien festzulegen.

5.1.6. Die Wirksamkeit ist im Hinblick auf den angegebenen Verwendungszweck durch relevante Ergebnisse klinischer Studien zu belegen, in denen klinisch aussagekräftige Endpunkte für den Verwendungszweck eingesetzt wurden. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen kann der Nachweis der Langzeitwirksamkeit erforderlich sein. Die Strategie zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit ist darzustellen.

5.1.7. In den Risikomanagementplan ist eine Strategie für die Langzeitbeobachtung von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit aufzunehmen.

5.1.8. Bei kombinierten Arzneimitteln für neuartige Therapien sind die Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien für das kombinierte Arzneimittel als Ganzes zu konzipieren und an diesem durchzuführen.

5.2. Besondere Anforderungen an Gentherapeutika

5.2.1. *Studien zur Pharmakokinetik am Menschen*

Die Studien zur Pharmakokinetik am Menschen müssen Folgendes beinhalten:

a) Studien zur Ausscheidung des Gentherapeutikums;

b) Studien zur Biodistribution;

c) pharmakokinetische Studien über das Arzneimittel und die durch Genexpression entstandenen wirksamen Anteile (z. B. exprimierte Proteine oder Genomsignaturen).

5.2.2. *Studien zur Pharmakodynamik am Menschen*

In Studien zur Pharmakodynamik am Menschen sind die Expression und die Funktion der Nukleinsäuresequenz nach Verabreichung des Gentherapeutikums zu untersuchen.

5.2.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

a) Entstehen eines replikationskompetenten Vektors,

b) Entstehen neuer Stämme,

c) Austausch bestehender Genomsequenzen („Reassortment“),

d) neoplastische Vermehrung aufgrund von Insertionsmutagenese.

5.3. **Besondere Anforderungen an somatische Zelltherapeutika**

5.3.1. *Somatische Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion bestimmter aktiver Biomoleküle beruht*

Bei somatischen Zelltherapeutika, bei denen die Wirkungsweise auf der Produktion eines oder mehrerer bestimmter aktiver Biomoleküle beruht, ist das pharmakokinetische Profil (insbesondere die Verteilung, Dauer und Menge der Expression) dieser Moleküle, sofern möglich, zu untersuchen.

5.3.2. *Biodistribution, Persistenz und dauerhaftes Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika*

Die Biodistribution, Persistenz und das dauerhafte Anwachsen von Bestandteilen somatischer Zelltherapeutika sind in der klinischen Entwicklung zu untersuchen.

5.3.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

In Unbedenklichkeitsstudien ist Folgendes zu untersuchen:

a) Verteilung und Anwachsen nach Verabreichung,

b) ektopisches Anwachsen,

c) onkogene Transformation und Beständigkeit der Zell-/Gewebelinie.

5.4. Besondere Anforderungen an biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

5.4.1. *Studien zur Pharmakokinetik*

Sind konventionelle Pharmakokinetikstudien für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nicht relevant, sind in der klinischen Entwicklung die Biodistribution, die Persistenz und der Abbau der Bestandteile der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu untersuchen.

5.4.2. *Studien zur Pharmakodynamik*

Die Pharmakodynamikstudien sind im Hinblick auf die Besonderheiten der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu konzipieren und auszugestalten. Der Nachweis des Wirkprinzips und der Kinetik des Arzneimittels zur Erzielung der bezweckten Regeneration, Wiederherstellung oder Ersetzung ist zu erbringen. Dabei sind geeignete pharmakodynamische Marker zu berücksichtigen, die sich auf Verwendungszweck und Struktur beziehen.

5.4.3. *Studien zur Unbedenklichkeit*

Es gilt Abschnitt 5.3.3.

ANHANG III

QUALIFIKATIONEN EINER SACHKUNDIGEN PERSON

1. Die sachkundige Person muss einen Universitätsabschluss in einem oder mehreren der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete haben: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie.

2. Die sachkundige Person muss mindestens zwei Jahre lang in Vollzeit praktische Erfahrung in einem oder mehreren Unternehmen mit Herstellungserlaubnis erworben haben und ausreichende Kenntnisse in den Bereichen Herstellung, Prüfung, Lieferketten, Gute Herstellungspraxis und pharmazeutische Qualitätssysteme sowie Regulierungsverfahren und Inhalt des Dossiers erlangt haben, um die Qualität von Arzneimitteln zu gewährleisten.

