

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen.

Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts

**zum Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei der zuständigen
Bundesoberbehörde nach § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sowie
§ 7 der Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V),
zur Anzeige nachträglicher Änderungen während der Durchführung
klinischer Prüfungen nach § 10 sowie zur Anzeige der Beendigung einer
klinischen Prüfung nach § 13 Abs. 8 und 9 dieser Rechtsverordnung**

vom 10. August 2006

Inhalt

I.	Einleitung	4
II.	Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation.....	5
III.	Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I-III	11
IV.	Anforderungen an die präklinische Dokumentation für Prüfpräparate.....	11
V.	Anforderungen an die klinische Dokumentation	13
VI.	Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung	16
VII.	Nachträgliche Änderungen	17
VIII.	Unterbrechung, Beendigung und Zusammenfassung des Berichts	21
IX.	Glossar	22
X.	Verzeichnis der zitierten Richtlinien und Leitlinien.....	23
	Anlagen zu Abschnitt II	26
	Anlagen zu Abschnitt III	28
	Anlagen zu Abschnitt IV	52
	Anlagen zu Abschnitt V	61

Anlagenverzeichnis

Anlagen zu Abschnitt II

Anlage II / 1

Tabellarische Übersicht zum vereinfachten IMPD in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus sowie weiterer Besonderheiten der Prüfpräparate

Anlagen zu Abschnitt III

Anlage III / 1

Allgemeine Anforderungen an die mit dem Antrag auf Prüfgenehmigung vorzulegende chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I - III

Anlage III / 2

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Testpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien

Anlage III / 3

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für zugelassene, modifizierte Referenzpräparate in klinischen Prüfungen

Anlage III / 4

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für zugelassene, nicht modifizierte Referenzpräparate in klinischen Prüfungen

Anlage III / 5

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische Dokumentation für nicht zugelassene Placebos

Anlagen zu Abschnitt IV

Anlage IV / 1

Pharmakodynamik

Anlage IV / 2

Pharmakokinetik

[Anlage IV / 3](#)

Toxikologie

[Anlage IV / 4](#)

Studien zur Toxizität als Voraussetzung für klinische Prüfungen mit Frauen und Kindern

[Anlagen zu Abschnitt V](#)

[Anlage V / 1](#)

Schematische Übersicht der im Regelfall vor Beginn klinischer Prüfungen in den Phasen I, II, III und IV erwarteten Angaben zu den Eigenschaften des/der Prüfpräparates/e nach den Empfehlungen der *Leitlinie CPMP/ICH/291/95*

[Anlage V / 2](#)

Klinische Unterlagen zum Genehmigungsantrag

Erläuterungen zu den Vorgaben des Anhangs 4 "*Common technical document headings for clinical data*" der "*Detailed guidance for request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial*" (Leitlinie ENTR/CT 1)

I. Einleitung

Diese Bekanntmachung beschreibt formale und inhaltliche Anforderungen an die Unterlagen, die mit dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln durch die zuständige Bundesoberbehörde nach [§ 42 Abs. 2 Arzneimittelgesetz \(AMG\)](#) sowie [§ 7 Abs. 1, 2, 4, 5, 6 und 7 der GCP-Verordnung](#) (GCP-V) bei dieser vorzulegen sind, sowie die Anforderungen nach [§ 10 Abs. 1 und 3](#) (nachträgliche Änderungen) und nach [§ 13 Abs. 8](#) (Anzeige der Beendigung der klinischen Prüfung) und [9](#) (Zusammenfassung eines Abschlussberichts) der GCP-V.

Die [Richtlinie 2001/20/EG](#) und deren Umsetzung in nationales Recht dienen der Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen an klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Hierdurch sollen die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen aller Teilnehmer an klinischen Prüfungen gewährleistet werden. Die Berücksichtigung international anerkannter Qualitätsanforderungen an die Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen soll die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse sicherstellen. Bürokratische Hindernisse zwischen den Mitgliedstaaten sollen beseitigt und die Durchführung klinischer Prüfungen insbesondere im Fall multinationaler, multizentrischer Prüfungen beschleunigt werden.

Kurze Bearbeitungsfristen im Genehmigungsverfahren helfen, klinische Prüfungen ohne Verzögerung beginnen zu können. Dies ist nur zu realisieren, wenn die Genehmigungsanträge möglichst einheitlich strukturiert sind und die Angaben und Unterlagen zu Prüfpräparaten so vorliegen, dass Nutzen und Risiko der Anwendung bewertet werden können. Die vorliegende Bekanntmachung soll dem Antragsteller als Hilfe bei der Erstellung des Genehmigungsantrags dienen und die gesetzlichen Vorgaben des AMG und der GCP-V erläutern.

Die Bestimmungen des AMG zur klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln gelten für alle Prüfpräparate und schließen folgende Arzneimittelgruppen ein:

- a) Arzneimittel mit chemisch definierten Wirkstoffen,
- b) biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,
- c) somatische oder xenogene Zelltherapeutika,
- d) Arzneimittel zur Gentherapie,
- e) immunologische Arzneimittel, wie Impfstoffe, Allergene, Immunsera,
- f) Blutzubereitungen,
- g) pflanzliche Arzneimittel,
- h) radioaktive Arzneimittel,
- i) homöopathische und anthroposophische Arzneimittel.

Der Umfang der für die Genehmigung einer klinischen Prüfung vorzulegenden Unterlagen ist abhängig von der Art der Prüfpräparate, von deren Entwicklungsstand, sowie deren Anwendungsbedingungen in der jeweils beantragten klinischen Prüfung. Generell basieren die Anforderungen auf den Vorgaben der [Note for guidance on general considerations for clinical trials](#)

[\(CPMP/ICH291/95\)](#) und den relevanten Leitlinien¹ zu speziellen Fragestellungen. Abweichungen von diesen Empfehlungen können im konkreten Fall aus medizinischen, methodischen oder ethischen Gründen erforderlich werden; diese sind jedoch entsprechend zu erläutern und zu begründen.

Eine Bewertung gemäß [§ 42 Abs. 2 AMG](#), insbesondere der Sicherheit der betroffenen Personen² unter Berücksichtigung der vorgesehenen Studienpopulation, der Ein- und Ausschlusskriterien, der zu erwartenden bzw. auszuschließenden Begleitmedikation sowie vorgesehener Überwachungsmaßnahmen ist auf Basis dieser Unterlagen vorzunehmen.

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen Bundesoberbehörde folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen:

1. Ein vom Sponsor³ oder seinem Vertreter oder dessen Bevollmächtigten unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache mit entsprechender Vollmacht in deutscher oder englischer Sprache mit Angabe
 - a) des Namens oder der Firma und der Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters,
 - b) der EudraCT-Nummer der klinischen Prüfung,
 - c) des Prüfplancodes des Sponsors,
 - d) des Titels der klinischen Prüfung,
 - e) von Hinweisen auf Besonderheiten der klinischen Prüfung und Verweisen auf die Fundstellen der diesbezüglichen Information in den vorgelegten Unterlagen (z.B. erstmalige Anwendung des Wirkstoffs am Menschen, Anwendung bei einer speziellen Population von Probanden oder Patienten etc.),
 - f) einer Bestätigung, dass die in Papierform eingereichten Unterlagen identisch mit denen in elektronischer Form eingereichten sind;
2. das ausgefüllte Antragsformular in schriftlicher und elektronischer Form⁴;
3. die Kopie der Bestätigung für die von der Europäischen Datenbank vergebenen EudraCT-Nummer;
4. der vom Sponsor oder seinem Vertreter und im Fall von monozentrischen Prüfungen vom Hauptprüfer bzw. Prüfer oder im Fall von multizentrischen Prüfungen mit mehreren Prüfstellen

¹ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

² Definition gemäß [§ 3 Abs. 2a GCP-V](#)

³ gemäß [§ 4 Abs. 24 AMG](#)

⁴ Annex 1 der Leitlinie [ENTR/CT_1](#)

- vom Leiter der klinischen Prüfung unterzeichnete Prüfplan⁵ unter Angabe der EudraCT-Nummer, des vollständigen Titels und, falls vorhanden, des Kurztitels der klinischen Prüfung, des Prüfplancodes des Sponsors, der Version und des Datums der Autorisierung auf dem Titelblatt;
5. einen Plan zur Weiterbehandlung und medizinischen Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung nach [§ 7 Abs. 2 Nr. 13 GCP-V](#);
 6. entsprechend der Zielstellung eine Begründung für die Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen nach [§ 7 Abs. 2 Nr. 12 GCP-V](#);
 7. Bestätigung nach [§ 7 Abs. 2 Nr. 15 der GCP-V](#), dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach [§ 12](#) und [§ 13 GCP-V](#) an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden, mit einer Erklärung darüber, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden;
 8. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der Hauptprüfer und des Leiters der klinischen Prüfung⁶;
 9. die Prüferinformation gemäß der [Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95, Nr. 7: Investigator's Brochure \(IB\)](#) mit Angabe der Version und des Datums der Autorisierung auf dem Titelblatt;
 10. Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert, und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs nach [§ 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V](#) rechtfertigen;
 11. das Dossier zum Prüfpräparat („Investigational Medicinal Product Dossier“, IMPD) mit folgendem Inhalt:
 - a) Unterlagen über Qualität und Herstellung,
 - b) Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen,
 - c) Entwurf der vorgesehenen Kennzeichnung des/der Prüfpräparates/e entsprechend [§ 5 GCP-V](#),
 - d) die Herstellungserlaubnis aller Hersteller mit Sitz in der EU oder dem EWR in Kopie,
 - e) soweit zutreffend, die Einfuhrerlaubnis in die EU in Kopie:
 - bei Importeuren mit Sitz im Geltungsbereich des AMG gemäß [§ 72 AMG](#),
 - bei Importeuren mit Sitz in einem anderen Mitgliedstaat der EU gemäß Artikel 13 Abs. 1 der [Richtlinie 2001/20/EG](#),

⁵ Prüfplan nach [Note for guidance on good clinical practice, No. 6: Clinical trial protocol and protocol amendments \(CPMP/ICH/135/95\)](#)

⁶ Die Anzeigepflicht nach [§ 67 Abs. 1 Sätze 1 und 5 AMG](#) bleibt hiervon unberührt

- zusätzlich zur Einfuhrerlaubnis ist ein von der sachkundigen Person des Importeurs unterzeichnetes Zertifikat auf GMP-konforme Herstellung (GMP-Compliance) einzureichen,
- f) Unterlagen über Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse,
- g) zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung.

Zur Vereinheitlichung des IMPD auf EU-Ebene können die Unterlagen nach [GCP-V § 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstaben c\), d\) und e\)](#) separat zum IMPD eingereicht werden. Sind die nach [§ 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstaben b\), f\) und g\)](#) der GCP-V erforderlichen Angaben bereits in der Prüferinformation (*Investigator's Brochure*) dokumentiert, kann im IMPD auf die entsprechenden Abschnitte dieses Dokumentes referenziert werden. Erforderliche Ergänzungen, die sich aus dem aktuellen Erkenntnisstand ergeben, sind in einem Addendum zum IMPD aufzuführen. Mit Vorlage einer geänderten Version des IMPD ist eine Aufstellung der vorgenommenen Änderungen beizufügen. Ist das Prüfpräparat ein Placebo, so beschränkt sich der Inhalt des IMPD auf die Unterlagen über Qualität und Herstellung nach [§ 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstaben a\) und c\) GCP-V](#).

Die Prüferinformation ist mindestens einmal jährlich vom Sponsor zu validieren und zu aktualisieren. Einer erneuten Vorlage bedarf es nur bei Änderungen im Sinne von [§ 10 Abs. 1 GCP-V](#) (s. unten, [Abschnitt VII](#)).

Prüfpräparate, die allgemein bekannte Wirkstoffe enthalten und in Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung zum Erzeugen bestimmter Reaktionen ([§ 3 Abs. 3 GCP-V](#)) und unter den in [Annex 13 Revision 1 Note](#)⁷ genannten Bedingungen eingesetzt werden, benötigen kein vollständiges IMPD, sofern die darin enthaltenen Stoffe nicht biologischen Ursprungs sind. Der Sponsor sollte anhand von eingereichtem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial belegen, dass die Anwendung dieses Stoffes im Rahmen der Erzeugung bestimmter Reaktionen bekannt und hinsichtlich der geplanten Anwendung in der klinischen Prüfung unbedenklich ist. In diesem Fall ist nur die Bescheinigung der Freigabe durch eine sachkundige Person⁸ einzureichen.

Für in einem Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaft bereits zugelassene Prüfpräparate kann nach Maßgabe der in [§ 7 Abs. 5 GCP-V](#) aufgeführten Bedingungen anstelle des Dossiers die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgelegt werden ([Anlage II / 1](#)). In diesem Fall entfällt auch die Einreichung der Prüferinformation nach [Nr. 9](#);

12. der Nachweis einer Versicherung nach [§ 42 Abs. 2 Nr. 3 AMG i.V.m. § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 AMG](#), wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein xenogenes Zelltherapeutikum handelt;
13. die Unterlagen nach [§ 7 Abs. 4 Nr. 3 der GCP-V](#) bei Prüfpräparaten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten⁹;

⁷ [Annex 13 Revision 1, Juli 2003 \(F2/BL D2003\): Seite 1, Note](#)

⁸ s. Art. 13 Abs. 2 der Richtlinie [2001/20/EG](#)

⁹ Bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, sind der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 7 (4) 3 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 gemäß Anhang II 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 eine

14. die Bezeichnung und die Anschrift der nach [§ 42 Abs. 1 Sätze 1 und 2 AMG](#) zuständigen Ethik-Kommission und Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird;
15. soweit zutreffend, mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, sofern diese die Prüferinformation, das IMPD oder den Prüfplan betreffen; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch die zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben;
16. sofern vorgesehen ist, eine verkürzte Genehmigungsfrist nach [§ 9 Abs. 3 GCP-V](#) zu beantragen, ist dies im Anschreiben anzugeben und zu bestätigen, dass die Angaben nach [§ 7 Abs. 4 Nr. 1 a\) und b\) GCP-V](#) des bereits genehmigten Antrages unverändert geblieben sind;
17. Angabe, ob es sich um eine Nachfolgestudie einer bereits bei der Bundesoberbehörde genehmigten Prüfung der Phase I-III im Sinne der Ziffern [18.1.2 - 18.1.7.2](#) der AMG-Kostenverordnung ([AMGKostV](#)) handelt; sofern dies zutrifft sind - vom Prüfplan abgesehen - die Vorlagennummer der Bundesoberbehörde anzugeben sowie Änderungen der Dokumentation wie IMPD oder Prüferinformation im Vergleich zur zuletzt vorgelegten Prüfung kurz darzustellen.

Ist das Prüfpräparat Gegenstand einer dem Sponsor durch die zuständige Bundesoberbehörde bereits genehmigten klinischen Prüfung, so kann der Sponsor auf die im Rahmen des vorhergehenden Genehmigungsverfahrens vorgelegten Unterlagen zum Prüfpräparat Bezug nehmen. Es ist weiterhin möglich, auf Daten eines anderen Antragstellers Bezug zu nehmen, wenn hierfür ein Genehmigungsschreiben vorgelegt wird. Darüber hinaus kann in begründeten Einzelfällen mit der Bundesoberbehörde vor Antragstellung ein angepasster, ausreichender Inhalt des IMPD vereinbart werden. Liegen dem Sponsor weitere Ergebnisse zur Qualität und Herstellung, zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen oder klinische Ergebnisse vor, die nicht Bestandteil der referenzierten Unterlagen zum Prüfpräparat sind, sind diese vorzulegen.

Falls bzgl. des Entwicklungsprogramms des Testpräparates bereits wissenschaftliche Beratungsgespräche mit zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten oder ein *Scientific advice* beim CHMP durchgeführt wurden, wird gebeten, Protokolle dieser Beratungen dem Genehmigungsantrag beizufügen.

Alle Unterlagen sind in schriftlicher Form in 4-facher Ausfertigung einzureichen. Die unter Nr. 1 benannten Schreiben sind in deutscher Sprache einzureichen, die Unterlagen unter den Nr. 3 bis 17 können in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden. Da die zuständige

Darlegung und Bewertung der Risiken für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt sowie eine Darlegung der vorgesehenen Vorkehrungen, und gemäß Anhang III dieser Richtlinie weitere dort genauer bezeichnete Informationen vorzulegen

Bundesoberbehörde verpflichtet ist, die in das Antragsformular einzutragenden Daten unverzüglich in die europäische Datenbank EudraCT zu übertragen, bitten wir, zur Antragstellung die auf der [EudraCT-Internet-Seite der EMEA](#)¹⁰ verfügbare elektronische Fassung des Antragformulars in englischer Sprache zu verwenden, alle Angaben in Englisch auszufüllen und vier Ausdrücke des vollständig ausgefüllten Formulars sowie auf einer CD-ROM die elektronische Fassung als XML- und PDF-Datei einzureichen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Angaben in beiden Dateien identisch sind. Die unter Nr. 1 sowie unter den Nr. 3 bis 17 benannten Unterlagen bitten wir auf der gleichen CD-ROM als PDF-Dateien, abgespeichert in der durch die Nummerierung vorgegebenen Reihenfolge, einzureichen. Weitere Anforderungen an die Einreichung der Unterlagen in elektronischer Form werden in einer gesonderten Erläuterung zum Vollzug der GCP-V geregelt¹¹.

¹⁰ <http://eudract.emea.eu.int/>

¹¹ Zur Zeit noch in Arbeit, Publikation erfolgt auf den Internetseiten des BfArM und des PEI

Zusätzlich bei der Bundesopiumstelle einzureichende Unterlagen für klinische Prüfungen mit Betäubungsmitteln

1. Vom Sponsor:

Je eine Kopie des oben unter [1.](#) aufgeführten Anschreibens und des unter [4.](#) aufgeführten Prüfplanes.

2. Vom Prüfer (entsprechend [§ 7 BtMG](#)):

- a) Name des Prüfers (alle Vornamen, Familienname, ggf. Geburtsname) sowie seine persönlichen Daten (Geburtsdatum und Geburtsort, Privatanschrift, Staatsangehörigkeit),
- b) zum Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis nach [§ 6 Abs. 1 Nr. 3 BtMG](#) die Kopie der Approbationsurkunde als Arzt bzw. die Kopie des Zeugnisses über ein abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium, das ihn für die Tätigkeit als Prüfer in seinem ausgeübten Beruf qualifiziert. Hat der Prüfer bereits eine BtM-Nummer von der Bundesopiumstelle erhalten, genügt die Angabe dieser Nummer,
- c) Art und Menge der Betäubungsmittel, die im Rahmen der klinischen Prüfung von ihm eingesetzt werden sollen, mit Benennung des Lieferanten,
- d) genaue Bezeichnung und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, mit Angabe der Telefonnummer und ggf. Faxnummer,
- e) Beschreibung der vorhandenen Sicherungen gegen die unbefugte Entnahme von Betäubungsmitteln - mit Angaben zur Art der Wertschutzschränke und der Räumlichkeiten, die für die Lagerung vorgesehen sind,
- f) Datum und Unterschrift des Arztes.