3. Die sachkundige Person muss im Besitz eines Diploms, Zeugnisses oder eines sonstigen Nachweises sein über einen akademischen oder einen von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von mindestens vier Jahren Dauer, der theoretischen und praktischen Unterricht in einem der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete umfasst: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie.

   Die Mindestdauer des akademischen Ausbildungsgangs kann jedoch dreieinhalb Jahre betragen, wenn auf den Ausbildungsgang eine theoretische und praktische Ausbildung von mindestens einem Jahr folgt, die ein Praktikum von mindestens sechs Monaten in einer Apotheke mit Publikumsverkehr umfasst und durch eine Prüfung auf Hochschulniveau abgeschlossen wird.

   Bestehen in einem Mitgliedstaat zwei akademische oder zwei von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannte Ausbildungsgänge, von denen sich der eine über vier, der andere über drei Jahre erstreckt, so ist davon auszugehen, dass das Diplom, das Zeugnis oder der sonstige Nachweis über den akademischen oder als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von drei Jahren Dauer die Anforderung an die Dauer nach Unterabsatz 2 erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannt werden.

   Der Ausbildungsgang umfasst theoretischen und praktischen Unterricht in wenigstens folgenden Grundfächern:

a) Experimentelle Physik,

b) Allgemeine und anorganische Chemie,

c) Organische Chemie,

d) Analytische Chemie,

e) Pharmazeutische Chemie, einschließlich Arzneimittelanalyse,

f) Allgemeine und angewandte (medizinische) Biochemie,

g) Physiologie,

h) Mikrobiologie,

i) Pharmakologie,

j) Pharmazeutische Technologie,

k) Toxikologie,

l) Pharmazeutische Biologie (Lehre von der Zusammensetzung und den Wirkungen von natürlichen Wirkstoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs).

Der Unterricht in diesen Fächern muss so ausgewogen sein, dass er dem Betreffenden die Erfüllung der Verpflichtungen nach Artikel 153 ermöglicht.

Falls bei bestimmten Diplomen, Zeugnissen oder sonstigen Nachweisen nach Unterabsatz 1 die in diesem Absatz genannten Kriterien nicht eingehalten werden, müssen die zuständigen Stellen des Mitgliedstaats sich vergewissern, dass der Betreffende in den jeweiligen Fächern ausreichende Kenntnisse nachgewiesen hat.

4. Die sachkundige Person muss mindestens zwei Jahre in einem oder mehreren Unternehmen oder einer oder mehreren Einrichtungen ohne Erwerbszweck, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sein.

5. Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung der Zweiten Richtlinie 75/319/EWG des Rates[20] die Tätigkeit der in Artikel 152 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen dieses Anhangs zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit in der Union weiter auszuüben.

6. Die Inhaber eines Diploms, Zeugnisses oder sonstigen Nachweises über einen akademischen oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang in einem wissenschaftlichen Fachgebiet, das sie zur Ausübung der Tätigkeiten der in Artikel 48 genannten Person gemäß den Rechtsvorschriften dieses Mitgliedstaates befähigt, können, wenn sie ihre Ausbildung vor dem 21. Mai 1975 begonnen haben, die Befähigung erlangen, in diesem Mitgliedstaat die Aufgaben der in Artikel 152 genannten Person wahrzunehmen, sofern sie nach Bekanntgabe dieser Richtlinie vor dem 21. Mai 1985 bereits mindestens zwei Jahre lang in einem oder mehreren Unternehmen oder einer oder mehreren Einrichtungen ohne Erwerbszweck, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, unter unmittelbarer Aufsicht einer in Artikel 152 genannten Person eine überwachende Tätigkeit bei der Herstellung ausgeübt haben und auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse der Wirkstoffe sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sind.

[20] Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13). Die Richtlinie ist nicht mehr in Kraft.

ANHANG IV

ANGABEN AUF DER KENNZEICHNUNG

Die äußere Umhüllung oder – sofern nicht vorhanden – die Primärverpackung jedes Arzneimittels muss die nachstehenden Angaben aufweisen:

a) Name des Arzneimittels, einschließlich in Brailleschrift, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform, und gegebenenfalls den Hinweis, ob es zur Anwendung für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist; enthält das Arzneimittel bis zu drei Wirkstoffe, muss der internationale Freiname (INN) aufgeführt werden oder, falls dieser nicht existiert, der gebräuchliche Name;

b) qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen nach Dosierungseinheit oder je nach Form der Verabreichung für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung der gebräuchlichen Bezeichnungen;

c) pharmazeutische Form und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten;

d) ein Verzeichnis der Hilfsstoffe mit bekannter Wirkungsweise, die in den nach Artikel 68 veröffentlichten ausführlichen Angaben vorgesehen sind;

e) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung. Es ist Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierung vorzusehen;

f) besondere Warnhinweise, wonach das Arzneimittel außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufzubewahren ist;

g) besondere Warnhinweise, wenn diese bei dem betreffenden Arzneimittel geboten sind;

h) unverschlüsseltes Verfalldatum (Monat/Jahr);

i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

j) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Arzneimittel oder des Abfalls von Arzneimitteln sowie einen Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme;

k) Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und gegebenenfalls der Name des von ihm benannten Vertreters;

l) Nummer der Zulassung;

m) Nummer der Herstellungscharge;

n) Verwendungszweck bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln;

o) im Fall der in Artikel 67 Absatz 1 genannten Arzneimittel – außer radioaktiven Arzneimitteln – Sicherheitsmerkmale, die es Großhändlern und Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind, ermöglichen,

   i) die Echtheit des Arzneimittels zu überprüfen und

   ii) einzelne Packungen zu identifizieren;

- sowie eine Vorrichtung, die es ermöglicht zu überprüfen, ob die äußere Umhüllung manipuliert worden ist.

ANHANG V

INHALT DER FACHINFORMATION

Die Fachinformation muss folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

(1) Name des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform;

(2) Qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und des Hilfsstoffs, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist. Der übliche gebräuchliche Name oder chemische Name wird verwendet;

(3) Darreichungsform;

(4) Klinische Angaben:

a) therapeutische Indikationen,

b) Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und – soweit erforderlich – bei Kindern,

c) Gegenanzeigen,

d) besondere Warn- und Vorsichtshinweise für den Gebrauch und bei immunologischen Arzneimitteln alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die von Personen, die mit immunologischen Arzneimitteln zu tun haben, und von Personen, die diese Arzneimittel Patienten verabreichen, zu treffen sind, sowie alle gegebenenfalls von dem Patienten zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen,

e) medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen,

f) Verwendung bei Schwangerschaft und in der Stillzeit,

g) Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen,

h) unerwünschte Nebenwirkungen,

i) Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel);

(5) Pharmakologische Eigenschaften:

a) pharmakodynamische Eigenschaften,

b) pharmakokinetische Eigenschaften,

c) nichtklinische Sicherheitsdaten;

(6) Pharmazeutische Angaben:

a) Liste der Hilfsstoffe,

b) Hauptinkompatibilitäten,

c) Dauer der Haltbarkeit, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung,

d) besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

e) Art und Inhalt des Behältnisses,

f) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von angebrochenen Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien; im Falle antimikrobieller Arzneimittel zusätzlich zu den Vorsichtsmaßnahmen einen Warnhinweis, dass eine unsachgemäße

Entsorgung des Arzneimittels zur Entstehung antimikrobieller Resistenzen beiträgt;

(7) Zulassungsinhaber;

(8) Zulassungsnummern;

(9) Datum der Erteilung der Erstzulassung oder Verlängerung der Zulassung;

(10) Datum der Überarbeitung des Textes;

(11) für radioaktive Arzneimittel alle zusätzlichen Einzelheiten der internen Strahlungsdosimetrie;

(12) für radioaktive Arzneimittel zusätzliche detaillierte Anweisungen für die ex-temporane Zubereitung und die Qualitätskontrolle für diese Zubereitung und gegebenenfalls Höchstlagerzeit, während der eine Zwischenzubereitung wie ein Eluat oder das gebrauchsfertige radioaktive Arzneimittel seinen vorgesehenen Spezifikationen entspricht.

Für Zulassungen nach den Artikeln 9 bis 12 und für nachfolgende Änderungen müssen die Teile der Fachinformation des Referenzarzneimittels, die sich auf die Indikationen oder Dosierungen beziehen und die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Generikums oder eines Biosimilars noch unter das Patentrecht fallen, nicht enthalten sein.