Die Anwendung von Betäubungsmitteln in klinischen Prüfungen unterliegen [§ 3 BtMG](#). Jeder Prüfer darf mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn ihm vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Erlaubnis nach [§ 3 BtMG](#) erteilt worden ist.

3. Vom Betäubungsmittellieferanten:

Auch die Einrichtung, die dem Prüfarzt die Betäubungsmittel liefert, hat einen Antrag nach [§ 7 BtMG](#) zu stellen.

III. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I-III

Gemäß [§ 42 Abs. 2 Satz 2 AMG](#) hat der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde u.a. die zur Bewertung erforderlichen zusammenfassenden Angaben zur analytischen Prüfung des Arzneimittels zur Bewertung vorzulegen. Diese Angaben sollten gemäß der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) in der Struktur des *Common Technical Document* (CTD) präsentiert werden ([Notice to applicants, Volume 2B, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier](#)). [Anlage III / 1](#) zu Abschnitt III beschreibt allgemeine Anforderungen an die mit dem Genehmigungsantrag einzureichende chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate für klinische Prüfungen der Phasen I-III. Abweichungen von den beschriebenen Anforderungen sind zu begründen.

Der Umfang des im Rahmen von klinischen Prüfungen der Phasen II und III vorgelegten Datenmaterials sollte den Fortschritt in der Präparatentwicklung reflektieren. Exemplarische Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für klinische Prüfpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien sowie für zugelassene, nicht modifizierte und modifizierte Referenzpräparate werden in den [Anlagen III / 2-4](#) zu Abschnitt III beschrieben.

Die in dieser Bekanntmachung beschriebenen Anforderungen beziehen sich auf die im Rahmen des Genehmigungsverfahrens vorzulegenden Unterlagen. Darüber hinausgehende Anforderungen an die GMP-gerechte Herstellung von Prüfpräparaten bleiben davon unberührt. Insbesondere sei auf die Verpflichtung hingewiesen, die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer in der jeweils geltenden Fassung, mit der die Anforderungen an Prüfpräparate der [Richtlinie 2003/94/EG](#) in nationales Recht umgesetzt wurden, zu beachten.

IV. Anforderungen an die präklinische Dokumentation für Prüfpräparate

1. Einleitung

Der Umfang der für die Genehmigung klinischer Studien erforderlichen präklinischen Untersuchungen ist in allgemeiner Form in der [Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals \(CPMP/ICH/286/95\)](#) beschrieben. Die Angaben zur präklinischen Dokumentation sind so vorzulegen, dass die pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften der Prüfsubstanz beurteilt und die daraus ableitbaren Risiken der Anwendung des Prüfpräparates bewertet werden können. Für bestimmte Prüfpräparate wie Zytostatika, biotechnologisch hergestellte Prüfpräparate, Impfstoffe und Blutzubereitungen sind die von der Europäischen Gemeinschaft veröffentlichten Leitlinien zu präklinischen Studien zu beachten.

Für bestimmte Prüfpräparate, wie Impfstoffe, Blutzubereitungen, Therapieallergene und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel sind bestimmte Studien wie z.B. zur Mutagenität und Kanzerogenität sowie zur Reproduktionstoxizität nicht oder nur eingeschränkt erforderlich. Speziell für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit einmaliger Verabreichung so genannter Mikrodosen (bis zu 1/100 der errechneten Dosierung, in der die Prüfsubstanz einen pharmakologischen Effekt zeigt), können die in dem [Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose \(CPMP/SWP/2599/02\)](#) geforderten Untersuchungen ausreichend sein. Für "Biosimilar products" entsprechend Artikel 10(1)(a)(iii) der [Richtlinie 2001/83/EC](#), und Teil II des

Anhangs I der [Richtlinie 2001/83/EC](#), jeweils in der gültigen Fassung, ist eine produktspezifische, reduzierte präklinische Dokumentation akzeptabel.

1.1 Durchführung der präklinischen Studien

Die in der [Note for guidance for non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals \(CPMP/ICH/286/95\)](#) geforderten präklinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie sind gemäß den Bestimmungen zur Guten Laboratoriumspraxis (GLP) durchzuführen. Der Sponsor hat Abweichungen von den Leitlinien zu begründen und eine Erklärung zum GLP-Status der Studien abzugeben (s. [ENTR/CT 1](#) Abschnitt 4.1.6.1.2). Sofern Toxizitätsstudien durch toxikokinetische Untersuchungen ergänzt werden, sollten diese gemäß der [Note for guidance on toxicokinetics - The assessment of systemic exposure in toxicity studies \(CPMP/ICH/384/95\)](#) durchgeführt werden.

1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation

Die Dokumentation sollte nach Anhang 3 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) gegliedert sein. Sie sollte eine Übersicht aller relevanten präklinischen Studien sowie alle relevanten Daten zu Methoden, Ergebnissen (möglichst in tabellarischer Form) und deren Diskussion beinhalten. Vollständige Studiendaten und Kopien der zitierten Referenzen sollen auf Anforderung zur Verfügung gestellt werden (s. [ENTR/CT 1](#) Abschnitt 4.1.6.1.2).

Werden die Angaben zu den präklinischen Studien im Rahmen eines eigenständigen IMPD eingereicht, sollte die Dokumentation entsprechend den *Tabulated formats and summaries* des CTD strukturiert werden. Für bekannte Stoffe ist bei Vorlage nicht präparatespezifischer Unterlagen deren Eignung zu begründen¹².

1.2.1 Kurze Zusammenfassung der präklinischen Studien

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der präklinischen Studien können tabellarisch sein und sollen im Wesentlichen eine Charakterisierung des Testsystems (Zellart oder -linie, Spezies, Stamm, Geschlecht), der Behandlung (Prüfsubstanzen, Applikationsart, Dosis oder Konzentration, Expositionsdauer), den GLP-Status, den Studiencode und relevante Ergebnisse enthalten. Grundsätzlich sollte sich die Darstellung am Abschnitt 7.3.5 der im [CPMP/ICH/135/95](#) dargestellten Guten Klinischen Praxis orientieren.

1.2.2 Diskussion und Schlussfolgerung

Die Gesamtheit der Befunde aller relevanten präklinischen Studien sollte im Hinblick auf die Sicherheit des Prüfpräparates diskutiert und bewertet werden. Dabei sind folgende Punkte besonders zu berücksichtigen:

- a) Relevanz der Tiermodelle und Speziesunterschiede einschließlich der Ergebnisse aus Untersuchungen mit humanen Zellen/Geweben;
- b) Dosisabhängigkeit der beobachteten Wirkungen einschließlich Unterscheidung von *No-Observed-Effect-Level (NOEL)* und *No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL)*;

- c) im Fall von Absetzversuchen die vollständige oder partielle Reversibilität der induzierten Veränderungen;
- d) Sicherheitsabstände möglichst bezogen auf die Exposition bei sicherheitsrelevanten Effekten in den präklinischen Studien und in der vorgesehenen Humananwendung;
- e) aus den Ergebnissen abzuleitende, zusätzliche sicherheitsrelevante Überwachungsparameter in den klinischen Studien;
- f) soweit bekannt, Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen;
- g) soweit Daten vorhanden, eventuelle Unterschiede zwischen den in präklinischen Untersuchungen eingesetzten und den für die klinische Prüfung vorgesehenen Chargen der Prüfsubstanz. Bei Änderung der Extraktspezifikation von pflanzlichen Arzneimitteln zwischen Präklinik und Klinik sind Daten vorzulegen, die den Bezug auf die Zusammensetzung des in der Präklinik eingesetzten Extraktes herstellen;
- h) bei Gentransfer-Arzneimitteln sollen die Untersuchungen sowohl den Vektor als auch die Genprodukte widerspiegeln.

2. Dokumentation der präklinischen Prüfungen

Siehe [Anlagen IV / 1 - 4](#) zum Abschnitt IV.

V. Anforderungen an die klinische Dokumentation

1. Allgemeine Hinweise

Mit dem Genehmigungsantrag hat der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß [§ 42 Abs. 2 Satz 2 AMG](#) alle klinischen Angaben und Unterlagen zum Prüfpräparat vorzulegen, die diese zur Bewertung des Antrags benötigt. Entsprechend der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) Abschnitt 4.1.6.1.3 handelt es sich dabei um Zusammenfassungen aller relevanten Daten aus den bis zum Zeitpunkt der Antragstellung durch den Sponsor durchgeführten klinischen Prüfungen sowie aus ggf. vorher erfolgten Anwendungen am Menschen. In diesen Zusammenfassungen sind sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse darzustellen und, soweit erforderlich, durch relevante Angaben aus anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial zu ergänzen. Werden die Angaben zu den humanpharmakologischen und klinischen Prüfungen im Rahmen eines eigenständigen IMPD eingereicht, wird empfohlen, die Dokumentation entsprechend den *Tabulated formats and summaries* des CTD zu strukturieren.

Wird auf die Prüferinformation (*Investigator's Brochure, IB*) referenziert, wird empfohlen, die Dokumentation gemäß Anhang 4 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) zu strukturieren (weitere Erläuterungen hierzu siehe [Anlage V / 2](#) zu Abschnitt V). Für bekannte Stoffe ist bei Vorlage nicht präparatespezifischer Unterlagen deren Eignung zu begründen¹³.

¹² [Richtlinie 2003/63/EG](#) der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

¹³ s. [Richtlinie 2003/63/EG](#)

Für Angaben und Unterlagen aus vorher durchgeführten und einschliesslich des Berichtes abgeschlossenen Prüfungen ist deren GCP-Konformität auszuweisen. Kann dies zum Zeitpunkt der Antragstellung nicht erfolgen, sind die Gründe sowie eine kurze Einschätzung der Glaubwürdigkeit der in den Unterlagen enthaltenen Ergebnisse darzulegen. Dies kann in Form einer GCP-Erklärung als Addendum zum IMPD erfolgen.

1.1 Anforderungen an die klinische Dokumentation in Abhängigkeit von den Phasen klinischer Prüfungen

Die [Tabelle 5 in Anlage V/1](#) gibt eine Übersicht der im Regelfall vor Beginn klinischer Prüfungen in den Phasen I, II, III und IV erwarteten Angaben zu den Eigenschaften des/der Prüfpräparate/s nach den Empfehlungen der [Leitlinie CPMP/ICH/291/95](#). Sofern diese Informationen nicht in der Prüferinformation vorhanden sind, sind sie gesondert im IMPD einzureichen. Die Hinweise in [Anlage V / 2](#) sind ein Vorschlag zum inhaltlichen Aufbau der klinischen Dokumentation und stellen keine über die Leitlinie [ENTR/CT 1](#) hinausgehenden Anforderungen dar. Sofern vorgesehen ist, innerhalb der klinischen Prüfung in der EU zugelassene Arzneimittel als Prüfpräparate außerhalb der Zulassungsbedingungen (Indikation, Dosisbereich, Behandlungsdauer, Darreichungsform oder Anwendungsart) zu untersuchen, ist die als vereinfachtes IMPD vorgelegte SmPC ggf. durch zusammenfassende Berichte zu Ergebnissen aus vorher durchgeführten klinischen Prüfungen oder anderem klinischen Erkenntnismaterial zu Wirkungen und Risiken zu ergänzen.

1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa

Wird die Genehmigung in den Phasen I und IIa beantragt, sind eine Auflistung aller vom Sponsor mit dem gleichen Wirkstoff bereits beendeten¹⁴ klinischen Prüfungen in den Phasen I und IIa mit Angabe des geprüften Dosisbereiches, der Anzahl der Personen je Dosierungsgruppe und der Behandlungsdauer und, soweit zutreffend, Angaben zur Geschlechterverteilung einzureichen. Darüber hinaus ist eine Liste der Verdachtsfälle aller Nebenwirkungen, soweit möglich klassifiziert nach Dosierung, Anwendungsdauer des Prüfpräparates und Schweregrad sowie zeitlichem Verlauf und sofern zutreffend geschlechtsspezifischen Unterschieden, vorzulegen. Bei Studien der Phasen I und IIa, bei denen zum gleichen Wirkstoff bereits in anderen Zusammenhängen klinische Prüfungen der Phasen IIb und III durchgeführt wurden, genügt die Prüferinformation (*Investigator's Brochure*) sowie eine Liste aller Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen (*SUSAR*) klassifiziert nach Dosierung und Anwendungsdauer des Prüfpräparates sowie nach Schweregrad und zeitlichem Verlauf, soweit diese noch nicht in der Prüferinformation berücksichtigt sind. Sofern in den klinischen Prüfungen der Phasen I und IIa vorgesehen ist, in der EU zugelassene Arzneimittel als Prüfpräparate außerhalb der Zulassungsbedingungen (Indikation, Dosisbereich, Behandlungsdauer, Darreichungsform oder Anwendungsart) zu untersuchen, ist die als vereinfachtes IMPD vorgelegte SmPC ggf. durch zusammenfassende Berichte zu Ergebnissen aus vorher durchgeführten klinischen Prüfungen oder anderem klinischen Erkenntnismaterial zu Wirkungen und Risiken zu ergänzen. Sofern zum Zeitpunkt des Antrags verfügbar und in der Prüferinformation noch nicht dargestellt, sollten Angaben zum Kenntnisstand der bisher am Menschen untersuchten pharmakodynamischen Wirkungen hinsichtlich Art und Dosisabhängigkeit sowie zur Pharmakokinetik des/der mit den Prüfpräparaten verabreichten Wirkstoffe/s und

¹⁴ Studienende gemäß Festlegung im Prüfplan. In der Regel gemäß Absatz 4.3.2.1 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#)

gegebenenfalls der aktiven Metaboliten beigefügt werden. Bei Impfstoffen sollten Angaben zur Immunantwort im Menschen vorgelegt werden.

1.1.2 Klinische Prüfungen in den Phasen IIb und III

Wird die Genehmigung in den Phasen IIb und III beantragt, ist ebenfalls eine Auflistung aller, vom Sponsor mit dem gleichen Wirkstoff bereits beendeten klinischen Prüfungen in den Phasen I-III mit Angabe des geprüften Dosisbereiches, der Anzahl der Personen je Dosierungsgruppe, der Behandlungsdauer und, soweit zutreffend, Angaben zur Geschlechterverteilung einzureichen. Zusätzlich zur Prüferinformation (*Investigator's Brochure*) ist eine Liste aller Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen (*SUSARs*) klassifiziert nach Dosierung, Anwendungsdauer des Prüfpräparates und Schweregrad sowie zeitlichem Verlauf soweit diese noch nicht in der Prüferinformation berücksichtigt sind, einzureichen. Zusätzlich sollten vor Phase III Angaben zum Kenntnisstand über die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates im vorgesehenen Dosisbereich aus explorativen oder konfirmatorischen Dosisfindungsstudien der Phase II vorgelegt werden. Nachgewiesene Dosis-Wirkungs-Beziehungen und, sofern angebracht, Dosis-Toxizitäts-Beziehungen sollten anhand der untersuchten Parameter zur Wirksamkeit sowie zur Verträglichkeit beschrieben werden. Sofern in den klinischen Prüfungen der Phasen IIb und III vorgesehen ist, in der EU zugelassene Arzneimittel als Prüfpräparate außerhalb der Zulassungsbedingungen (Indikation, Dosisbereich, Behandlungsdauer, Darreichungsform oder Anwendungsart) zu untersuchen, ist die als vereinfachtes IMPD vorgelegte SmPC ggf. durch zusammenfassende Berichte zu Ergebnissen aus vorher durchgeführten klinischen Prüfungen oder anderem klinischen Erkenntnismaterial zu Wirkungen und Risiken zu ergänzen.

1.1.3 Klinische Prüfungen der Phase IV

Sofern die Bedingungen der Phase IV erfüllt sind, genügt die Vorlage der SmPC. Weitere Informationen sind der [Tabelle 2 in Anlage II / 1](#) zu entnehmen.

1.2 Allgemeine Grundsätze zur Dokumentation der klinisch-pharmakologischen sowie klinischen Prüfungen

Zu jedem Genehmigungsantrag sollten aussagefähige, zusammenfassende Angaben zu den bisher durchgeführten klinischen Prüfungen vorgelegt werden, aus denen sich die Anwendungsbedingungen des Prüfpräparates in der jetzt beantragten klinischen Prüfung sowie deren Zielstellung und Design ableiten lassen. Sind die erforderlichen Angaben in der Prüferinformation (*Investigator's Brochure*) enthalten, kann auf die jeweiligen Abschnitte referenziert werden (vergleiche Anhang 4 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#)). Angaben, die sich aus anderen relevanten Studien ergeben, sollten zusätzlich grafisch dargestellt werden, soweit dies möglich und sinnvoll ist. Die Darstellung sollte zu jeder klinischen Prüfung Angaben zu folgenden Punkten beinhalten:

- a) EudraCT-Nummer (falls zutreffend),
- b) Code des Sponsors für die klinische Prüfung,
- c) Kurztitel der klinischen Prüfung,
- d) Art der klinischen Prüfung,
- e) Betroffene Personen (Anzahl, soweit zutreffend, Anzahl von Frauen und Männern, Einbeziehung besonderer Personengruppen),

- f) Methoden zur Erfassung der Zielparameter,
- g) Applikationsart/Darreichungsform und Dauer der Anwendung,
- h) Dosierung der Prüfpräparate,
- i) Vergleichsgruppen inklusive Placebo,
- j) relevante positive und negative Resultate,
- k) Statistik, soweit vorhanden.

Relevante Informationen zur Anwendung des Prüfpräparates am Menschen, die ggf. außerhalb klinischer Prüfungen erfolgte, sind in diesen Unterlagen entsprechend darzustellen.