ANHANG VI

INHALT DER PACKUNGSBEILAGE

Die Packungsbeilage muss folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

(1) zur Identifizierung des Arzneimittels:

a) den Namen des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform, und gegebenenfalls den Hinweis, ob es zur Anwendung für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist; der gebräuchliche Name muss aufgeführt werden, wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält und sein Name ein Fantasiename ist;

b) die pharmazeutisch-therapeutische Klasse oder Wirkungsweise in einer für den Patienten leicht verständlichen Form;

(2) die therapeutischen Indikationen;

(3) eine Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen:

a) Gegenanzeigen,

b) entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung,

c) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (z. B. mit Alkohol, Tabak, Nahrungsmitteln), die die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinträchtigen können,

d) besondere Warnhinweise;

(4) die für eine ordnungsgemäße Verwendung erforderlichen üblichen Anweisungen, insbesondere

a) Dosierung,

b) Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung,

c) Häufigkeit der Verabreichung, erforderlichenfalls mit Angabe des genauen Zeitpunkts, zu dem das Arzneimittel verabreicht werden kann oder muss,

- sowie gegebenenfalls je nach Art des Arzneimittels:

d) Dauer der Behandlung, falls diese begrenzt werden sollte,

e) Maßnahmen für den Fall einer Überdosierung (z. B. Symptome, Erste-Hilfe-Maßnahmen),

f) Maßnahmen für den Fall, dass die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde,

g) gegebenenfalls Hinweis auf das Risiko, dass das Absetzen des Arzneimittels Entzugserscheinungen auslösen kann;

h) die ausdrückliche Empfehlung, gegebenenfalls den Arzt oder Apotheker zur Klärung der Verwendung des Arzneimittels zu konsultieren;

(5) eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung des Arzneimittels eintreten können, und der gegebenenfalls zu ergreifenden Gegenmaßnahmen;

(6) folgende Verweise:

a) das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum sowie eine Warnung davor, das Arzneimittel nach Überschreiten dieses Datums zu verwenden,

b) gegebenenfalls Hinweis auf besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,

c) gegebenenfalls Warnung vor bestimmten sichtbaren Anzeichen dafür, dass ein Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist,

d) vollständige qualitative Zusammensetzung (Wirkstoffe und Hilfsstoffe) sowie quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen unter Verwendung gebräuchlicher Namen für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

e) Darreichungsform und Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten für jede Verabreichungsform des Arzneimittels,

f) Informationen darüber, wo die Packungsbeilage in für Menschen mit Behinderungen zugänglichen Formaten verfügbar ist;

g) Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und gegebenenfalls der Name der von ihm benannten Vertreter in den Mitgliedstaaten;

h) Name und Anschrift des Herstellers;

(7) das Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage;

(8) bei antimikrobiellen Mitteln ein Warnhinweis, dass die unsachgemäße Verwendung und Entsorgung des Arzneimittels zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen beiträgt.

In der in Nummer 3 genannten Aufzählung:

a) ist die besondere Situation bestimmter Verbrauchergruppen zu berücksichtigen (Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen, Menschen mit besonderen Erkrankungen und Menschen mit Behinderungen),

b) sind gegebenenfalls die möglichen Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen anzugeben,

c) sind die Hilfsstoffe anzugeben, deren Kenntnis für eine sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels wichtig ist und die in den in Artikel 77 genannten ausführlichen Angaben enthalten sind.

ANHANG VII

BEREICHE FÜR ANGEPASSTE RAHMEN NACH ARTIKEL 28

Arzneimittel, die Phagen enthalten, in Fällen, in denen das Arzneimittel je nach dem spezifischen klinischen Kontext eine variable Zusammensetzung aufweist.

ANHANG VIII

ENTSPRECHUNGSTABELLE

Richtlinie 2001/83/EG	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vorliegende Richtlinie
Artikel 2 Absatz 1		Artikel 1 Absätze 1 und 2
Artikel 2 Absatz 2		Artikel 1 Absatz 4
Artikel 2 Absatz 3		Artikel 1 Absatz 3 und Artikel 142 Absatz 1 Satz 2
Artikel 3 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 1 Absatz 5 Buchstaben a, b und c
Artikel 3 Absatz 7		Artikel 2 Absätze 1 und 2
Artikel 4 Absatz 4		Artikel 1 Absatz 10 Buchstabe a
Artikel 110		Artikel 1 Absatz 7
Artikel 4 Absatz 3		Artikel 1 Absatz 9
Artikel 4 Absatz 5		Artikel 1 Absatz 8
Artikel 5 Absatz 1		Artikel 3 Absatz 1
Artikel 5 Absatz 2		Artikel 3 Absatz 2
Artikel 5 Absatz 3		Artikel 3 Absatz 3
Artikel 5 Absatz 4		Artikel 3 Absatz 4
Artikel 6 Absatz 1		Artikel 5
Artikel 6 Absatz 2		Artikel 16 Absatz 1
Artikel 7		Artikel 16 Absatz 2
Artikel 6 Absatz 1		Artikel 5 Absatz 1
Artikel 8 Absatz 3		Artikel 6 Absatz 2 und Anhang I
Artikel 8 Absatz 3 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 6 Absätze 3 und 4

	Artikel 7 und Artikel 8	Artikel 6 Absatz 5
	Artikel 9	Artikel 6 Absatz 6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 9 Absatz 1
Artikel 10 Absatz 2 Buchstabe b Satz 3		Artikel 9 Absatz 3 Unterabsatz 2
Artikel 10 Absatz 1 Unterabsatz 3		Artikel 9 Absatz 3
Artikel 10 Absatz 2 Buchstabe b Satz 2		Artikel 9 Absatz 4
Artikel 10 Absatz 3		Artikel 10
Artikel 10 Absatz 4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 30
Artikel 17 Absatz 1 Unterabsatz 2		Artikel 33 Absätze 1 und 2, Artikel 35
Artikel 17 Absatz 2		Artikel 33 Absatz 3
Artikel 18		Artikel 33 Absatz 4
Artikel 19 Absatz 1		Artikel 29 Absatz 1 Buchstaben a, b und c
	Artikel 23 Absatz 1	Artikel 48 Absätze 1 und 2
	Artikel 23 Absatz 2 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b	Artikel 48 Absatz 3
	Artikel 23 Absatz 2 Unterabsatz 2	Artikel 48 Absatz 4
	Artikel 23 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 48 Absatz 5
	Artikel 24	Artikel 48 Absatz 6
	Artikel 28 Absatz 1 Unterabsatz 2	Artikel 49 Absatz 1

	Artikel 28 Absatz 2	Artikel 49 Absatz 2
	Artikel 28 Absatz 3 Satz 1	Artikel 49 Absatz 3
	Artikel 29 Unterabsatz 3	Artikel 49 Absatz 4
Artikel 20 Unterabsatz 1		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a Unterabsatz 1		Artikel 44 Absatz 1 Buchstaben a bis f
Artikel 21a Unterabsatz 2		Artikel 44 Absatz 2
Artikel 22		Artikel 45 Absätze 1 und 2
Artikel 26 Absatz 1		Artikel 47 Absatz 1 Buchstaben a, b und c
Artikel 26 Absätze 2 und 3		Artikel 47 Absätze 2 und 3
Artikel 6 Absatz 1a		Artikel 56 Absatz 1
Artikel 23a Unterabsatz 1		Artikel 56 Absatz 2
Artikel 8 Absatz 2		Artikel 56 Absatz 6
Artikel 23a Unterabsatz 3		Artikel 56 Absatz 9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71 Absatz 1		Artikel 51 Absatz 1 Buchstaben a bis d
Artikel 71 Absatz 2		Artikel 51 Absatz 3
Artikel 71 Absatz 3		Artikel 51 Absatz 4
Artikel 71 Absätze 4 und 5		Artikel 51 Absätze 5 und 6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55

Artikel 11 Unterabsatz 1 einleitender Satz		Artikel 62 Absatz 1
Artikel 11 Unterabsatz 2		Artikel 62 Absatz 2
Artikel 11 Unterabsatz 4		Artikel 62 Absatz 3
Artikel 58		Artikel 63 Absatz 1
Artikel 63 Absatz 2 Unterabsatz 1 Satz 1		Artikel 63 Absatz 2
Artikel 58		Artikel 63 Absatz 4
Artikel 59 Absatz 1 Unterabsatz 1 einleitender Satz		Artikel 64 Absatz 1
Artikel 59 Absatz 1 Unterabsatz 3		Artikel 64 Absatz 2
Artikel 59 Absatz 3		Artikel 64 Absatz 3
Artikel 54 einleitender Satz		Artikel 65 Absatz 1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 67		Artikel 68 Absatz 4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63 Absatz 1 Unterabsätze 1 und 2		Artikel 74 Absätze 1 und 2
Artikel 63 Absatz 2 Unterabsatz 1 Satz 2		Artikel 74 Absatz 3
Artikel 63 Absatz 3 Satz 2		Artikel 74 Absatz 4
Artikel 63 Absatz 3 Satz 1		Artikel 75 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78

Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77
Artikel 10 Absatz 5		Artikel 81 Absatz 2 Buchstabe d
Artikel 10 Absatz 6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28 Absatz 1		Artikel 34 Absätze 1 und 2, Artikel 36 Absätze 1 und 2
Artikel 28 Absatz 2		Artikel 36 Absätze 5 und 6
Artikel 28 Absatz 3		Artikel 34 Absatz 5
Artikel 28 Absätze 4 und 5		Artikel 34 Absätze 6 und 7, Artikel 36 Absätze 6 und 8
Artikel 29 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 38 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 29 Absatz 4 Satz 1		Artikel 38 Absatz 4
Artikel 29 Absatz 6		Artikel 38 Absatz 5
Artikel 30 Absatz 1		Artikel 39
Artikel 30 Absatz 2		Artikel 40
Artikel 32 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 41 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 32 Absatz 4 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis d		Artikel 41 Absatz 4 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis d
Artikel 32 Absatz 4 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 41 Absatz 4 Unterabsätze 2 und 3
Artikel 32 Absatz 5		Artikel 41 Absatz 5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81 Unterabsatz 3		Artikel 56 Absatz 3 Unterabsatz 2
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60

Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36 Absatz 1	Artikel 86 Absatz 1
	Artikel 36 Absatz 2	Artikel 86 Absatz 2
	Artikel 36 Absatz 3	Artikel 86 Absatz 3
	Artikel 36 Absatz 5	Artikel 86 Absatz 4
Artikel 22a, Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b		Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 22a Unterabsatz 2		Artikel 87 Absatz 1 Unterabsatz 2
Artikel 22a Absätze 2 und 3		Artikel 87 Absätze 2 und 3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23 Absätze 1, 2 und 3		Artikel 90 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 23 Absatz 4 Unterabsatz 1		Artikel 90 Absatz 4 Satz 1
Artikel 23 Absatz 4 Unterabsatz 2		Artikel 90 Absatz 5
Artikel 23b Absatz 1		Artikel 92 Absatz 2
Artikel 23b Absatz 2		Artikel 92 Absatz 3 Sätze 1 und 2
Artikel 23b Absatz 2a		Artikel 92 Absatz 4 einleitender Satz und Buchstaben a und b
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45 Absatz 1	Artikel 94 Absatz 1
	Artikel 46 Absatz 3	Artikel 94 Absatz 3
	Artikel 46 Absatz 4	Artikel 94 Absatz 4
	Artikel 46 Absatz 5	Artikel 94 Absatz 5
Artikel 31 Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1

		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 2
Artikel 31 Absatz 1 Unterabsätze 2 bis 5		Artikel 95 Absatz 1 Unterabsätze 2 bis 5
Artikel 31 Absätze 2, 3 und 4		Artikel 95 Absätze 2, 3 und 4
Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102 Unterabsatz 1 Buchstaben a bis e		Artikel 97 Absatz 1
Artikel 102 Unterabsatz 2		Artikel 97 Absatz 2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104 Absätze 1 und 2		Artikel 99 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 99 Absatz 4
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 2		Artikel 99 Absatz 5
Artikel 104 Absatz 4		Artikel 99 Absatz 6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis c sowie Buchstabe e
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105 Absätze 1 bis 5
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 1
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 2		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 1 Satz 3
Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 2		Artikel 106 Absatz 1 Unterabsatz 2