VI. Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung

Entsprechend der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) Abschnitt 4.1.6.1.4 sollten in einer integrierten Zusammenfassung alle berichteten Daten aus präklinischen und klinischen Untersuchungen im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und das potentielle Risiko für die betroffenen Personen kritisch analysiert bewertet werden. Die zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung sollte im Hinblick auf das pharmakodynamische/immunologische Wirkungsspektrum sowie die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der betroffenen Personen unter Berücksichtigung u.a. folgender Aspekte durchgeführt werden:

- a) Die vorgesehene Exposition der betroffenen Personen mit dem zu testenden Prüfpräparat und seiner Metabolite (Dosierung bzw. Plasmakonzentrationen) in Relation zu den Expositionen, bei denen relevante Effekte in den präklinischen und klinischen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, Toxikologie sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit ermittelt wurden (einschließlich der Angabe von Sicherheitsfaktoren, sofern angebracht);
- b) Dosis-/Wirkungsbeziehungen und Dosis-/Toxizitätsbeziehungen sowie optimale Dosierungsbereiche einschließlich der Begründung für die in der beantragten klinischen Prüfung vorgesehenen Dosierungen;
- c) Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in besonderen Populationen (z.B. Geschlecht, Alter, Kinder, Organfunktion, Erkrankungen, genetische Polymorphismen);
- d) Ergebnisse aus Untersuchungen von Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen im Hinblick auf die in der beantragten klinischen Prüfung für die Studienpopulation vorgesehenen oder erwarteten Begleitmedikationen;
- e) notwendige Überwachung von Parametern anhand des Kenntnisstandes zu möglichen Risiken für die betroffenen Personen;
- f) vorgesehene Maßnahmen und Kriterien für einen ggf. erforderlich werdenden vorzeitigen Abbruch oder eine Unterbrechung der klinischen Prüfung.

Bei biologisch oder biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sind zum Teil zusätzliche bzw. andere Prüfparameter zur Nutzen-Risiko-Bewertung, z.B. Virussicherheit, Persistenz der Protektion, Dauer der Gen-Expression, Abwesenheit des Keimbahngentransfers zu berücksichtigen. Sofern im Prüfplan eine Nutzen-Risiko Bewertung vorhanden ist, kann auf diese verwiesen werden.

VII. Nachträgliche Änderungen

Änderungen der mit dem Genehmigungsantrag eingereichten Unterlagen sind nur nach Erhalt eines Mängelschreibens gemäß [§ 9 Abs. 1 GCP-V](#) (Antrag nicht ordnungsgemäß) oder nach Mitteilung von mit Gründen versehenen Einwänden durch die Bundesoberbehörde gemäß [§ 9 Abs. 2 GCP-V](#) möglich. Änderung oder Ergänzungen nach Erteilung der Genehmigung sind nach [§ 10 Abs. 1 GCP-V](#) dann von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigungspflichtig, wenn sie geeignet sind,

- a) sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken,
- b) die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,
- c) die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,
- d) die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen oder
- e) bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten, die Risikobewertung der Gesundheit nicht betroffener Personen oder die Umwelt zu verändern.

Auch Änderungen, die nur von Seiten der zuständigen Ethik-Kommission genehmigungspflichtig sind, sind der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. Für den Antrag auf Genehmigung einer nachträglichen Änderung ist das Formblatt des Annex 2 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) zu verwenden. Mit dem Antrag auf Genehmigung einer genehmigungspflichtigen Änderung sind der zuständigen Bundesoberbehörde folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen:

1. Ein vom Sponsor oder seinem Vertreter oder dessen Bevollmächtigten unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache mit entsprechender Vollmacht¹⁵ in deutscher oder englischer Sprache mit Angabe
 - a) des Namens oder der Firma und der Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters,
 - b) der Vorlagennummer der zuständigen Bundesoberbehörde,
 - c) der EudraCT-Nummer der klinischen Prüfung,
 - d) des Prüfplancodes des Sponsors,
 - e) des Titels der klinischen Prüfung,
 - f) ob es sich um Änderungen bzgl.
 - der pharmazeutischen Qualität,
 - der Ergebnisse der präklinischen Prüfungen,
 - der Ergebnisse der klinischen Prüfungen und/oder andere Änderungen handelt.
2. Das ausgefüllte Antragsformular gemäß Annex 2 der Leitlinie [ENTR/CT 1](#).
3. Betreffen die Änderungen nach [§ 10 GCP-V](#) Inhalte des bei der Erstantragstellung auf Genehmigung dieser klinischen Prüfung eingereichten Antragsformulars entsprechend Annex

¹⁵ Die Vollmacht kann entfallen, wenn der Bevollmächtigte mit dem der Erstantragstellung auf Genehmigung identisch ist.

1, [ENTR/CT 1](#), so ist auch eine aktualisierte XML-Datei mit entsprechender PDF-Datei einzureichen.

4. Weiterhin sind die mit dem Erstantrag unter II Nr. 5 und Nr. 8-15 aufgeführten Unterlagen einzureichen, sofern sie durch die genehmigungspflichtige Änderung betroffen sind.

Die im Folgenden aufgeführten Beispiele von Änderungen können während einer klinischen Prüfung erforderlich werden, jedoch müssen - vom Einzelfall abhängig - nicht alle diese Änderungen notwendigerweise als genehmigungspflichtige Änderung eingestuft werden. Es ist vom Sponsor zu prüfen, ob eine Änderung als genehmigungspflichtig im Sinne von [§ 10 GCP-V](#) eingestuft werden muss. Unbeschadet des [§ 10 GCP-V](#) sind nach [§ 11 GCP-V](#) vom Sponsor und Prüfer unverzüglich alle gebotenen Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor unmittelbarer Gefahr zu treffen, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.

1. Nachträgliche Änderungen der Angaben zur pharmazeutischen Qualität

Änderungen von Daten zur Qualität des Prüfpräparates im IMPD:

- a) Import des Prüfpräparates,
- b) Name oder Code eines Prüfpräparates,
- c) Primärpackmittel,
- d) Wirkstoffhersteller,
- e) Herstellungs-/Syntheseverfahren des Wirkstoffes,
- f) Wirkstoffspezifikation,
- h) Herstellungsverfahren des Prüfpräparates,
- i) Freigabe- oder Laufzeitspezifikation des Prüfpräparates,
- j) Spezifikation von Hilfsstoffen, die die Produktperformance beeinflussen können,
- k) Verwendbarkeitsfrist inklusive Anbruchstabilität,
- l) gravierende Änderungen der Formulierung,
- m) Lagerungsbedingungen,
- n) Prüfverfahren für den Wirkstoff,
- o) Prüfverfahren für das Prüfpräparat,
- p) Prüfverfahren nicht-monographierter Hilfsstoffe.

Sind die geänderten Aspekte durch die Beschreibung im IMPD weiterhin abgedeckt, ist hierfür keine Genehmigung erforderlich. Die in der folgenden [Tabelle 1](#) für chemisch definierte Stoffe oder pflanzliche Stoffe dargestellten Fälle sollen beispielhaft die Abgrenzung zwischen Änderungen, die genehmigt werden müssen, und nicht genehmigungspflichtigen Änderungen darstellen. Die genannten Beispiele geben lediglich eine Orientierung; sie haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Im Zweifelsfall sollte die zuständige Bundesoberbehörde zu Rate gezogen werden.

Tabelle 1: Beispiele für Änderungen der IMP-Dokumentation von Prüfpräparaten mit chemisch definierten oder pflanzlichen Wirkstoffen

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?		Beispiele	
	Ja	Möglich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Änderungen zur Qualität				
Import des Prüfpräparates		●		Änderung der importierenden Betriebsstätte
Name oder Code des Prüfpräparates		●		Wechsel von Firmencode auf INN oder Handelsnamen in laufender Studie (Änderung der Beschriftung)
Primärpackmittel		●	Wechsel zwischen Packmitteln, die als mögliche Alternativen im IMPD beantragt wurden (z.B. Blister → HDPE-Flasche)	Einführung eines neuen Packmittels
Wirkstoffhersteller	●		Verschiedene Produktionsstätten innerhalb einer Firma bei <u>unveränderter</u> Spezifikation	Wechsel zu anderem / neuen Hersteller
Herstellungsverfahren des Wirkstoffes		●	Änderungen in der Synthese der frühen Stufen (vor GMP Starting Material) Modifikation der Prozessparameter (gleiches Verfahren, gleiche Reagenzien) Scale-Up	Andere Syntheseroute (final steps), Auftreten neuer / zusätzlicher Verunreinigungen ¹⁶ , Erweiterung der Akzeptanzkriterien, Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Einfluss auf die Qualität des Prüfpräparates (z.B. Partikelgrößenverteilung, Polymorphie etc.), Änderungen im Herstellungsverfahren pflanzlicher Stoffe oder Zubereitungen
Wirkstoffspezifikation		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien Streichung von Prüfpunkten
Herstellungsverfahren des Prüfpräparates		●	Modifizierung der Prozessparameter (gleiches Herstellprinzip) Scale-Up	Signifikante Änderungen des Herstellungsverfahrens (z.B. Trockenkompaktierung → Feuchtgranulierung, konventionelle Granulierung → Wirbelschichtgranulierung)
Spezifikation des Prüfpräparates		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien mit möglicher klinischer Relevanz, z.B. Änderung der Härte bei gleichzeitigem Einfluss auf Zerfallszeit und/oder in-vitro-Wirkstofffreisetzung Streichung von Prüfpunkten
Spezifikation von Hilfsstoffen mit potentiellm Einfluss auf die Produkteigenschaften	●			z.B. Änderung der Partikelgrößenverteilung mit Einfluss auf die in-vitro-Wirkstofffreisetzung
Verwendbarkeitsfrist einschließlich Anbruchstabilität		●	Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist, Ausweitung der Lagerungsbedingungen auf Basis zusätzlicher Daten bei unveränderter Laufzeitspezifikation	Verkürzung der Verwendbarkeitsfrist, Einengung der Lagerungsbedingungen
Signifikante Änderung der Formulierung	●		Qualitativ gleiche aber quantitativ unterschiedliche Zusammensetzung der Tablettenlackierung bei nicht-funktionalen Überzügen, andere Form der IR-Tablette	geänderte Zusammensetzung (einschließlich Austausch von Hilfsstoffen gegen funktionsgleiche Alternativen; z.B. anderes Sprengmittel)
Prüfverfahren für den Wirkstoff		●	Variation der Methode im Rahmen der Angaben des IMPD. Neue Analyse <u>bedingungen</u> sind validiert und liefern gleichwertige oder bessere Validierungsergebnisse	Einsatz anderer Analyse <u>verfahren</u> (z.B. NIR anstelle von HPLC)
Prüfverfahren für das Prüfpräparat		●		
Prüfverfahren nicht-monographierter Hilfsstoffe		●		

¹⁶ Die Erweiterungen der Spezifikationen für einzelne Verunreinigungen sind hinsichtlich ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit zu bewerten.

2. Nachträgliche Änderungen der Angaben zu präklinischen Untersuchungen

- a) Ergebnisse neuer präklinischer Untersuchungen, soweit sie eine Änderung der Risikobewertung erfordern,
- b) neue Interpretation von Ergebnissen aus bereits eingereichten präklinischen Untersuchungen, soweit durch sie eine Änderung der Risikobewertung erforderlich wird.

3. Nachträgliche Änderungen der Angaben zu klinischen Untersuchungen

- a) Sicherheitsrelevante Ergebnisse aus klinischen Prüfungen oder der Anwendung des Prüfpräparates am Menschen,
- b) sicherheitsrelevante Ergebnisse neuer klinisch-pharmakologischer Untersuchungen oder neue Interpretation von Daten bereits durchgeführter klinisch-pharmakologischer Untersuchungen,
- c) sicherheitsrelevante Ergebnisse neuer klinischer Prüfungen oder neue Interpretation der Ergebnisse bereits durchgeführter klinischer Prüfungen,
- d) Änderungen der Prüferinformation, die einen Einfluss auf die Einstufung von Verdachtsfällen unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen nach sich ziehen können.

4. Nachträgliche Änderungen des Prüfplans

- a) Studiendesign,
- b) Ein- bzw. Ausschlusskriterien,
- c) Wirksamkeitsnachweis,
- d) Sicherheitsparameter,
- e) Testparameter,
- f) Anzahl und Schema der Probennahme,
- g) Änderungen der Abbruchkriterien, sowohl für den einzelnen Teilnehmer als auch die gesamte klinische Prüfung,
- h) Änderung des im Prüfplan definierten Endes der klinischen Prüfung.

5. Nachträgliche Änderungen der Organisation der klinischen Prüfung

- a) Wechsel des Leiters der klinischen Prüfung in multizentrischen klinischen Prüfungen oder Wechsel des Hauptprüfers bzw. Prüfers in monozentrischen klinischen Prüfungen,
- b) Wechsel des Sponsors oder dessen Vertreters,
- c) Wechsel eines beteiligten Auftragsforschungsinstitutes (CRO).

VIII. Unterbrechung, Beendigung und Zusammenfassung des Berichts

1. Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung einer klinischen Prüfung

Das Ende der klinischen Prüfung ist in dem mit dem Genehmigungsantrag nach [§ 42 AMG](#) einzureichenden Prüfplan zu definieren. In der Regel wird es das Datum der letzten Visite der letzten in der Prüfung befindlichen betroffenen Person im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung beim Prüfer sein. Änderungen dieser Festlegungen sind genehmigungspflichtig. Die Anzeige hat durch den Sponsor bei regulärer Beendigung innerhalb von 90 Tagen, bei vorzeitiger Beendigung innerhalb von 15 Tagen zu erfolgen. Bei vorzeitiger Beendigung sind die Gründe eindeutig darzulegen.

Anzuzeigen sind:

- a) die Beendigung der klinischen Prüfung in allen Prüfzentren in Deutschland,
- b) die Beendigung der klinischen Prüfung in allen Prüfzentren weltweit, sobald die Information verfügbar ist (s. [ENTR/CT 1](#) Abschnitt 4.3.3).

Die Anzeige zur Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung sollte die in der Leitlinie [ENTR/CT 1](#) unter Abschnitt 4.3.3 vorgesehenen Angaben enthalten und unter Verwendung des Formblattes Annex 3 [ENTR/CT 1](#) erfolgen.

Bei vorzeitiger Beendigung der klinischen Prüfung sollten folgende Informationen ergänzt werden:

- a) Gründe für die vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung der klinischen Prüfung,
- b) Anzahl der betroffenen Personen, die zu diesem Zeitpunkt in die klinische Prüfung einbezogen waren und mit dem/den Prüfpräparat/en behandelt wurden,
- c) vorgeschlagene Maßnahmen bezüglich der Patienten, die zum Zeitpunkt der Beendigung oder der Unterbrechung der klinischen Prüfung noch auf die Behandlung eingestellt waren.

2. Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung nach deren Beendigung

Innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung in allen beteiligten Staaten hat der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde eine Zusammenfassung des Berichtes über die klinische Prüfung zu übermitteln, der alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung abdeckt ([§ 13 Abs. 9 GCP-V](#)). Die Zusammenfassung des Berichts sollte soweit möglich nach [Annex 1 der Note for guidance on structure and content of clinical study reports \(CPMP/ICH/137/95\)](#) gegliedert sein.

IX. Glossar

AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EMA	European Medicines Agency (früher European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (früher CPMP)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTD	Common Technical Document, Notice to Applicants, Volume 2B, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Content of the Dossier
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GCP-V	Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG
GLP	Gute Laboratoriumspraxis (Good Laboratory Practice)
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)
Genehmigungsantrag	Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln durch die zuständige Bundesoberbehörde
EudraCT-Datenbank	Europäische Datenbank zu klinischen Prüfungen
EudraCT-Nummer	Nummer, unter der jede klinische Prüfung, die in einem Mitgliedstaat der EU durchgeführt wird, in der EudraCT-Datenbank registriert ist. Die EudraCT-Nummer wird einmalig für jede klinische Prüfung vergeben, die in einem EU-Mitgliedstaat durchgeführt werden soll, und unter dieser Nummer wird die betreffende klinische Prüfung in der EudraCT-Datenbank registriert. Auch im Fall von multinational durchgeführten, multizentrischen klinischen Prüfungen gilt die gleiche Nummer für jeden Mitgliedstaat, in dem mindestens eine Prüfstation an der betreffenden klinischen Prüfung beteiligt ist.
IB	Prüferinformation (Investigator's Brochure)
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum (European Economic Area, EEA)
ICH	International Conference on Harmonisation
IMP	Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product)
IMPD	Dossier zum Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier)
INN	International Non-proprietary Name nach den Grundsätzen der WHO gebildet und von ihr bestätigt, warenzeichenrechtlich nicht schützbarer Name für Wirkstoffe
IUPAC-Nomenklatur	Nomenklatur der International Union of Pure and Applied Chemistry zur chemischen Bezeichnung von Stoffen
JP	Japanisches Arzneibuch (Japanese Pharmacopeia)
MedDRA	Medicinal Dictionary for Regulatory Activities
MRA	Mutual Recognition Agreement
NOEL	No-Observed-Effect-Level
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level
PEI	Paul-Ehrlich-Institut - Bundesamt für Sera und Impfstoffe

Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (European Pharmacopoeia)
Prüfplan-Code	Alphanumerischer Code des Prüfplans, der vom Sponsor festgelegt wird
SmPC	Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
SUSAR	Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
USP	Amerikanisches Arzneibuch (United States Pharmacopeia)

X. Verzeichnis der zitierten Richtlinien und Leitlinien

Richtlinie 2001/20/EG	Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 04. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Abl. Nr. L 121/34 vom 01.05.01)
Richtlinie 2003/63/EG	Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Abl. Nr. L 159 vom 27.06.03, S. 46; ber. L302 2003 S. 40)
Richtlinie 2002/98/EG	Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG
Leitlinie ENTR/CT 1	Detailed guidance for request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial; Revision 2, October 2005
Leitlinie ENTR/CT 2	Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use, Revision 1, February 2006
Leitlinie ENTR/CT 3	Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, Revision 2, April 2006
Leitlinie ENTR/CT 5	Detailed guidance on the European clinical trials database (EudraCT Database) April 2003; diese Leitlinie wurde ergänzt durch: a) Leitlinie ENTR/CT 5.1 Amendment describing deployment of EudraCT - Lot 1 for 1 May 2004 b) Leitlinie ENTR/CT 5.2 Annex to CT 5.1 describing deployment of EudraCT - Lot 1 for May 2004 Core dataset
CPMP/ICH/135/95	Note for guidance on good clinical practice
CPMP/ICH/137/95	Note for guidance on structure and content of clinical study reports
CPMP/ICH/140/95	Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of

	pharmaceuticals
CPMP/ICH/141/95	Note for guidance on genotoxicity: Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals
CPMP/ICH/174/95	Note for guidance on genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals
CPMP/ICH/286/95	Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
CPMP/ICH/291/95	Note for guidance on general considerations for clinical trials
CPMP/ICH/300/95	Note for guidance on duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)
CPMP/ICH/302/95	Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals
CPMP/ICH/365/96	Note for guidance on specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products
CPMP/ICH/378/95	Note for guidance on dose response information to support product registration
CPMP/ICH/379/95	Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics
CPMP/ICH/384/95	Note for guidance on toxicokinetics - The assessment of systemic exposure in toxicity studies
CPMP/ICH/385/95	Note for guidance on pharmacokinetics - Guidance for repeated dose tissue distribution studies
CPMP/ICH/386/95	Note for guidance on specific reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products
CPMP/ICH/539/00	Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
CPMP/EWP/560/95	Note for guidance on the investigation of drug interactions
CPMP/EWP/QWP/1401/98	Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence
CPMP/ICH/2711/99	Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population
CPMP/SWP/398/01	Note for guidance on photosafety testing
CPMP/SWP/997/96	Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products
CPMP/SWP/1042/99	Note for guidance on repeated dose toxicity
CPMP/SWP/2145/00	Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products
CPMP/SWP/2599/02/Rev 1	Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose
CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, draft	Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products
EMEA/CHMP/SWP/169215/2005, draft	Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications
EMEA 410/01/Rev. 2	TSE-Leitlinie, Amtsblatt der Europäischen Union C24 vom 28.01.2004
F2/BL D(2003) Revision 1 (GMP-Annex 13)	Volume 4 Good manufacturing practices, Annex 13 - Manufacture of investigational medicinal products, July 2003
EudraLex 2C	Notice to applicants, 2C, A guideline on summary of product

characteristics, December 1999

[EudraLex 3BS11A](#)

Note for guidance on pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals

[EudraLex 3CC3A](#)

Note for guidance on pharmacokinetic studies in man

[EudraLex 3CC29A](#)

Note for guidance on investigation of chiral active substances

Anlagen zu Abschnitt II

Anlage II / 1

Tabelle 2: Vereinfachtes IMPD in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus sowie weiterer Besonderheiten der Prüfpräparate

Zulassungsstatus, weitere Besonderheiten der Prüfpräparate	Daten pharmazeutische Qualität	Daten Prälinik	Daten Klinik
1. Prüfpräparat ist in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen:			
a) die Anwendung in der klinischen Prüfung erfolgt innerhalb der Zulassungsbedingungen (SmPC)	SmPC	SmPC	SmPC
b) die Anwendung in der klinischen Prüfung erfolgt außerhalb der Zulassungsbedingungen	SmPC	ggf. erforderlich	ggf. erforderlich
c) das Prüfpräparat wurde durch einen anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	SmPC ¹⁷	SmPC
d) ein im Prüfpräparat enthaltener arzneilich wirksamer Bestandteil wurde durch einen anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	SmPC	SmPC
e) das Prüfpräparat wurde verblindet	Daten zum Prüfpräparat	SmPC	SmPC
2. Vom Prüfpräparat ist eine andere Darreichungsform oder eine andere Stärke in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen	Daten zum Prüfpräparat	erforderlich	erforderlich
3. Das Prüfpräparat hat keine Zulassung in einem Mitgliedstaat der EU, aber der darin enthaltene Wirkstoff ist als arzneilich wirksamer Bestandteil in einem Arzneimittel enthalten, das in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen ist und			
a) wird vom gleichen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Prüfpräparat	erforderlich	erforderlich
b) wird von einem anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	erforderlich	erforderlich
4. Für das Prüfpräparat wurde durch die zuständige BOB bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine klinische Prüfung genehmigt¹⁸:			
a) seit der Genehmigung durch die BOB sind keine neuen Daten verfügbar	keine neuen Daten erforderlich	keine neuen Daten erforderlich	keine neuen Daten erforderlich
b) seit der Genehmigung durch die BOB sind neue Daten verfügbar	Neue Daten	neue Daten	neue Daten
5. Das Prüfpräparat ist ein Placebo	Daten zum Prüfpräparat	nicht erforderlich	nicht erforderlich

Für Prüfpräparate, die nur innerhalb eines Staates der ICH-Region oder des EWR zugelassen sind, gilt weitgehend das in der [Tabelle 2](#) unter Punkt 1 Gesagte. In diesen Fällen kann eine beglaubigte Übersetzung der SmPC oder eines der SmPC vergleichbaren amtlichen Dokuments in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden, sofern dieses amtliche Dokument in Inhalt und Umfang mindestens den Anforderungen einer SmPC entspricht (siehe [Notice to applicants, 2C, A guideline on summary of product characteristics, December 1999](#)). Zusätzlich sind die

¹⁷ Sobald die Veränderung des Herstellungsprozesses für den Wirkstoff neue potentiell toxische Substanzen oder Verunreinigungen oder Abbauprodukte ergibt, oder in die Herstellung biologischer Produkte neues Material einführt, können zusätzliche Informationen aus präklinischen Untersuchungen erforderlich werden.

¹⁸ Bei Bezugnahme auf Unterlagen, die in einem Genehmigungsverfahren der zuständigen Bundesoberbehörde von einem anderen Antragsteller eingereicht wurden, ist eine Bescheinigung dieses Antragstellers vorzulegen, mit dem dieser die Erlaubnis auf eine Bezugnahme erteilt und bestätigt, dass er die erforderlichen Unterlagen dem neuen Antragsteller zur Verfügung gestellt hat.

Anforderungen der [Anlage III/4](#) zu berücksichtigen¹⁹ und ggf. zusätzlich entsprechende Unterlagen vorzulegen. Für biologisch/biotechnisch hergestellte Wirkstoffe ist unbedingt die zuständige Bundesoberbehörde vorher zu kontaktieren.

¹⁹ Der dort aufgeführte Identitätsnachweis ist jedoch nur auf Anforderung der Bundesoberbehörde einzureichen.

Anlagen zu Abschnitt III

Anlage III / 1

Für klinische Prüfpräparate, die in Studien gemäß der Anlagen [III / 1](#), [III / 3](#) und [III / 4](#) eingesetzt werden sollen, wird der Bezug auf eine Monographie des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.), eines Arzneibuches eines EU-Mitgliedstaates, der *United States Pharmacopeia* (USP) oder der *Japanese Pharmacopeia* (JP) akzeptiert.

Für Prüfpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien, die einen Zulassungsantrag in der EU unterstützen sollen, ist darauf zu achten, dass die Anforderungen der Ph. Eur. eingehalten werden.

Allgemeine Anforderungen an die mit dem Antrag auf Prüfungsgenehmigung vorzulegende chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate für klinische Prüfungen der Phasen I-III

2.1.S Wirkstoff

2.1.S.1 Allgemeine Angaben

2.1.S.1.1 Nomenklatur

Informationen zur Nomenklatur des Wirkstoffs sind zu geben (z.B. vorgeschlagene INN Bezeichnung, Arzneibuch-/chemische Bezeichnung, Firmen-/Laborcode oder sonstige Bezeichnungen).

Im Fall von Gentransferarzneimitteln sind Angaben zur Bezeichnung und Herkunft des therapeutischen Gens und des verwendeten Vektors zu machen.

Bei Radionukliden ist das Isotop (IUPAC-Nomenklatur) anzugeben.

Bei Radionuklidgeneratoren sind sowohl Mutter- als auch Tochterrädonuklid Wirkstoffe. Bei Kits, die radioaktiv markiert werden sollen, ist der Teil der Formulierung als Wirkstoff anzusehen, der das Radionuklid tragen oder binden soll und das Markierungsprodukt zu nennen. An organisch-chemische Vorläufersubstanzen sind analoge Anforderungen wie an Wirkstoffe zu stellen.

Bei pflanzlichen Stoffen 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.

Bei pflanzlichen Zubereitungen ist zusätzlich das Verhältnis des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung und das/die Lösungsmittel für die Extraktion zu benennen.

2.1.S.1.2 Struktur

Die zum jeweiligen Entwicklungsstand verfügbaren Daten sind einzureichen.

Hierzu gehören insbesondere Strukturformel, Molekulargewicht und Angaben zu Chiralität/Stereochemie, soweit zu diesem Zeitpunkt aufgeklärt.

Für biologische Produkte und biotechnisch hergestellte Peptide und Proteine sind die Primärstruktur sowie die Struktur höherer Ordnung anzugeben, soweit zu diesem Zeitpunkt

aufgeklärt, ebenso das Molekulargewicht, die post-translationalen Modifikationen und ggf. andere Modifikationen. Die jeweils verwendeten Nachweismethoden sind zu benennen.

Im Fall von Gentransferarzneimitteln sind je nach Art des Arzneimittels detaillierte Angaben zum verwendeten Vektor, zu regulatorischen Sequenzen, Verpackungssignalen, Resistenzgenen, Plasmidgerüst (Plasmidkarte und Sequenz) notwendig. Die komplette Sequenz des zu transferierenden Gens sowie des Vektors sind vorzulegen. Soll ein ex-vivo Gentransfer durchgeführt werden, sind Angaben zu Art und Herkunft der modifizierten Zellen erforderlich.

Für Radionuklidkits ist die Strukturformel des Liganden vor und, soweit möglich, nach der Radiomarkierung anzugeben.

Bei pflanzlichen Stoffen und pflanzlichen Zubereitungen sind zusätzlich der physikalische Zustand, der Extrakttyp, wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe oder Leitsubstanzen mit anzugeben. Angaben zu den Hilfsstoffen sind vorzulegen.

2.1.S.1.3 Allgemeine Eigenschaften

Physikochemische und sonstige relevante Eigenschaften des Wirkstoffs sind aufzulisten. Hierzu gehören insbesondere, soweit zutreffend, Schmelzpunkt, Polymorphie, Löslichkeitsprofil, pH/pKa-Werte, Hygrokopizität.

Angaben zur Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffs sind vorzulegen, sofern diese einen Einfluss auf die Qualität oder Verarbeitbarkeit des Prüfpräparates hat.

Bei biologisch/biotechnisch hergestellten Substanzen ist die biologische Aktivität zu beschreiben.

Im Fall von Gentransferarzneimitteln sind ggf. Angaben zum Titer, Tropismus und der Partikelzahl viraler Vektoren notwendig.

Für Radionuklide sind kern- und strahlenphysikalische Eigenschaften anzugeben.

2.1.S.2 Herstellung

2.1.S.2.1 Hersteller

Name und Anschrift des oder der Hersteller/s und, falls abweichend, der Herstellungsstätte sowie die Zuständigkeit für die Chargenfreigabe sind anzugeben. Sofern zutreffend, sind Name und Anschrift des/der Importeur(e) vorzulegen.

Für radiopharmazeutische Wirkstoffe ist auch der Hersteller des Radionuklids, bereits radioaktiv markierter Vorstufen sowie nicht radioaktiver Vorstufen und organisch-chemischer Vorläufer-substanzen anzugeben.

2.1.S.2.2 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Für chemisch definierte Wirkstoffe:

Eine Zusammenfassung und das Fließschema des Synthese- oder Herstellungsverfahrens unter Angabe der verwendeten Syntheseausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Lösungsmittel, Katalysatoren und Reagenzien für die jeweiligen Prozessstufen sind vorzulegen. Für besonders kritische Prozessstufen ist eine detailliertere Beschreibung erforderlich.

Die stereochemischen Eigenschaften der Syntheseausgangsstoffe, sofern zutreffend, sind zu diskutieren.

Für biologisch und biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe ist eine zusammenfassende Prozessbeschreibung und ein Fließschema aller aufeinander folgenden Prozessstufen (Up-Stream/Down-Stream) vorzulegen. Die Inprozesskontrollen sind dabei detailliert anzugeben. Es ist mit dem Ausgangsmaterial (z.B. Plasma, Zellbank, soweit vorhanden) zu beginnen. Der Maßstab sowohl für die Fermentation als auch für die Reinigung ist anzugeben. Die Definition einer Charge ist anzugeben.

Für Radionuklide sind die entsprechenden nuklearen Herstellungswege einschließlich unerwünschter Umwandlungen zu beschreiben. Die Bestrahlungsbedingungen sind aufzuführen. Zusätzlich sind ggf. Angaben zu den Reinigungs- bzw. Trennverfahren für das Radiopharmazeutikum und die organisch-chemischen Vorläufer erforderlich. Im Einzelfall sind für radiomarkierte Produkte auch Angaben zu möglichen Folgen einer unvollständigen Markierung oder einer in-vivo-Dissoziation des markierten Produktes erforderlich.

Für pflanzliche Stoffe oder Zubereitungen sind eine Zusammenfassung und ein Fließschema der aufeinander folgenden Prozessstufen, beginnend beim Arzneipflanzenanbau oder der Drogensammlung bis zur erhaltenen Wirkstoffcharge vorzulegen. Die durchgeführten Inprozesskontrollen sind zu dokumentieren. Die Hauptschritte des Herstellungsverfahrens sind aufzuzeigen.

In allen o.g. Fällen sind Produktionsmaßstab und Chargengröße anzugeben. Sofern die Synthese oder Herstellung der für die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen eingesetzten Chargen von der für die in den klinischen Prüfungen verwendeten Charge(n) abweicht, ist ein Fließschema für die Herstellung der Chargen für die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen vorzulegen.

2.1.S.2.3 Materialkontrollen

Produktionszelllinie

Zusammenfassende Informationen zum Ursprung, der Historie und Etablierung der eingesetzten Zelllinien sind vorzulegen. Zusammensetzung und Charakterisierung der eingebrachten oder veränderten Nukleinsäuren sind zu beschreiben.

Zellbanksystem

Das Zellbanksystem, seine Erzeugung und die Qualifizierung sind kurz zu beschreiben. *Master cell bank* und *working cell bank* und ggf. Produktionszelllinien sind zu charakterisieren und die Prüfungen inkl. Spezifikationen tabellarisch aufzulisten.

Rohstoffe

Für biologisch und biotechnisch hergestellte Wirkstoffe sind die eingesetzten Roh- und Ausgangsstoffe zu benennen, dabei ist jeweils anzugeben, ob es sich um Arzneibuchqualität handelt.

Roh- und Ausgangsstoffe humanen und tierischen Ursprungs sind zu kennzeichnen, Unterlagen zur Virussicherheit sind beizufügen (siehe Anlage 2.1.A.2).

Bei Sera und Blutzubereitungen ist die Qualität des Plasmas entsprechend [Richtlinie 2002/98/EC](#) zu belegen.

2.1.S.2.4 Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte bei biologischen oder biotechnisch hergestellten Wirkstoffen

Bei biologischen oder biotechnisch hergestellten Wirkstoffen sind die durchgeführten Inprozesskontrollen kritischer Herstellungsschritte zu dokumentieren. Zwischenprodukte sind einschließlich der durchgeführten Qualitätskontrollen anzugeben.

Sofern Lager- oder Standzeiten für Zwischenprodukte vorgesehen sind, und die Zwischenprodukte nicht unmittelbar vor der weiteren Verwendung geprüft werden, sind für klinische Prüfungen der Phase I Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen anzugeben und entsprechend zu begründen.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Sofern Lager- oder Standzeiten für Zwischenprodukte vorgesehen sind, sind für klinische Prüfungen der Phasen II und III Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen anzugeben und entsprechende Stabilitätsdaten vorzulegen.

2.1.S.2.5 Prozessvalidierung und/oder -bewertung bei biologischen oder biotechnisch hergestellten Wirkstoffen

Für biologische und biotechnisch hergestellte Wirkstoffe sind die bereits vorliegenden Informationen zur Prozessvalidierung aufzuführen.

2.1.2.6 Entwicklung des Herstellungsprozesses bei biologischen oder biotechnisch hergestellten Wirkstoffen

Für biologische und biotechnisch hergestellte Wirkstoffe sind die bereits vorliegenden Informationen zur Entwicklung des Herstellungsprozesses aufzuführen.

2.1.S.3 Charakterisierung

2.1.S.3.1 Erläuterung der Struktur und andere Merkmale

Für chemisch definierte Wirkstoffe ist eine zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse von Strukturaufklärungs- und sonstigen Charakterisierungsuntersuchungen (z.B. NMR, Massenspektroskopie, UV- und IR-Spektren) unter Beifügung jeweils eines typischen Spektrums oder sonstiger Untersuchungsergebnisse (z.B. Kopie eines DSC-Verlaufs) vorzulegen.

Für biologische und biotechnisch hergestellte Wirkstoffe sind alle verfügbaren Informationen zum Nachweis der Struktur, einschließlich der post-translationalen oder anderer Modifikationen und der biologischen Aktivität zusammenzufassen. Die Mikroheterogenität und Modifikationen des Wirkstoffs (*product related substances* im Sinne der [Note for guidance on specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products \(CPMP/ICH/365/96\)](#)) sind einzubeziehen. Die zur Charakterisierung angewendeten Methoden sind zu benennen.

Im Fall von Gentransferarzneimitteln sind je nach Art des Prüfpräparats detaillierte Angaben zum verwendeten Vektor, zu regulatorischen Sequenzen, Verpackungssignalen, Resistenzgenen, Plasmidgerüst (Plasmidkarte und Sequenz) notwendig. Die komplette Sequenz des zu transferierenden Gens sowie des Vektors sind vorzulegen. Soll ein ex-vivo Gentransfer durchgeführt werden, sind Angaben zu Art und Herkunft der zu modifizierenden Zellen erforderlich.

Für radiopharmazeutische Wirkstoffe sind zur Strukturaufklärung die analogen nicht radioaktiven Stoffe heranzuziehen.

Für pflanzliche Stoffe sind Angaben zur botanischen, makroskopischen, mikroskopischen und phyto-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen. Für pflanzliche Zubereitungen sind Angaben zur phyto- und physikalisch-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

2.1.S.3.2 Verunreinigungen

Für chemisch definierte Wirkstoffe sind Verunreinigungen sowie mögliche Zersetzungsprodukte und Lösungsmittelrückstände aus der für die klinische Prüfung relevanten Synthese oder Herstellung und aus den Ausgangsstoffen anzugeben.

Die Übereinstimmung der Verunreinigungsprofile der in den jeweiligen Studien (nicht-klinische und klinische Studien sowie den Untersuchungen zum Nachweis der Qualität und Sicherheit) eingesetzten Chargen ist zu beurteilen. Hierbei sind auch die jeweils eingesetzten Lösungsmittel und Katalysatoren zu berücksichtigen. Im Falle von Abweichungen ist der mögliche Einfluss auf die Anwendungssicherheit zu diskutieren.

Bei biologisch und biotechnisch hergestellten Wirkstoffen sind Verunreinigungen quantitativ zu bestimmen. Dabei sollen Verunreinigungen berücksichtigt werden, die aus dem Prozess stammen, z.B. vom Zellsubstrat (wie Wirtszell-DNA, Wirtszellproteine), aus der Zellkultur (wie Medienbestandteile, Antibiotika), aus dem Reinigungsprozess (wie Ausbluten von Säulen, Rückständen der Virusinaktivierung) und solche, die vom Wirkstoff abstammen, etwa Precursor, Abbauprodukte (z.B. Fragmente, Dimere, Aggregate, oxidierte und deamidierte Proteine). Werden für einzelne Verunreinigungen ausschließlich qualitative Daten vorgelegt, so ist dies zu begründen.