Artikel 107a Absätze 2 bis 6		Artikel 106 Absätze 2 bis 6
Artikel 107b Absatz 1 Unterabsatz 1		Artikel 107 Absatz 1 Unterabsatz 1
Artikel 107b Absatz 1 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 107 Absatz 2
Artikel 107b Absätze 2 und 3		Artikel 107 Absätze 3 und 4
Artikel 107c		Artikel 108
Artikel 107d		Artikel 109
Artikel 107e		Artikel 110
Artikel 107f		Artikel 111
Artikel 107g		Artikel 112
Artikel 107h		Artikel 113
Artikel 107i		Artikel 114
Artikel 107j		Artikel 115
Artikel 107k		Artikel 116
Artikel 107m		Artikel 117
Artikel 107n		Artikel 118
Artikel 107o		Artikel 119
Artikel 107p		Artikel 120
Artikel 107q		Artikel 121
Artikel 108		Artikel 122
Artikel 108a		Artikel 123
Artikel 108b		Artikel 124
Artikel 13		Artikel 125
Artikel 14		Artikel 126
Artikel 15		Artikel 127

Artikel 39		Artikel 128
Artikel 68		Artikel 129
Artikel 69		Artikel 130
Artikel 100		Artikel 131
Artikel 124		Artikel 132
Artikel 16 Absätze 1 und 2		Artikel 133
Artikel 16 Absatz 3, Artikel 53, 85, 119		Artikel 133 Absatz 3
Artikel 16a		Artikel 134
Artikel 16b		Artikel 135
Artikel 16c		Artikel 136
Artikel 16d		Artikel 137
Artikel 16e		Artikel 138
Artikel 16f		Artikel 139
Artikel 16g		Artikel 140
Artikel 16h Absatz 1		Artikel 141 Absatz 1
Artikel 16h Absatz 2		Artikel 141 Absatz 2 Unterabsätze 1 und 2
Artikel 16h Absatz 2 Unterabsatz 5		Artikel 141 Absatz 2 Unterabsatz 3
Artikel 16h Absätze 3 und 4		Artikel 141 Absätze 3 und 4
Artikel 40 Absatz 1		Artikel 142 Absatz 1
Artikel 40 Absatz 2 Unterabsatz 1		Artikel 142 Absatz 2
Artikel 40 Absatz 2 Unterabsatz 2		Artikel 142 Absatz 3 einleitender Satz und Buchstabe a
Artikel 40 Absatz 3		Artikel 142 Absatz 4
Artikel 40 Absatz 4		Artikel 142 Absatz 5

Artikel 41 Unterabsatz 1		Artikel 143 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a, b und c
Artikel 41 Unterabsatz 2		Artikel 143 Absatz 2
Artikel 42		Artikel 144 Absatz 1 Unterabsatz 1, Artikel 144 Absätze 2 und 3
Artikel 43		Artikel 144 Absatz 1 Unterabsatz 2
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147 Absätze 1 und 2
Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b Absatz 1		Artikel 150 Absatz 1
Artikel 118b		Artikel 150 Absatz 2
Artikel 52b Absatz 2		Artikel 150 Absatz 3
Artikel 48 Absätze 1 und 2		Artikel 151 Absätze 1 und 2
Artikel 49 Absatz 1		Artikel 152 Absatz 1
Artikel 51		Artikel 153 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47 Unterabsätze 1 bis 4		Artikel 160
Artikel 47 Unterabsatz 5		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b Absätze 1, 2 und 3		Artikel 158 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 46b Absatz 4		Artikel 158 Absatz 4

Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165 Absatz 1 Satz 2
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166 Absätze 1 bis 4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169
Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b Absatz 1		Artikel 171 Absatz 1
Artikel 85b Absatz 2 Unterabsätze 1 und 3		Artikel 171 Absatz 2
Artikel 85b Absätze 3 und 4		Artikel 171 Absätze 3 und 4
Artikel 85c Absätze 1 und 2		Artikel 172 Absätze 1 und 2
Artikel 85c Absatz 6		Artikel 172 Absatz 3
Artikel 85c Absatz 3		Artikel 173 Absätze 1 und 2
Artikel 85c Absatz 4		Artikel 174 Absatz 1
Artikel 85c Absatz 5		Artikel 174 Absatz 2
Artikel 85d		Artikel 174 Absatz 3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176 Absätze 1, 2 und 3
Artikel 88		Artikel 177
Artikel 89		Artikel 178
Artikel 90		Artikel 179
Artikel 91		Artikel 180