Eine Bewertung des Abreicherungspotentials des Reinigungsprozesses für die jeweiligen Verunreinigungen ist vorzunehmen.

Bei Zellpräparationen sind die als Verunreinigung vorhandenen Zellen ggf. zu charakterisieren und zu quantifizieren.

Für radiopharmazeutische Wirkstoffe ist die radionuklidische, die radiochemische und chemische Reinheit zu beschreiben.

Bei pflanzlichen Stoffen und pflanzlichen Zubereitungen sind Angaben zur potentiellen Kontamination mit Mikroorganismen, Produkten von Mikroorganismen, Pestiziden, toxischen Metallen, radioaktiver Kontamination, Fungiziden etc. zu machen.

2.1.S.4 Kontrolle des Wirkstoffs

2.1.S.4.1 Spezifikation

Die Spezifikationen für die Wirkstoffcharge(n), die in der beantragten klinischen Prüfung eingesetzt wird (werden), sind unter Angabe der Prüfmethode und der jeweiligen Akzeptanzkriterien vorzulegen.

Für die Verunreinigungen sind obere Grenzwerte anzugeben, die vorläufig sein können und entsprechend der weiteren Entwicklung zu überprüfen und ggf. anzupassen sind. Bei der Etablierung der Grenzwerte ist die Anwendungssicherheit zu berücksichtigen.

Bei Wirkstoffen, die zu aseptisch hergestellten Präparaten weiterverarbeitet werden, ist ein Akzeptanzkriterium für die mikrobiologische Qualität festzulegen.

Für radiopharmazeutische Wirkstoffe ist die Radioaktivitätskonzentration unter Angabe des Kalibrierzeitpunkts in die Spezifikation mit aufzunehmen.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Die im Rahmen vorhergegangener Phase I bzw. II Studien festgelegten Grenzwerte sind zu überprüfen und ggf. entsprechend dem Entwicklungsstand anzupassen.

2.1.S.4.2 Analytische Verfahren

Die für den Wirkstoff verwendeten analytischen Methoden sind anzugeben (z.B. Reverse-phase-HPLC, potentiometrische Titration, head-space-GC, SDS-PAGE, ELISA etc.).

Für biologische und biotechnologische Prüfpräparate sind für die Prüfung des Wirkstoffs die verwendeten analytischen Methoden anzugeben und kurz zu beschreiben.

Für radiopharmazeutische Wirkstoffe sind außerdem die Verfahren zur Messung der Radioaktivität zu beschreiben.

2.1.S.4.3 Validierung der analytischen Verfahren

Für klinische Prüfungen der Phase I ist die Eignung der analytischen Verfahren kurz zu beschreiben. Die zum Beleg der Eignung des jeweiligen Prüfverfahrens vorgesehenen Akzeptanzgrenzen (z.B. für die Validierung des Parameters Bestimmungsgrenze von Verunreinigungen) und Validierungsparameter (z.B. Spezifität, Linearität, Arbeitsbereich, Genauigkeit, Präzision, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen) sind in tabellarischer Form anzugeben. Die in den ICH-Leitlinien beschriebene Methodik ist hierbei zu berücksichtigen.

Ergänzung für klinische Prüfungen der Phase II:

Die Eignung der analytischen Verfahren ist zu belegen. Die bei der entsprechend der in den ICH-Leitlinien empfohlenen Methodik durchgeführten Validierung bestimmten Parameter des jeweiligen Prüfverfahrens sind in tabellarischer Form anzugeben (z.B. Werte bzw. Ergebnisse für die Spezifität, Linearität, den Arbeitsbereich, die Genauigkeit, Präzision, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen). Die Vorlage der Validierungsdaten in Form eines Berichtes ist nicht erforderlich.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phase III:

Ergänzend zu den Forderungen an klinische Prüfungen der Phase II ist ein vollständiger Validierungsbericht bereitzuhalten und auf Anfrage einzureichen.

2.1.S.4.4 Chargenanalyse

Für die in den nicht-klinischen Studien eingesetzten Wirkstoffchargen und für repräsentative Wirkstoffchargen, die in klinischen Studien eingesetzt wurden, sind Ergebnisse oder Analysenzertifikate vorzulegen. Die Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethode, Akzeptanzkriterien und Untersuchungsergebnisse sind anzugeben.

Zusätzlich sind die Chargen jeweils den unter 2.1.S.2.2 angegebenen Synthese- bzw. Herstellungsverfahren zuzuordnen. Sollten die Herstellungsverfahren voneinander abweichen, ist der mögliche Einfluss auf die Anwendungssicherheit des Prüfpräparates zu diskutieren. Soweit vorhanden, sind diese Angaben auch für die in der beantragten Studie einzusetzende(n) Charge(n) des Wirkstoffs vorzulegen.

Für biologische/biotechnisch hergestellte Prüfpräparate sind Informationen über alle Wirkstoffchargen, ihre Verwendung, Spezifikationen, Angaben zum Herstellungsprozess, Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethode, Akzeptanzkriterien vorzulegen.

2.1.S.4.5 Begründung der Spezifikation

Die gewählte Spezifikation für Verunreinigungen ist kurz zu begründen.

2.1.S.5 Referenzstandards oder -materialien

Sofern zutreffend sind die Charakterisierungsmerkmale der Wirkstoffcharge, die jeweils als primärer Referenzstandard etabliert ist, vorzulegen. Sofern zutreffend, sind ferner Angaben zur Etablierung von Arbeitsstandards für die Gehaltsbestimmung und die Reinheitsprüfungen beizufügen.

Für radioaktive Arzneimittel sind Angaben zu den Kalibrierstandards und zu nicht radioaktiven (kalten) Standards erforderlich.

Bei pflanzlichen Arzneimitteln sind die primären Referenzstandards und, falls die Ausgangsdroge nicht allgemein bekannt ist, die Herbarexemplare vollständig zu charakterisieren.

2.1.S.6 Behältnis und Verschlusssystem

Das für den Wirkstoff verwendete Primärpackmittel ist aufzuführen.

2.1.S.7 Stabilität

Die zu dem jeweiligen Entwicklungsstand verfügbaren Stabilitätsdaten sind in tabellarischer Form zusammenzufassen. Die für die Stabilität des Wirkstoffs kritischen Parameter sind z.B. durch Stresstests und Untersuchungen bei den Abbau beschleunigenden Bedingungen zu identifizieren.

Bei biologischen und biotechnisch hergestellten Wirkstoffen muss die Dauer der Lagerung bis zur weiteren Verarbeitung durch Daten bei den gewählten Lagerungsbedingungen abgedeckt sein.

2.1.P Prüfpräparat

2.1.P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Prüfpräparates

Die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung des Prüfpräparates ist anzugeben. Eine kurze Beschreibung der Darreichungsform, inklusive der Angabe der Funktion der einzelnen Hilfsstoffe, ist vorzulegen.

Für radioaktive Arzneimittel ist zusätzlich die Radioaktivität pro Bezugseinheit anzugeben.

2.1.P.2 Pharmazeutische Entwicklung

Die pharmazeutische Entwicklung der Formulierung ist kurz darzustellen. Hierbei sind neue Darreichungsformen bzw. neue Hilfsstoffe zu begründen.

In frühen Entwicklungsstadien ist ggf. keine oder nur limitierte Information in diesem Abschnitt vorzulegen.

Soweit zutreffend ist die Kompatibilität mit möglichen Rekonstitutions- oder Lösungsmitteln bzw. Zumischungen zu belegen.

Bei biologischen und biotechnisch hergestellten Prüfpräparaten sollte die pharmazeutische Entwicklung sowie die Entwicklung des Herstellungsverfahrens kurz erläutert werden.

Für Radionuklidkits ist die Eignung des Radiomarkierungsverfahrens für den Anwendungszweck zu zeigen (auch anhand von Untersuchungsergebnissen zur physiologischen Verteilung), für Radionuklidgeneratoren die Eignung des Elutionsmittels.

Für radioaktive Arzneimittel ist außerdem nachzuweisen, dass bei den vorgesehenen Radioaktivitätskonzentrationen keine Radiolyse erfolgt.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Änderungen an der Formulierung bzw. Änderungen der Darreichungsform gegenüber den in früheren klinischen Prüfungen eingesetzten Prüfpräparaten sind zu erläutern. Insbesondere ist dabei der mögliche Einfluss der Änderungen auf für die Darreichungsform spezifische Qualitätsparameter von klinischer Relevanz zu diskutieren, z.B. in-vitro-Wirkstofffreisetzung.

2.1.P.3 Herstellung

2.1.P.3.1 Hersteller

Der Name und die Anschrift der an der Herstellung und Prüfung beteiligten Betriebstätten sind anzugeben. Sollten mehrere Hersteller an der Herstellung des Prüfpräparates beteiligt sein, so sind ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten eindeutig darzustellen.

2.1.P.3.2 Chargenformel

Die Herstellungsformel (Rezeptur) für die in der klinischen Prüfung zu verwendenden Charge ist vorzulegen. Sofern zutreffend ist die Spanne, innerhalb derer die Chargengröße variiert werden kann, zu benennen.

2.1.P.3.3 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Ein Fließschema ist vorzulegen, aus dem die einzelnen Herstellungsschritte und der Einsatz der jeweiligen Bestandteile ersichtlich werden. Ergänzend ist eine kurze Beschreibung des Herstellungsverfahrens beizufügen.

Nicht-Standardherstellungsverfahren, neue Technologien und ggf. Verpackungsprozesse sind detaillierter zu beschreiben.

Für biologische und biotechnisch hergestellte Prüfpräparate ist ein Fließschema vorzulegen, aus dem die einzelnen Herstellungsschritte, Inprozesskontrollen inklusive Grenzwerte und der Einsatz der jeweiligen Bestandteile ersichtlich werden. Ergänzend ist eine kurze Beschreibung des Herstellungsverfahrens beizufügen.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III

Änderungen des Herstellungsverfahrens oder der Inprozesskontrollen gegenüber den für die Herstellung von Prüfpräparaten der klinischen Prüfung der Phase I bzw. II eingesetzten, sind darzustellen und zu erläutern. Insbesondere ist dabei der mögliche Einfluss der Änderungen auf für die Darreichungsform spezifische Qualitätsparameter von klinischer Relevanz zu diskutieren, z.B. in-vitro-Wirkstofffreisetzung.

2.1.P.3.4 Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

Für Prüfpräparate mit chemisch definierten Wirkstoffen, für klinische Prüfungen der Phasen I oder II sind Daten zu diesem Zeitpunkt nicht erforderlich. Ausgenommen hiervon sind:

- a) Nicht-Standard-Herstellungsverfahren,
- b) Verfahren zur Herstellung von sterilen Arzneiformen.

Bei biologischen oder biotechnisch hergestellten Prüfpräparaten sind bei kritischen Herstellungsschritten die durchgeführten Inprozesskontrollen zu dokumentieren. Zwischenprodukte sind ein-

schließlich der durchgeführten Qualitätskontrollen anzugeben. Sofern Lager- oder Standzeiten für Zwischenprodukte vorgesehen sind, sind die Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen anzugeben und entsprechend zu begründen.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phase III:

Die kritischen Herstellungsschritte, die durchgeführten Kontrollen sowie eventuelle Zwischenprodukte sind zu benennen. Sofern Lager- oder Standzeiten für Zwischenprodukte vorgesehen sind, sind die Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen anzugeben und entsprechend zu begründen.

2.1.P.3.5 Prozessvalidierung und/oder -bewertung

Für chemisch definierte Prüfpräparate und Prüfpräparate mit pflanzlichen Stoffen oder Zubereitungen sind Daten zur Prozessvalidierung nicht erforderlich.

Ausgenommen hiervon sind Sterilisationsverfahren, die nicht Standardverfahren der Ph. Eur., der USP oder der JP sind. In diesem Fall sind die kritischen Herstellungsschritte sowie die Validierung des Herstellungsverfahrens zusammenfassend darzustellen und die Prüfmethode der Inprozesskontrollen anzugeben.

Für biologische und biotechnisch hergestellte Prüfpräparate sind zudem die bereits vorliegenden Informationen zur Prozessvalidierung aufzuführen.

2.1.P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe

2.1.P.4.1 Spezifikationen

Bei Vorhandensein einer Monographie ist auf die Ph. Eur., ein Arzneibuch eines EU-Mitgliedsstaates, die USP oder die JP Bezug zu nehmen. Für Hilfsstoffe, die in keinem der o.g. Arzneibücher monographiert sind, sind die Spezifikationen aufzulisten und entsprechende Analysenzertifikate beizufügen.

2.1.P.4.2 Analytische Verfahren

Falls nicht auf eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels aufgeführte Arzneibuchmonographie Bezug genommen werden kann, sind die verwendeten analytischen Methoden anzugeben.

2.1.P.4.3 Validierung der analytischen Verfahren

Auf die Vorlage von Unterlagen kann verzichtet werden.

2.1.P.4.4 Begründung der Spezifikationen

Für Hilfsstoffe, die nicht durch eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels genannte Monographie erfasst sind, sind die gewählten Spezifikationen zu begründen.

2.1.P.4.5 Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft

Siehe in Anlage III / 1, Anlage 2.1.A.2.

2.1.P.4.6 Neuartige Hilfsstoffe

Für neue Hilfsstoffe sind detaillierte Angaben zum Herstellungsverfahren, zur Charakterisierung und Kontrolle sowie zur Produktsicherheit vorzulegen. Die in der CTD-Struktur unter 2.1.S. aufgeführten Angaben sind beizubringen.

2.1.P.5 Kontrolle des Prüfpräparates

2.1.P.5.1 Spezifikation(en)

Die gewählten Spezifikationen, d.h. Freigabe- und Laufzeitspezifikation, sind unter Angabe von Prüfmethode(n) und entsprechender Akzeptanzkriterien anzugeben. Für die Verunreinigungen sind obere Grenzwerte anzugeben, die vorläufig sein können und entsprechend der weiteren Entwicklung zu überprüfen und ggf. anzupassen sind. Bei der Etablierung dieser Grenzwerte ist die Anwendungssicherheit zu berücksichtigen.

Bei radioaktiven Arzneimitteln ist anzugeben, welche Prüfungen vor der Freigabe und welche danach retrospektiv erfolgen. Bei Radionuklidkits sind auch geeignete Prüfungen nach der Radiomarkierung zu berücksichtigen.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Die im Rahmen der Phase I bzw. II Studie festgelegten Grenzwerte sind zu überprüfen und ggf. entsprechend dem Entwicklungsstand anzupassen.

2.1.P.5.2 Analytische Verfahren

Die analytischen Verfahren sind anzugeben (z.B. Methode für die Bestimmung der in-vitro-Wirkstofffreisetzung). Für komplexe, innovative Darreichungsformen kann ein höherer Detaillierungsgrad erforderlich sein.

2.1.P.5.3 Validierung der analytischen Verfahren

Für klinische Prüfungen der Phase I ist die Eignung der analytischen Verfahren kurz zu beschreiben. Die zum Beleg der Eignung des jeweiligen Prüfverfahrens vorgesehenen Akzeptanzgrenzen (z.B. für die Validierung des Parameters Bestimmungsgrenze von Verunreinigungen) und Validierungsparameter (z.B. Spezifität, Linearität, Arbeitsbereich, Genauigkeit, Präzision, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen) sind in tabellarischer Form anzugeben. Die in den ICH-Leitlinien beschriebene Methodik ist hierbei zu berücksichtigen.

Ergänzung für klinische Prüfungen der Phase II:

Die Eignung der analytischen Verfahren ist zu belegen. Die bei der entsprechend der in den ICH-Leitlinien empfohlenen Methodik durchgeführten Validierung bestimmten Parameter des jeweiligen Prüfverfahrens sind in tabellarischer Form anzugeben (z.B. Werte bzw. Ergebnisse für die Spezifität, Linearität, den Arbeitsbereich, die Genauigkeit, Präzision, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen). Die Vorlage der Validierungsdaten in Form eines Berichtes ist nicht erforderlich.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phase III:

Ergänzend zu den Forderungen bei klinischen Prüfungen der Phase II ist ein vollständiger Validierungsbericht bereitzuhalten und auf Anfrage einzureichen.

Abweichend davon sind für biologische/biotechnologisch hergestellte Produkte Zusammenfassungen der Validierungsberichte vorzulegen.

2.1.P.5.4 Chargenanalysen

Für Prüfpräparate sind die Ergebnisse oder Analysenzertifikate für Chargen, die repräsentativ für das in den klinischen Prüfungen zu verwendende Prüfpräparat sind, einzureichen.

Die Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethode, Akzeptanzkriterien und Untersuchungsergebnisse sind anzugeben.

Für biologische/biotechnologisch hergestellte Produkte sind Informationen über alle Chargen, ihre Verwendung, die Spezifikationen, den Herstellungsprozess, die Chargenbezeichnung, die Chargengröße, die Herstellungsstätte, das Herstellungsdatum, die Prüfmethode und Akzeptanzkriterien vorzulegen.

2.1.P.5.5 Charakterisierung der Verunreinigungen

Verunreinigungen sind zu dokumentieren, sofern sie von den Angaben unter 2.1.S.3.2 dieses Kapitels abweichen.

2.1.P.5.6 Begründung der Spezifikationen

Für Prüfpräparate in klinischen Prüfungen der Phase I ist eine kurze Begründung der gewählten Spezifikationen hinsichtlich der Verunreinigungen ausreichend. Sofern zutreffend ist eine toxikologische Begründung abzugeben.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Die gewählten Spezifikationen sind kurz zu begründen. Änderungen der Spezifikationen gegenüber den vorhergehenden Spezifikationen sind zu begründen. Sofern zutreffend ist eine toxikologische Begründung abzugeben.

2.1.P.6 Referenzstandards oder -materialien

Sofern zutreffend, sind die Charakterisierungsmerkmale der Wirkstoffcharge, die jeweils als primärer Referenzstandard etabliert ist, vorzulegen. Sofern zutreffend sind ferner Angaben zu den Arbeitsstandards vorzulegen, die bei der Gehaltsbestimmung und der Reinheitsprüfung der unter 2.1.P.5.4 dieses Kapitels aufgeführten Chargen verwendet wurden. Wenn zutreffend kann auf 2.1.S.5 dieses Kapitels verwiesen werden.

2.1.P.7 Behältnis und Verschlusssystem

Das Behältnis und Verschlusssystem für das in den klinischen Prüfungen eingesetzte Prüfpräparat und ggf. für die Rekonstitutionslösungen sind anzugeben. Sollten Materialien verwendet werden, welche weder in der Ph. Eur., in einem Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates, der USP, noch der JP beschrieben sind, so sind eine Beschreibung und Spezifikationen vorzulegen.

2.1.P.8 Haltbarkeit

Die Verwendbarkeitsfrist, die die beabsichtigte klinische Studiendauer umfassen sollte, kann extrapoliert werden, sofern prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien über die gesamte Dauer der klinischen Prüfung durchgeführt werden. Sollte von der Möglichkeit der Extrapolation Gebrauch gemacht werden, so ist zu bestätigen, dass prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden.

Für Prüfpräparate nach Rekonstitution, Verdünnung oder Zumischung und für Prüfpräparate zur Mehrfachapplikation ist die Anbruchstabilität zu belegen. Sofern das Prüfpräparat jedoch zur unmittelbaren Anwendung am Menschen vorgesehen ist, kann von der Untersuchung der Stabilität nach Anbruch abgesehen werden, wenn begründet werden kann, dass keine die Qualität des Prüfpräparates beeinflussenden Instabilitäten unter der Anwendung zu erwarten sind.

Für radioaktive Arzneimittel ist der Kalibrierzeitpunkt festzulegen, da die Haltbarkeitsdauer u. a. aus der physikalischen Halbwertszeit der radioaktiven Isotope resultiert.

Für klinische Prüfungen der Phase I:

Für klinische Prüfungen der Phase I ist zu bestätigen, dass prüfungsbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden und dass vor Beginn der Studie mindestens die Untersuchungen bei den Abbau beschleunigenden Bedingungen und bei Langzeitlagerungsbedingungen begonnen sein werden. Sofern vorhanden, sind die Ergebnisse dieser Stabilitätsstudien in tabellarischer Form zusammenzufassen. Supportive Daten aus den Entwicklungsstudien sind tabellarisch zusammenzufassen und vorzulegen. Die für das klinische Prüfpräparat vorgesehene Verwendbarkeitsfrist ist auf Basis der verfügbaren Daten zu begründen.

Für biologische/biotechnologisch hergestellte Prüfpräparate sind die bereits vorliegenden Ergebnisse von Stabilitätsstudien als Zusammenfassungen oder in tabellarischer Form vorzulegen. In begründeten Fällen kann von der Durchführung von Studien unter den Abbau beschleunigenden Bedingungen abgesehen werden.

Ergänzungen für klinische Prüfungen der Phasen II und III:

Die zu dem jeweiligen Entwicklungsstand verfügbaren Stabilitätsdaten sind, inklusive der Ableitung der für die klinische Prüfung vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist, in tabellarischer Form einzureichen. Sie sollten mindestens Ergebnisse von Untersuchungen bei den Abbau beschleunigenden Bedingungen und bei Langzeitlagerungsbedingungen umfassen.

Für biologische/biotechnologisch hergestellte Prüfpräparate sind die Ergebnisse von Stabilitätsstudien als Zusammenfassungen oder in tabellarischer Form vorzulegen. In begründeten Fällen kann von der Durchführung von Studien unter den Abbau beschleunigenden Bedingungen abgesehen werden.

2.1.A Anlagen

2.1.A.1 Räumlichkeiten und Ausstattung

Informationen sind nur bei biologischen und biotechnisch hergestellten Prüfpräparaten erforderlich.

Alle Herstellungs- und Prüfeinrichtungen sind aufzulisten.

Eine Validierung des Herstellungsprozesses wird nicht in dem Ausmaß wie zum Zeitpunkt des Zulassungsantrages erwartet; die Validierung von Räumen und Equipment wird dagegen erwartet ([Annex 13 EU GMP Leitf. Nr. 17](#)). Produktionsbegleitend sollten weiterhin Daten erhoben und ausgewertet und ggf. der Herstellprozess optimiert werden.

Es ist zu bestätigen, dass alle Einrichtungen entsprechend der GMP-Anforderungen herstellen und/oder prüfen und von der zuständigen Überwachungsbehörde inspiziert wurden.

2.1.A.2 Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien

Kontrolle von Bakterien, Mycoplasmen und Pilzen

Die Vermeidung und Kontrolle von Bakterien, Mycoplasmen und Pilzen ist bei Verwendung biologischer Substanzen zu belegen. Die relevanten Informationen können im Hauptteil u.a. unter Herstellungsprozess platziert werden.

TSE-Sicherheit

Alle in die Produktion eingehenden Roh- und Ausgangsstoffe aus Tierarten mit TSE-Risiko oder entsprechende Substanzen, die bei der Produktion in Kontakt mit dem Arzneimittel kommen (einschließlich der Hilfsstoffe) sollen identifiziert werden. Für diese Substanzen ist die Übereinstimmung mit der TSE-Leitlinie ([EMEA 410/01/ rev. 2; Amtsblatt der Europäischen Union C24, S. 6-19 vom 28.1.2004](#) bzw. in der gültigen Fassung) zu belegen, dies kann durch ein entsprechendes Zertifikat des *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)* unterstützt werden.

Virussicherheit

Substanzen biologischen Ursprungs

Alle in die Produktion eingehenden biologischen Roh- und Ausgangsstoffe oder Substanzen biologischen Ursprungs, die bei der Produktion in Kontakt mit dem Arzneimittel kommen (einschließlich Hilfsstoffe), sollen identifiziert werden. Weiterhin sind diese Substanzen im Hinblick auf eine mögliche Inaktivierung oder Entfernung von Viren während der Herstellung zu bewerten und das mögliche Risiko des Eintrags von Viren durch diese Substanzen ist zu diskutieren (Ausnahme: bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gelatine, die den Ph. Eur. Anforderungen entsprechen, nachgewiesen z.B. durch Zertifikat der EDQM).

Testung der Substanzen biologischen Ursprungs

Bei Verwendung von humanem Blut oder anderen humanen Geweben, ist die sorgfältige Auswahl und Testung der Spender zu beschreiben. Bei Substanzen aus humanem Plasma kann auf eine entsprechende Plasma-Stammdokumentation (Plasma-Master File) verwiesen werden. Bei Ausgangsmaterialien aus tierischem Blut oder anderen tierischen Geweben ist die Epidemiologie der geographischen Region, die Tierhaltung, die veterinärmedizinische Überwachung und die spezifische Testung der Tiere zu beschreiben. Zellkulturen sind auf mögliche Kontamination mit Viren zu überprüfen. Hierbei sind zu beachten: Kontaminationen durch das Ausgangsgewebe, Kontaminationen durch die genetische Manipulation von Zellen (z.B. Zelltransformationen mit EBV, SV40, Adenoviren sowie andere Helferviren beim Gentransfer), Kontaminationen durch biologische Hilfsstoffe bei der Zellkultur (z.B. Trypsin, Rinderseren). Bei Impfstoffen sollte die Prüfung entsprechend der relevanten Arzneibuchmonographien erfolgen.

Untersuchung des Materials vor der Aufreinigung ("unprocessed bulk")

Soweit anwendbar, können in Abhängigkeit von den Roh- und Ausgangsstoffen, der vorangegangenen Untersuchung der Zellkulturen und der möglichen Kontaminationen während der Fermentationsphase weitere Tests am Material vor der Aufreinigung erforderlich sein.

Testung der gereinigten aktiven Substanz bzw. des Prüfpräparates

Eine Testung ist nicht erforderlich, wenn Kontaminationen durch die oben beschriebene Charakterisierung bzw. Prüfung der Roh- und Ausgangsstoffe oder durch entsprechende Verfahren zur Virusinaktivierung / -Entfernung ausgeschlossen werden können.

Studien zur Virusinaktivierung / -Entfernung

Gemäß [Annex 13, EU des GMP-Leitfaden](#) werden an Herstellungsprozesse bei klinischen Prüfpräparaten hinsichtlich der Virusinaktivierung / Virusentfernung die gleichen Anforderungen wie bei zugelassenen Arzneimitteln gestellt. Die Effektivität einzelner Produktionsschritte, Viren zu eliminieren, soll durch Validierungsstudien belegt werden. Der Umfang dieser Studien ist dabei

unter Berücksichtigung des Risikos durch die verwendeten Roh- und Ausgangsstoffe/Hilfsstoffe sowie im Kontext der Erfahrung mit bestimmten Inaktivierungs- / Entfernungsmethoden bei standardisierten Herstellungsverfahren zu begründen.

Anlage III / 2

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für klinische Prüfpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien

Die im Folgenden definierten Anforderungen gelten speziell für Prüfpräparate, die als Testpräparat in Bioäquivalenzstudien (gemäß [Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence \(CPMP/EWP/QWP/1401/98\)](#)) zum Beleg der Wirksamkeit von Generika eingesetzt werden sollen (Bioäquivalenz zu einem zugelassenen Referenzpräparat).

Für Prüfpräparate in generischen Bioäquivalenzstudien, die einen Zulassungsantrag in der EU unterstützen sollen, ist darauf zu achten, dass die Anforderungen der Ph. Eur. eingehalten werden.

2.1.S Wirkstoff

2.1.S.1 Allgemeine Angaben

2.1.S.1.1 Nomenklatur

Informationen zur Nomenklatur des Wirkstoffs (z.B. INN Bezeichnung, Arzneibuch-/chemische Bezeichnung, Firmen-/Laborcode oder sonstige Bezeichnungen) sind anzugeben.

2.1.S.1.2 Struktur

Die Strukturformel ist anzugeben.

2.1.S.1.3 Allgemeine Eigenschaften

Physikochemische und sonstige relevante Eigenschaften des Wirkstoffs sind aufzulisten.

2.1.S.2 Herstellung

2.1.S.2.1 Hersteller

Name und Anschrift des oder der Hersteller/s und, falls abweichend, der Herstellungsstätte sowie die Zuständigkeit für die Chargenfreigabe sind anzugeben. Sofern zutreffend, sind Name und Anschrift des/der Importeur(e) vorzulegen.

2.1.S.2.2 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Für Wirkstoffe, deren Qualität durch eine Monographie der Ph. Eur., eines Arzneibuchs eines EU-Mitgliedstaates, oder, falls nicht vorhanden, der USP oder der JP ausreichend kontrolliert wird, sind keine weiteren Angaben erforderlich.

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der o.g. Arzneibücher beschrieben sind, sind eine Zusammenfassung und ein Fließschema des Synthese- oder Herstellungsverfahrens unter Angabe der verwendeten Synthesausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Lösungsmittel, Katalysatoren und Reagenzien für die jeweiligen Prozessstufen vorzulegen. Die stereochemischen Eigenschaften der Synthesausgangsstoffe, sofern zutreffend, sind zu diskutieren.

2.1.S.3 Charakterisierung

2.1.S.3.2 Verunreinigungen

Für Wirkstoffe, deren Qualität durch eine Monographie der Ph. Eur., eines Arzneibuchs eines EU-Mitgliedstaates, oder, falls nicht vorhanden, der USP oder der JP ausreichend kontrolliert wird, sind keine weiteren Angaben erforderlich.

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der o.g. Arzneibücher beschrieben sind, sind Verunreinigungen und Lösungsmittelrückstände aus der für die klinische Prüfung relevanten Synthese oder Herstellung und aus den Ausgangsstoffen ebenso anzugeben, wie mögliche Zersetzungsprodukte.

2.1.S.4 Kontrolle des Wirkstoffs

2.1.S.4.1 Spezifikation

Bei Wirkstoffen, die zu aseptisch hergestellten Präparaten weiterverarbeitet werden, ist ein Akzeptanzkriterium für die mikrobiologische Qualität festzulegen.

Für Wirkstoffe, deren Qualität durch eine Monographie der Ph. Eur., einer Monographie eines Arzneibuchs eines EU-Mitgliedstaates, oder, falls nicht vorhanden, der USP oder der JP ausreichend kontrolliert wird, sind keine weiteren Angaben erforderlich.

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der o.g. Arzneibücher beschrieben sind, sind die Spezifikationen für die Wirkstoffcharge(n), die in der beantragten Bioäquivalenzstudie eingesetzt wird (werden), unter Angabe der Prüfmethode und der jeweiligen Akzeptanzkriterien vorzulegen.

2.1.S.4.2 Analytische Verfahren

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der unter 2.1.S.4.1 dieses Kapitels genannten Arzneibücher beschrieben sind, sind die für den Wirkstoff verwendeten analytischen Methoden anzugeben (z.B. Reverse-phase-HPLC, potentiometrische Titration, head-space-GC, SDS-PAGE, ELISA etc.).

2.1.S.4.3 Validierung der analytischen Verfahren

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der unter 2.1.S.4.1 dieses Kapitels genannten Arzneibücher beschrieben sind, ist die Eignung der analytischen Verfahren zu belegen. Die im Rahmen der ICH-konformen Validierung nachzuweisenden Parameter des jeweiligen Prüfverfahrens sind in tabellarischer Form anzugeben (z.B. Akzeptanzgrenzen für die Validierung des Parameters Bestimmungsgrenze von Verunreinigungen). Ein vollständiger Validierungsbericht ist bereitzuhalten und auf Anfrage einzureichen.

2.1.S.4.4 Chargenanalyse

Für die in der Studie einzusetzende(n) Charge(n) sind vollständige Analysenzertifikate einschließlich der Angabe von Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, entsprechenden Prüfmethode(n), Akzeptanzkriterien sowie der Untersuchungsergebnisse vorzulegen.

2.1.S.4.5 Begründung der Spezifikation

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der unter 2.1.S.4.1 dieses Kapitels genannten Arzneibücher beschrieben sind, ist eine kurze Begründung der gewählten Spezifikation für die Verunreinigungen anzugeben.

2.1.S.5 Referenzstandards oder -materialien

Für Wirkstoffe, die nicht in einem der unter 2.1.S.4.1 dieses Kapitels genannten Arzneibücher beschrieben sind, sind die Charakterisierungsmerkmale der Wirkstoffcharge, die jeweils als primärer Referenzstandard etabliert ist, vorzulegen. Angaben zur Etablierung von Arbeitsstandards für die Gehaltsbestimmung und die Reinheitsprüfungen sind beizufügen.

2.1.S.6 Behältnis und Verschlussystem

Das für den Wirkstoff verwendete Primärpackmittel ist aufzuführen.

2.1.S.7 Stabilität

Die verfügbaren Stabilitätsdaten sind in tabellarischer Form zusammenzufassen.

2.1.P Prüfpräparat

2.1.P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Prüfpräparates

Die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung des Prüfpräparates ist anzugeben.

2.1.P.2 Pharmazeutische Entwicklung

Eine kurze Beschreibung der Darreichungsform ist vorzulegen.

2.1.P.3 Herstellung

2.1.P.3.1 Hersteller

Der Name und die Anschrift der an der Herstellung und Prüfung beteiligten Betriebstätten sind anzugeben. Sollten mehrere Hersteller an der Herstellung des Prüfpräparates beteiligt sein, so sind ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten eindeutig darzustellen.

2.1.P.3.2 Chargenformel

Die Herstellungsformel (Rezeptur) für die in der klinischen Prüfung zu verwendenden Charge ist vorzulegen.

2.1.P.3.3 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Ein Fließschema ist vorzulegen, aus dem die einzelnen Herstellungsschritte und der Einsatz der jeweiligen Bestandteile ersichtlich werden. Ergänzend ist eine kurze Beschreibung des Herstellungsverfahrens beizufügen.

2.1.P.3.4 Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

Die kritischen Herstellungsschritte, die durchgeführten Kontrollen sowie eventuelle Zwischenprodukte sind zu benennen.

2.1.P.3.5 Prozessvalidierung und/oder -bewertung

Daten zur Prozessvalidierung sind nicht erforderlich.

Ausgenommen hiervon sind Sterilisationsverfahren, die nicht Standardverfahren der Ph. Eur. sind. In diesem Fall sind die kritischen Herstellungsschritte sowie die Validierung des Herstellungsverfahrens zusammenfassend darzustellen und die Prüfmethode der Inprozesskontrollen anzugeben.

2.1.P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe

2.1.P.4.1 Spezifikationen

Bei Vorhandensein einer Monographie ist auf die Ph. Eur. oder ein Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates Bezug zu nehmen. Für Hilfsstoffe, die weder in den o.g. Arzneibüchern noch in der USP oder der JP monographiert sind, sind die Spezifikationen aufzulisten und entsprechende Analysenzertifikate beizufügen.

2.1.P.4.2 Analytische Verfahren

Falls nicht auf eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels aufgeführte Arzneibuchmonographie Bezug genommen werden kann, sind die verwendeten analytischen Methoden anzugeben.

2.1.P.4.5 Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft

Siehe in Anlage III / 1, Anlage 2.1.A.2.

2.1.P.4.6 Neuartige Hilfsstoffe

Für neue Hilfsstoffe sind detaillierte Angaben zum Herstellungsverfahren, zur Charakterisierung und Kontrolle sowie zur Produktsicherheit vorzulegen. Die in der CTD-Struktur unter 2.1.S. aufgeführten Angaben sind beizubringen.

2.1.P.5 Kontrolle des Prüfpräparates

2.1.P.5.1 Spezifikation(en)

Die gewählten Spezifikationen, d.h. Freigabe- und Laufzeitspezifikation, sind unter Angabe von Prüfmethode(n) und entsprechender Akzeptanzkriterien anzugeben.

2.1.P.5.2 Analytische Verfahren

Die analytischen Verfahren sind anzugeben (z.B. Methode für die Bestimmung der in-vitro-Wirkstofffreisetzung).

2.1.P.5.3 Validierung der analytischen Verfahren

Die Validierung der analytischen Verfahren ist gemäß ICH-Leitlinien durchzuführen, eine tabellarische Zusammenstellung der Validierungsergebnisse ist vorzulegen. Ein vollständiger Validierungsbericht ist bereitzuhalten und auf Anfrage einzureichen.

2.1.P.5.4 Chargenanalysen

Das/die Analysenzertifikat(e) für die in der Bioäquivalenzstudie einzusetzende(n) Charge(n), mit Angabe von Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethode(n), Akzeptanzkriterien, Untersuchungsergebnissen, Chargennummern des arzneilich wirksamen Bestandteils- und der Untersuchungsergebnisse sind vorzulegen.

2.1.P.5.5 Charakterisierung der Verunreinigungen

Verunreinigungen sind zu dokumentieren, sofern sie von den Angaben unter 2.1.S.3.2 dieses Kapitels abweichen.

2.1.P.5.6 Begründung der Spezifikationen

Die gewählte Spezifikation ist kurz zu begründen.

2.1.P.6 Referenzstandards oder -materialien

Falls kein offizieller Referenzstandard verfügbar ist, ist die Etablierung des Primärstandards zu beschreiben.

Angaben zur Charakterisierung der für die Prüfung der unter 2.1.P.5.4. dieses Kapitels aufgeführten Chargen eingesetzten Arbeitsstandards für die Gehaltsbestimmung und die Reinheitsprüfungen sind beizufügen. Wenn zutreffend, kann auf 2.1.S.5 - Referenzstandards oder -materialien - dieses Kapitels verwiesen werden.