Artikel 92		Artikel 181
Artikel 93		Artikel 182
Artikel 94		Artikel 183
Artikel 95		Artikel 184
Artikel 96 Absatz 1		Artikel 185 Absatz 1
Artikel 96 Absatz 2		Artikel 185 Absatz 3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111 Absatz 1		Artikel 188 Absätze 1, 2 und 6
Artikel 111 Absatz 1a		Artikel 188 Absatz 3 Buchstabe a
Artikel 111 Absatz 1b Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 3 Buchstabe b
Artikel 111 Absatz 1b Unterabsatz 2 Buchstaben a und b		Artikel 188 Absatz 5 Buchstaben b, d und f
Artikel 111 Absatz 1c		Artikel 188 Absatz 6
Artikel 111 Absatz 1d		Artikel 188 Absatz 5 Buchstabe g
Artikel 111 Absatz 1g		Artikel 188 Absatz 7
Artikel 111 Absatz 1h		Artikel 188 Absatz 8
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 9
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 2		Artikel 188 Absatz 10
Artikel 111 Absatz 3 Unterabsatz 3		Artikel 188 Absatz 11
Artikel 111 Absatz 4		Artikel 188 Absatz 12
Artikel 111 Absatz 5 Unterabsatz 1		Artikel 188 Absatz 13
Artikel 111 Absatz 6		Artikel 188 Absatz 15

Artikel 111 Absatz 7		Artikel 188 Absatz 16
Artikel 111 Absatz 8		Artikel 188 Absatz 17
Artikel 111a Unterabsatz 1		Artikel 190 Absatz 1
Artikel 111a Unterabsatz 2		Artikel 190 Absatz 2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116 Unterabsatz 1		Artikel 195 Absatz 1
Artikel 116 Unterabsätze 2 und 3		Artikel 195 Absätze 3 und 4
Artikel 118 Absatz 1		Artikel 195 Absatz 5
Artikel 117 Absatz 1		Artikel 196 Absatz 1 einleitender Satz und Buchstaben a bis e
Artikel 117 Absätze 2 und 3		Artikel 196 Absätze 2 und 3
Artikel 117a Absätze 1 bis 3		Artikel 197
Artikel 118 Absatz 2		Artikel 198
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118 Buchstabe c		Artikel 201 Absatz 2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a Absätze 1 bis 4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207

Artikel 5a		Artikel 209 Absatz 1
Artikel 8 Absätze 2a und 2b Unterabsatz 1		Artikel 209 Absatz 2 Unterabsatz 1
Artikel 8 Absatz 2b Unterabsatz 2		Artikel 209 Absatz 2 Unterabsatz 2
Artikel 18a Absätze 1 und 2		Artikel 209 Absätze 3 und 4
Artikel 20 Unterabsatz 2		Artikel 209 Absatz 5
Artikel 40 Absatz 1a Unterabsatz 1		Artikel 209 Absatz 6
Artikel 40 Absatz 3a		Artikel 209 Absatz 7
Artikel 48 Absatz 3		Artikel 209 Absatz 8
Artikel 104 Absatz 3 Unterabsatz 3		Artikel 209 Absatz 9
Artikel 127d Absatz 1		Artikel 209 Absatz 10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8 Absatz 2b		Artikel 211 Absatz 1
Artikel 20 Unterabsatz 2		Artikel 211 Absatz 2
Artikel 40 Absatz 1a		Artikel 211 Absatz 3
Artikel 40 Absatz 3a		Artikel 211 Absatz 4
Artikel 126c		Artikel 211 Absatz 5
Artikel 127d		Artikel 211 Absatz 9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121 Absatz 1		Artikel 214 Absatz 1
Artikel 121 Absatz 2 Unterabsatz 1		Artikel 214 Absatz 2
Artikel 121 Absatz 3 Unterabsatz 1		Artikel 214 Absatz 3
Artikel 121 Absatz 4		Artikel 214 Absatz 4

Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben a bis c		Anhang I Nummern 1, 2 und 3
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d bis i		Anhang I Nummern 6 bis 12
Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben ia bis m		Anhang I Nummern 14 bis 20
Artikel 9		Anhang I Nummer 22
Anhang I		Anhang II
Artikel 49 Absatz 2		Anhang IV Nummer 1
Artikel 49 Absatz 2		Anhang IV Nummer 4
Artikel 49 Absatz 3 Unterabsatz 1		Anhang IV Nummer 5
Artikel 50 Absatz 1		Anhang IV Nummer 6
Artikel 50 Absatz 2 Unterabsatz 1		Anhang IV Nummer 7
Artikel 54		Artikel 65 Anhang V
Artikel 11		Anhang VI
Artikel 59		Anhang VII Nummern 1 bis 7