2.1.P.7 Behältnis und Verschlussystem

Die Verpackungen für das in der Bioäquivalenzstudie eingesetzte Prüfpräparat sind anzugeben.

2.1.P.8 Haltbarkeit

Die verfügbaren Stabilitätsdaten sind, inklusive der Ableitung der für die Bioäquivalenzstudie vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist, in tabellarischer Form einzureichen. Sie sollten mindestens Ergebnisse von Untersuchungen bei den den Abbau beschleunigenden Bedingungen und bei Langzeitlagerungsbedingungen umfassen.

2.1.A Anlagen

2.1.A.2 Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien

Eine Risikobewertung muss bei allen Stoffen humanen oder tierischen Ursprungs erfolgen. Unterlagen zum Beleg der Virussicherheit des Prüfpräparates sind vorzulegen. Die Vermeidung und Kontrolle von viralen und nicht-viralen Fremd-Agenzien (Viren, Bakterien, Pilze, Mycoplasmen) ist zu belegen.

Die Einhaltung der TSE-Verordnung ist nachzuweisen. Weiterhin gilt die Leitlinie für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- oder Tierarzneimittel (EMEA/410/01 Rev. 2 - Oktober 2003 bzw. in der gültigen Fassung²⁰)

Anlage III / 3

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für zugelassene, modifizierte Referenzpräparate in klinischen Prüfungen

Während der Vorbereitung klinischer Studien modifizieren Sponsoren häufig zugelassene Arzneimittel, um sie als Referenz- oder Vergleichspräparat in verblindeten Studien zu verwenden.

Da der Zulassungsinhaber des Referenzpräparates lediglich für das unveränderte Produkt in seiner für den Verkehr vorgesehenen und zugelassenen Verpackung Verantwortung trägt, muss gewährleistet werden, dass die Qualität des Präparates, unter besonderer Berücksichtigung biopharmazeutischer Eigenschaften, durch die vom Sponsor der klinischen Studie vorgenommenen Veränderungen nicht signifikant beeinflusst wird.

²⁰ [Amtsblatt der Europäischen Union C24, S. 6-19 vom 28.1.2004.](#)

2.1.P Prüfpräparat

2.1.P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Prüfpräparates

Die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung des Prüfpräparates ist anzugeben. Ausgenommen hiervon sind zugelassene Präparate, die lediglich umverpackt werden.

Alle Stoffe sind mit Bezug auf eine Arzneibuch- oder In-House-Monographie zu referenzieren.

Für das zugelassene Präparat selbst genügt die Bezugnahme auf den Arzneimittelnamen und die Zulassungsnummer, inkl. Kopie der Fach- und Gebrauchsinformation/SmPC.

Für radioaktive Arzneimittel ist zusätzlich die Radioaktivität pro Bezugseinheit anzugeben.

2.1.P.2 Pharmazeutische Entwicklung

Die am zugelassenen Referenzpräparat durchgeführten Modifizierungen sind kurz hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Produktqualität zu beschreiben. Insbesondere sind alle für Funktion, Stabilität und Wirksamkeit der Arzneimittel relevanten Parameter, z.B. in-vitro-Wirkstofffreisetzung und pH-Wert, zu benennen und ihre Vergleichbarkeit gegenüber dem unveränderten Präparat zu belegen.

Bei festen oralen Darreichungsformen sind zum Beleg gleich bleibender biopharmazeutischer Eigenschaften vergleichende Freisetzungsprofile für das Original- und das modifizierte Referenzpräparat vorzulegen (vergleiche [Note for guidance on bioavailability and bioequivalence, Annex II, Dissolution testing for demonstrating similarity of dissolution profiles \(CPMP/EWP/QWP/1401/98\)](#)). In Fällen, in denen die Äquivalenz nicht in-vitro gezeigt werden kann, sind zusätzliche unterstützende klinische Daten erforderlich.

2.1.P.3 Herstellung

2.1.P.3.1 Hersteller

Der Name und die Anschrift der an der Herstellung und Prüfung beteiligten Betriebstätten sind anzugeben. Sollten mehrere Hersteller an der Herstellung des Prüfpräparates beteiligt sein, so sind ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten eindeutig darzustellen.

2.1.P.3.2 Chargenformel

Die Herstellungsformel (Rezeptur) für die in der klinischen Prüfung zu verwendenden Charge ist vorzulegen. Ausgenommen hiervon sind zugelassene Präparate, die lediglich umverpackt werden. Für das zugelassene Präparat selbst sind keine weiteren Angaben erforderlich.

2.1.P.3.3 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Alle Prozessstufen der Modifizierung/Aufbereitung sind zu beschreiben, einschließlich der durchgeführten In-Prozess-Kontrollen (mit Angabe der Grenzwerte).

2.1.P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe

Alle im Rahmen der Modifikation des zugelassenen Referenzpräparates verwendeten Hilfsstoffe sind anzugeben.

2.1.P.4.1 Spezifikationen

Bei Vorhandensein einer Monographie ist auf die Ph. Eur. oder ein Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates Bezug zu nehmen. Für Hilfsstoffe, die weder in den o.g. Arzneibüchern noch in der

USP oder der JP monographiert sind, sind die Spezifikationen aufzulisten und entsprechende Analysenzertifikate beizufügen.

2.1.P.4.2 Analytische Verfahren

Falls nicht auf eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels aufgeführte Arzneibuchmonographie Bezug genommen werden kann, sind die verwendeten analytischen Methoden anzugeben.

2.1.P.4.5 Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft

Siehe in Anlage III / 1, Anlage 2.1.A.2.

2.1.P.5 Kontrolle des modifizierten Referenzpräparates

2.1.P.5.1 Spezifikation(en)

Die Spezifikationen für das modifizierte/aufbereitete Referenzpräparat, einschließlich Begründung und Angabe des jeweils angewendeten analytischen Verfahrens, sind einzureichen.

Im Allgemeinen sollen die Spezifikationen neben der Beschreibung des Präparates die Prüfungen auf Identität und Gehalt des Wirkstoffes, der Verunreinigungen/Abbauprodukte und sonstiger wichtiger pharmazeutischer und technologischer Eigenschaften (z.B. Freisetzung) umfassen.

2.1.P.5.2 Analytische Verfahren

Die für die einzelnen Prüfungen verwendeten analytischen Methoden sind anzugeben. Für Darreichungsform-spezifische Prüfmethode mit klinischer Relevanz sind die Verfahren anzugeben (z.B. Methode für die Bestimmung der in-vitro-Wirkstofffreisetzung).

2.1.P.5.3 Validierung der analytischen Verfahren

Die Eignung der analytischen Verfahren ist zu belegen. Die bei der ICH-konformen Validierung bestimmten Parameter des jeweiligen Prüfverfahrens sind in tabellarischer Form anzugeben (z.B. Werte für die gefundene Bestimmungsgrenze, Linearität). Ein vollständiger Validierungsbericht ist bereitzuhalten und auf Anfrage einzureichen.

2.1.P.5.4 Chargenanalysen

Die Ergebnisse oder Analysenzertifikate für (eine) repräsentative Charge(n) des modifizierten Referenzpräparates sind vorzulegen.

2.1.P.5.5 Charakterisierung der Verunreinigungen

Wenn das Referenzpräparat größere Modifikationen durch den Sponsor erfahren hat, und das Originator-Präparat unter Normalbedingungen nicht als stabil bekannt ist, muss gezeigt werden, dass sich das Verunreinigungsprofil im Vergleich zum Originator-Präparat nicht geändert hat.

Für stabile Referenzpräparate, die nur in einem geringen Maße verändert worden sind (z.B. Verkapselung einer Tablette mit Hilfsstoffen, die bereits für die Tablette verwendet wurden), reicht eine kurze Begründung, weshalb die Verunreinigungen nicht quantifiziert werden.

Diese Forderung gilt nicht für Präparate, die lediglich unverpackt werden.

2.1.P.7 Behältnis und Verschlussystem

Die Art der Verpackung, Verpackungsmaterial und Packungsgröße müssen angegeben werden. Sofern von dem Originator-Präparat bzw. dem zugelassenen Arzneimittel abweichende Materialien verwendet werden, muss deren Beschreibung und Spezifikation eingereicht werden.

2.1.P.8 Haltbarkeit

Der Sponsor einer klinischen Studie hat zu gewährleisten, dass sein modifiziertes/aufbereitetes Referenzpräparat zumindest über die Dauer der klinischen Prüfung stabil ist.

Die verfügbaren Stabilitätsdaten sind, inklusive der Ableitung der für die klinische Prüfung vorgeschlagenen Verwendbarkeitsfrist, in tabellarischer Form einzureichen.

In Abhängigkeit vom Grad der Modifizierung des zugelassenen Arzneimittels und der Dauer der durchzuführenden klinischen Studie sollte zumindest ein Minimum an Stabilitätsdaten für das modifizierte/aufbereitete Referenzpräparat vor Beginn der jeweiligen klinischen Studie verfügbar sein, um eine Bewertung des Einflusses der jeweiligen Veränderungen hinsichtlich Produktsicherheit und -stabilität ermöglichen zu können.

Zur Absicherung der angemessenen Qualität des Referenzpräparates ist ggf. eine prüfungsbegleitende Stabilitätsstudie über die Dauer der klinischen Prüfung durchzuführen.

Im Falle einer nur geringfügigen Modifizierung des Referenzpräparates kann eine Begründung für die angegebene Verwendbarkeitsdauer ausreichend sein.

Für radioaktive Arzneimittel ist der Kalibrierzeitpunkt festzulegen, da die Haltbarkeitsdauer u.a. aus der physikalischen Halbwertszeit der radioaktiven Isotope resultiert.

Anlage III / 4

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutischen und biologischen Unterlagen für zugelassene, nicht modifizierte Referenzpräparate in klinischen Prüfungen

Für alle in einer klinischen Prüfung einzusetzenden chemisch definierten Referenzpräparate, die in einem Mitgliedstaat der EU bzw. des EWR, in einer der ICH-Regionen oder einem der MRA-Staaten über eine Zulassung verfügen, ist unter Angabe des Herstellers/Zulassungsinhabers und der Zulassungsnummer lediglich der Nachweis dieser Zulassung zu erbringen.

Die für einen reduzierten Prüfumfang (z.B. Identitätsprüfung) erforderlichen Angaben zu den analytischen Verfahren sind vorzulegen. Die für den Nachweis der Qualität gemäß Artikel 13 Abs. 3 Nr. 3 der [Direktive 2001/20/EG](#) erforderlichen Analysen oder Prüfungen können durch den Beleg des Bestehens einer Zulassung (oder eines äquivalenten Dokumentes, sofern zutreffend) in Kombination mit einer Prüfung der Identität erbracht werden.

Der Sponsor der klinischen Studie hat zu gewährleisten, dass das Referenzpräparat zumindest über die Dauer der klinischen Prüfung stabil ist. Dies kann bei den o.g. zugelassenen Referenzpräparaten durch die Angabe des jeweiligen Verfalldatums erfolgen.

Für Präparate, die die o.g. Anforderungen nicht erfüllen, ist eine komplette Dokumentation in Analogie zu den Anforderungen an die Dokumentation für das Testpräparat vorzulegen.

Für Arzneimittel, die lediglich in einem Drittland zugelassen sind und deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder die biologische Bestandteile

menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten oder deren Herstellung derartige Bestandteile erfordert, sind Unterlagen zur Virussicherheit vorzulegen (siehe in Anlage III / 1, Anlage 2.1.A.2).

Bei Referenzpräparaten, die in keinem Mitgliedstaat der EU bzw. des EWR, in einer der ICH-Regionen oder einem der MRA-Staaten über eine Zulassung verfügen und die besondere Arzneimittel i. S. der [Richtlinie 2003/63/EG](#) wie Blutzubereitungen, Vakzine oder Arzneimittel aus Plasma sind, und bei allen Arzneimitteln für neuartige Therapien i. S. der [Richtlinie 2003/63/EG](#) sollte vor der Antragstellung bzgl. des Umfangs der vorzulegenden Unterlagen Kontakt mit der zuständigen Bundesoberbehörde aufgenommen werden.

Anlage III / 5

Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische Dokumentation für nicht zugelassene Placebos

2.1.P Placebo

2.1.P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Placebos

Die vollständige qualitative und quantitative Zusammensetzung des Placebos ist anzugeben. Eine kurze Beschreibung der Darreichungsform, inklusive der Angabe der Funktion der einzelnen Hilfsstoffe, ist vorzulegen.

2.1.P.2 Pharmazeutische Entwicklung

Soweit zutreffend ist zu beschreiben wie mögliche Abweichungen bezüglich Geschmack, Aussehen und Geruch im Vergleich zum Prüfpräparat maskiert werden.

2.1.P.3 Herstellung

2.1.P.3.1 Hersteller

Der Name und die Anschrift der an der Herstellung und Prüfung beteiligten Betriebstätten sind anzugeben. Sollten mehrere Hersteller an der Herstellung des Placebos beteiligt sein, so sind ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten eindeutig darzustellen.

2.1.P.3.2 Chargenformel

Die Herstellungsformel (Rezeptur) für die in der klinischen Prüfung zu verwendenden Charge ist vorzulegen. Sofern zutreffend, ist die Spanne, innerhalb derer die Chargengröße variiert werden kann, zu benennen.

2.1.P.3.3 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen

Ein Fließschema ist vorzulegen, aus dem die einzelnen Herstellungsschritte und der Einsatz der jeweiligen Bestandteile ersichtlich werden. Ergänzend ist eine kurze Beschreibung des Herstellungsverfahrens beizufügen.

2.1.P.3.4 Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte

Für Placebos sind keine Angaben erforderlich, mit Ausnahme von Herstellungsprozessen für sterile Arzneiformen.

2.1.P.3.5 Prozessvalidierung und/oder -bewertung

Für Placebos sind Daten zur Prozessvalidierung nicht erforderlich.

Ausgenommen hiervon sind Sterilisationsverfahren, die nicht Standardverfahren der Ph. Eur., der USP oder der JP sind. In diesem Fall sind die kritischen Herstellungsschritte sowie die Validierung des Herstellungsverfahrens zusammenfassend darzustellen und die Prüfmethode der Inprozesskontrollen anzugeben.

2.1.P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe

2.1.P.4.1 Spezifikationen

Bei Vorhandensein einer Monographie ist auf die Ph. Eur., ein Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates, die USP oder die JP Bezug zu nehmen. Für Hilfsstoffe, die in keinem der o.g. Arzneibücher monographiert sind, sind die Spezifikationen aufzulisten und entsprechende Analysenzertifikate beizufügen.

2.1.P.4.2 Analytische Verfahren

Falls nicht auf eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels aufgeführte Arzneibuchmonographie Bezug genommen werden kann, sind die verwendeten analytischen Methoden anzugeben.

2.1.P.4.4 Begründung der Spezifikationen

Für Hilfsstoffe, die nicht durch eine unter 2.1.P.4.1 dieses Kapitels genannte Monographie erfasst sind, sind die gewählten Spezifikationen zu begründen.

2.1.P.4.5 Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft

Siehe in Anlage III / 1, Anlage 2.1.A.2.

2.1.P.4.6 Neuartige Hilfsstoffe

Für neue Hilfsstoffe sind detaillierte Angaben zum Herstellungsverfahren, zur Charakterisierung und Kontrolle sowie zur Produktsicherheit vorzulegen. Die in der CTD-Struktur unter 2.1.S. aufgeführten Angaben sind beizubringen.

2.1.P.5 Kontrolle des Prüfpräparates

2.1.P.5.1 Spezifikation(en)

Die gewählten Spezifikationen, d.h. Freigabe- und Laufzeitspezifikation, sind unter Angabe von Prüfmethode und entsprechender Akzeptanzkriterien anzugeben. Die Spezifikation sollte mindestens ein Prüfverfahren enthalten, das eine klare Unterscheidung zwischen Placebo und Prüfpräparat ermöglicht.

2.1.P.5.2 Analytische Verfahren

Die analytischen Verfahren sind für alle in der Spezifikation enthaltenen Prüfparameter anzugeben.

2.1.P.7 Behältnis und Verschlussystem

Das Behältnis und Verschlussystem für das in den klinischen Prüfungen eingesetzte Placebo und ggf. für die Rekonstitutionslösungen sind anzugeben. Sollten Materialien verwendet werden, die

weder in der Ph. Eur., in einem Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates, der USP noch der JP beschrieben sind, so sind eine Beschreibung und Spezifikationen vorzulegen.

2.1.P.8 Haltbarkeit

Die Verwendbarkeitsfrist sollte die beabsichtigte klinische Studiendauer umfassen. Es sollte sichergestellt werden, dass die physikalischen Eigenschaften des Placebos während der gesamten Dauer der klinischen Studie dem des Prüfpräparates entsprechen. Stabilitätsstudien sind nur in den Fällen durchzuführen, in denen ein begründeter Verdacht auf Veränderungen bzw. Verunreinigung besteht (z.B. mikrobiologische Reinheit bei Mehrfachdosen, bzw. Härte oder Aussehen). Ansonsten ist eine Begründung für die angegebene Verwendbarkeitsfrist ausreichend.

Anlagen zu Abschnitt IV

Dokumentation der präklinischen Prüfungen

Anlage IV / 1

1. Pharmakodynamik

1.1 Primäre Pharmakodynamik

Vor der ersten Anwendung am Menschen sind die Wirkungen der Prüfsubstanz möglichst in der vorgesehenen therapeutischen Verwendung zu untersuchen und zu beschreiben. Die Ergebnisse sollten tabellarisch sowie unter Verwendung von Dosis-Wirkungskurven und Zeit-Wirkungskurven dargestellt werden. Vergleiche zu bekannten Stoffen der gleichen Wirkstoffgruppe bzw. eines vergleichbaren pharmakologischen Wirkprinzips sind, soweit sinnvoll, durchzuführen. Ergebnisse aus Untersuchungen zur primären Pharmakodynamik, die im Verlauf der klinischen Entwicklung durchgeführt wurden, sind vorzulegen.

Bei Gentransfer-Arzneimitteln sind vergleichende in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Expression des therapeutischen Gens durchzuführen. Im Falle autologer somatischer Zellen, die als Impfstoffe gegen körpereigene Antigene (z.B. Tumorantigene) eingesetzt werden sollen, können Nachweise zur Wirksamkeit und Daten zu primären pharmakodynamischen Effekten, wie die Induktion von Immunität, in Tiermodellen oft nicht erbracht werden, da das immunologische Prinzip der Abstoßung im xenogenen Modell nicht mit der autologen Situation vergleichbar ist. Es sollten daher Surrogatmodelle etabliert werden, z.B. von tierischem Gewebe oder von Zellen abgeleitete Zelltherapeutika, die in derselben Spezies bezüglich Wirksamkeit und Pharmakodynamik untersucht werden.

Bei somatischen Zelltherapeutika können humane Präparate in Tiermodellen zu irrelevanten Ergebnissen führen (z.B. bzgl. Immuntoxizität). Es sollte daher gegebenenfalls auf entsprechende Surrogatmodelle ausgewichen werden.

1.2 Sekundäre Pharmakodynamik

In geeigneten Testsystemen sollten Untersuchungen zur sekundären Pharmakodynamik durchgeführt werden.

Die Ergebnisse sollten ggf. für jedes untersuchte Organsystem tabellarisch und, soweit sinnvoll, unter Verwendung von Dosis-Wirkungskurven und Zeit-Wirkungskurven dargestellt und bewertet werden.

1.3 Sicherheitspharmakologie

Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten sicherheitspharmakologische Untersuchungen gemäß der [Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals \(CPMP/ICH/539/00\)](#) durchgeführt werden. Die Wirkungen auf die Vitalfunktionen (kardiovaskuläres System, zentrales Nervensystem und Atmungssystem) werden von den als *core battery* bezeichneten Untersuchungen erfasst.

Kritische Befunde in diesen, in anderen tierexperimentellen oder in klinischen Studien können zusätzliche sicherheitspharmakologische Studien notwendig machen. Die relevanten Ergebnisse der sicherheitspharmakologischen Studien sollten für jedes untersuchte Organsystem tabellarisch dargestellt und bewertet werden.

1.4 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Präklinische Studien zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen, insbesondere zur Identifizierung von Interaktionen mit einer möglichen Begleitmedikation, sollten, soweit erforderlich, gemäß der [Note for guidance on the investigation of drug interactions \(CPMP/EWP/560/95\)](#) und [Investigation of chiral active substances \(EudraLex 3CC29A\)](#) durchgeführt werden. Ist das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel, das in Kombination mit anderen zugelassenen Arzneimitteln untersucht wird, kann eine Einschätzung potentieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen auf Literaturbasis erfolgen.

Sofern das Prüfpräparat erstmalig in Kombination (als fixe Kombination oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, inklusive möglicher Isomere) untersucht wird, sollten präklinische Studien zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen der vorgesehenen Kombination durchgeführt werden (s. a. [Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products \(CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005, draft\)](#)).

Anlage IV / 2

2. Pharmakokinetik

Tierexperimentelle Untersuchungen zur systemischen Exposition sollten vor Beginn der klinischen Prüfungen bewertet werden. Zusätzliche Informationen hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung sollten *vor Beginn* der Phase II verfügbar sein, um die Pharmakokinetik zwischen Tier und Mensch vergleichen zu können.

Die präklinischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik sollten gemäß der [Note for pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals \(EudraLex 3BS11A\)](#) und, soweit zutreffend, gemäß der [Note for guidance on pharmacokinetics - Guidance for repeated dose tissue distribution studies \(CPMP/ICH/385/95\)](#) durchgeführt werden. Die Nichtdurchführung pharmakokinetischer Studien ist zu begründen.

2.1 Bioanalytische Methode

Die verwendete bioanalytische Methode und ihre Eignung sollte hinsichtlich Spezifität, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit und Nachweisgrenzen ggf. unter Berücksichtigung von Speziesunterschieden kurz beschrieben werden.

2.2 Resorption/Bioverfügbarkeit

Tierexperimentelle Daten zur Resorption/Bioverfügbarkeit nach einmaliger und wiederholter Verabreichung (sofern erforderlich) sollten tabellarisch unter Beschreibung der verwendeten Tiere (Spezies, Stamm, Geschlecht), der Behandlung (Prüfsubstanzen, Applikationsart, Dosis) und der Ergebnisse dargestellt und bewertet werden.

Relevante Ergebnisse aus in-vitro-Untersuchungen sollten ebenfalls kurz dargestellt und bewertet werden.

2.3 Verteilung

Die zeitabhängige Verteilung der Prüfsubstanz in verschiedenen Organen und korpuskulären Blutbestandteilen sowie die Plasmaproteinbindung sollte untersucht und tabellarisch dargestellt werden.

Bei Gentransfer-Arzneimitteln sollten Daten zur Verteilung des Vektors und Daten zum Ausschluss eines Keimbahntransfers des Vektors und des therapeutischen Gens vorgelegt werden.

2.4 Metabolismus

Untersuchungen zum Metabolismus sollten auch den präsystemischen Metabolismus (Gastrointestinaltrakt und erste Leberpassage) einschließen. Eine schematische Darstellung des Metabolismus unter Angabe der Spezies ist wünschenswert. Die Befunde zur Enzyminduktion bzw. -inhibition sollten tabellarisch und, soweit sinnvoll, grafisch dargestellt sowie bewertet werden.

Klassische Studien zur Biotransformation sind für biologische/biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Regel nicht notwendig ([Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals, 4.2.3 Metabolism \(CPMP/ICH/302/95\)](#)).

2.5 Ausscheidung

Die Ausscheidung der Prüfsubstanz/Metabolite über die verschiedenen Ausscheidungswege (Urin, Stuhl, Galle etc.) sollte quantifiziert, tabellarisch dargestellt und bewertet werden.

Klassische Studien zur Ausscheidung sind für biologische/biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Regel nicht notwendig ([CPMP/ICH/302/95, 4.2.3 Metabolism](#)).

2.6 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Präklinische Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen sollten gemäß der [Note for guidance on the investigation of drug interactions \(CPMP/EWP/560/95\)](#), [Investigation of chiral active substances \(EudraLex Vol. 3, 3CC29A\)](#) durchgeführt werden.

Soll das Prüfpräparat in klinischen Studien mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, sind präklinische Interaktionsstudien zur Pharmakokinetik vorzulegen. Weiterhin ist das Interaktionspotential eventuell notwendiger Begleitmedikation zu bewerten. Ist das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel, das in Kombination mit anderen zugelassenen Arzneimitteln untersucht wird, kann eine Einschätzung potentieller pharmakokinetischer Wechselwirkungen auf Literaturbasis erfolgen.

Dabei sind insbesondere die klinische Relevanz und die Notwendigkeit von klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudien zu bewerten.

Anlage IV / 3

3. Toxikologie

Der in den Prüfungen zur Toxizität verabreichte Wirkstoff sollte hinsichtlich der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung, einschließlich der Verunreinigungen, repräsentativ für die beantragte klinische Prüfung sein. Weitere Angaben zur Spezifikation der Prüfsubstanz, wie Reinheit, Stabilität und spezifizierte Verunreinigungen sind mindestens für die 2- bzw. 4-Wochen Toxizitätsprüfungen anzugeben. Angaben zur Spezifikation der in den weiteren toxikologischen Untersuchungen eingesetzten Prüfsubstanz sind dann erforderlich, wenn diese Daten für eine vergleichende toxikologische Beurteilung relevant sind.

Für biologische Arzneimittel (Impfstoffe, monoklonale Antikörper, Sera, Blutzubereitungen etc.), biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ([CPMP/ICH/302/95](#)) und Antitumormittel ([CPMP/SWP/997/96](#)) ist in der Regel ein eingeschränktes Untersuchungsprogramm zur Genotoxizität, Karzinogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität akzeptabel. Die Nichtdurchführung einzelner Untersuchungen ist kurz zu begründen.

3.1 Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Die Untersuchungen sollten entsprechend der [Note for guidance on single dose toxicity \(Notice to applicants\)](#) bzw. vergleichbaren, dem wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechenden, Vorschriften in zwei Säugetierarten durchgeführt werden.

Eine Untersuchung zur Dosis-Eskalation kann als Alternative zu einer Prüfung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung akzeptiert werden.

3.2 Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung

Die Prüfungen zur Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung sollten gemäß der [Note for guidance on repeated dose toxicity \(CPMP/SWP/1042/99\)](#) durchgeführt werden.

Die Behandlungsdauer ist in Abhängigkeit von der vorgesehenen klinischen Prüfung festzulegen, wie in der [Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals \(CPMP/ICH/286/95\)](#) und der [Note for guidance on duration of chronic toxicity testing in animals \(rodent and non-rodent toxicity testing; CPMP/ICH/300/95\)](#) beschrieben, bzw. in der folgenden [Tabelle 3](#) zusammengefasst:

Tabelle 3: Dauer der Toxizitätsstudien in Abhängigkeit von der Klinischen Prüfung

Dauer der Klinischen Prüfung	Minimale Dauer der Toxizitätsstudien mit mehrmaliger Verabreichung			
	Klinische Prüfungen der Phasen I und II		Klinische Prüfungen der Phase III	
	Nagetier	Nicht-Nagetier	Nagetier	Nicht-Nagetier
Einmalige Verabreichung	2 Wochen	2 Wochen		
Bis zu 2 Wochen	2 Wochen	2 Wochen	1 Monat	1 Monat
Bis zu 1 Monat	1 Monat	1 Monat	3 Monate	3 Monate
Bis zu 3 Monaten	3 Monate	3 Monate	6 Monate	3 Monate
Bis zu 6 Monaten	6 Monate	6 Monate		
> 3 Monate			6 Monate	6 Monate
> 6 Monate	6 Monate	6 Monate		

Bei biologisch/biotechnologisch hergestellten Prüfpräparaten sollten eventuelle Auswirkungen der Immunogenität der Substanz bei der Versuchsplanung und Studiendauer berücksichtigt werden.

Für jede Studie sind die nach Dosisgruppen zusammengefassten Ergebnisse in tabellarischer Form anzugeben. Durch die Prüfsubstanz induzierte Veränderungen sind dabei aufzuführen. Bei quantitativen Ergebnissen (z.B. bei klinisch-chemischen Untersuchungen) ist die Streuung der Einzelwerte durch geeignete Parameter anzugeben.

Die Diskussion soll alle Zielorgane mit den induzierten Veränderungen, Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter, die Ableitung des NOEL und, falls unterschiedlich, des NOAEL umfassen. Bei Absetzversuchen ist zwischen partieller und vollständiger Reversibilität von Veränderungen zu unterscheiden.

3.3 Genotoxizität

Die Untersuchungen zur Genotoxizität sollten gemäß der [Note for guidance on genotoxicity: Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals \(CPMP/ICH/141/95\)](#), und der [Note for guidance on genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals \(CPMP/ICH/174/95\)](#) durchgeführt werden.

Abhängig von der Phase der klinischen Prüfung sind mindestens durchzuführen

vor Phase I:

- Genmutationsstudien in Bakterien
- In-vitro-Studien zur zytogenetischen Bewertung von chromosomalen Schäden in Säugerzellen oder in-vitro-Maus-Lymphom-tk-Assay,

vor Phase II:

- In-vivo-Studien zum Nachweis chromosomaler Schäden in hämatopoetischen Zellen im Nagetier.
- Im Fall von nicht eindeutigen bzw. positiven Ergebnissen können zusätzliche Untersuchungen erforderlich sein. Die Relevanz positiver Befunde ist zu bewerten. Dabei sind, wenn möglich,

der Mechanismus (z.B. Effekte unter physiologisch relevanten Bedingungen, Endpunkt-Spezifität) und die Dosisabhängigkeit (Möglichkeit der Ableitung eines Schwellenwertes) zu berücksichtigen.

3.4 Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien als Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Prüfungen werden im allgemeinen nicht verlangt, können jedoch erforderlich sein, wenn Bedenken gemäß der [Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals \(CPMP/ICH/140/95\)](#), bestehen.

3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sollten gemäß der [Note for guidance on specific reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products \(CPMP/ICH/386/95\)](#) und der *Note for guidance on reproductive toxicology: Toxicity on male fertility (CPMP/ICH/136/95, modification)* durchgeführt werden.

Die für die verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung erforderlichen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sind in der folgenden [Tabelle 4](#) zusammengefasst:

Tabelle 4: Erforderliche Studien zu Reproduktion und Fertilität

	Erforderliche Studien		
	Phase I	Phase III	Zulassung
Männer	Stellungnahme zur Beurteilung der männlichen Reproduktionsorgane in Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe (14 Tage)	Studien zur männlichen Fertilität	
Frauen nicht gebärfähig (sterilisiert bzw. postmenopausal)	Stellungnahme zur Beurteilung der weiblichen Reproduktionsorgane in Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe (14 Tage) Nicht gebärfähige Frauen können in klinische Prüfungen eingeschlossen werden, ohne dass Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt wurden.		
Frauen gebärfähig	(Spezies gemäß CPMP/ICH/386/95) Studien zur embryo-fetalen Entwicklung (2 Spezies: Nagetier und Nicht-Nagetier; bevorzugt Ratte und Kaninchen)	Studien zur weiblichen Fertilität (mindestens 1 Spezies, bevorzugt Ratte)	Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung (mindestens 1 Spezies, bevorzugt Ratte)
Frauen gebärfähig (ohne sichere Methode zur Empfängnisverhütung)	Gebärfähige Frauen ohne Verwendung einer sicheren Methode zur Empfängnisverhütung können nur in klinische Prüfungen eingeschlossen werden, sofern alle Studien zur weiblichen Reproduktionstoxikologie durchgeführt wurden.		
Frauen schwanger	Für schwangere Frauen sind zusätzlich Daten zur menschlichen Exposition erforderlich.		

Für die meisten Prüfpräparate ist gemäß CPMP/ICH/386/95 das 3-Studien-Design adäquat, welches folgende reproduktionstoxikologische Studien miteinander kombiniert:

- Fertilität und frühe embryonale Entwicklung, umfasst den Zeitraum vor der Verpaarung bis zur Konzeption und den Zeitraum von Konzeption bis zur Implantation,
- embryofetale Entwicklung, umfasst den Zeitraum von der Implantation bis zum Schluss des Gaumens und den Zeitraum von Schluss des Gaumens bis zum Ende der Schwangerschaft,
- prä- und postnatale Entwicklung, umfasst den Zeitraum von der Implantation bis zur Entwöhnung der Nachkommen (einschließlich Brutpflegeverhalten) und den Zeitraum von der Entwöhnung der Nachkommen bis zu deren Geschlechtsreife.

Für jede Studie sind die nach Dosisgruppen zusammengefassten Ergebnisse in tabellarischer Form anzugeben. Die verwendeten statistischen Methoden sind anzugeben.

In der Diskussion sollte darauf eingegangen werden, ob die Prüfsubstanz zu einer Substanzklasse mit bekannten reproduktionstoxischen Eigenschaften gehört (*class alert*). Die Bewertung sollte

maternale Toxizität, Art der Reproduktionstoxizität (singuläre bzw. multiple Effekte in einer bzw. verschiedenen Spezies), Dosis-Wirkungs-Beziehung und Toxikokinetik beinhalten.

3.6 Lokale Verträglichkeit

Vor der ersten Anwendung am Menschen sollten Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit gemäß der [Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products \(CPMP/SWP/2145/00\)](#) durchgeführt und bewertet werden.

3.7 Phototoxizität

Bei der Beurteilung möglicher phototoxischer Eigenschaften der Prüfsubstanz sind die Angaben der [Note for guidance on photosafety testing \(CPMP/SWP/398/01\)](#) zu beachten. Es ist ein Absorptionsspektrum der Prüfsubstanz, und bei topischer Anwendung gegebenenfalls des Formulierungsmittels, von 290 bis 700 nm beizulegen. Eine Prüfsubstanz, die zwischen 290 und 700 nm Licht absorbiert und topisch angewendet wird oder Haut oder Augen bei systemischer Exposition erreicht, ist als potenziell phototoxisch zu betrachten.

Bei potentiell phototoxischen Prüfpräparaten sind ausreichende Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor UV-Exposition (bzw. ggf. auch sichtbarem Licht) während und gegebenenfalls nach der Durchführung der klinischen Prüfung zu ergreifen. Sobald die Exposition von Probanden/Patienten gegenüber UV-Strahlung (bzw. gegebenenfalls sichtbarem Licht) nicht auszuschließen ist, ist eine Stellungnahme zur *Photosafety* der Substanz abzugeben.

3.8 Andere Toxizitätsstudien

Studien zu Antigenität, Immunotoxizität und mechanistische Studien können abhängig vom Prüfpräparat notwendig sein. Diese sollten, soweit vorhanden, unter Beachtung der jeweiligen Leitlinien durchgeführt werden.

Anlage IV / 4

4. Studien zur Toxizität als Voraussetzung für klinische Prüfungen mit Frauen und Kindern

4.1 Frauen

Anforderungen an die präklinischen Studien für klinische Prüfungen bei Frauen sind im Kapitel 3.5 beschrieben. Abweichend von der in Abschnitt 3.5 angegebenen [Tabelle 4](#) können in begründeten Ausnahmefällen gebärfähige Frauen auch ohne Vorliegen von präklinischen Studien zur embryofetalen Entwicklung mit in Prüfungen der Phase I/IIa eingeschlossen werden, wenn in der klinischen Prüfung eine lebensbedrohliche Erkrankung untersucht wird und die betroffenen Personen eine hocheffektive Kontrazeption gemäß Note 3 der [Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals \(CPMP/ICH/286/95\)](#) betreiben.

4.2 Kinder

Für geplante klinische Prüfungen an Kindern sollte das präklinische Prüfprogramm weitgehend abgeschlossen sein. Karzinogenitätsstudien können vor Beginn der klinischen Prüfung an Kindern notwendig sein, wenn eine Langzeitbehandlung geplant ist. Liegen Daten zur Prüfsubstanz von

adulten Patienten vor, sollten diese in die Bewertung einbezogen werden. Toxikologische Prüfungen an juvenilen Tieren bedürfen einer Fall zu Fall Entscheidung (siehe auch [Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications \(EMA/CHMP/SWP/169215/2005, draft\)](#)).

Anlagen zu Abschnitt V

Anlage V / 1

Schematische Übersicht der im Regelfall vor Beginn klinischer Prüfungen in den Phasen I, II, III und IV erwarteten Angaben zu den Eigenschaften des/der Prüfpräparates/e nach den Empfehlungen der Leitlinie CPMP/ICH/291/95

Tabelle 5: Erforderliche klinische Dokumentation als Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Prüfungen

Erforderliche klinische Dokumentation als Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Prüfungen			
<i>Phase I</i>	<i>Phase II</i>	<i>Phase III</i>	<i>Phase IV</i>
<p>Vor Beginn der erstmaligen Anwendung am Menschen müssen die im Prüfpräparat enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteile in präklinischen Untersuchungen hinsichtlich</p> <p>Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxizität</p> <p>soweit untersucht sein, dass der im Prüfplan vorgesehene Dosisbereich, die Art und Dauer der Anwendung am Menschen sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden/Patienten und ggf. erforderliche medizinische Sicherheitsmaßnahmen begründet werden können.</p> <p>Für klinische Prüfungen in Phase I, vor denen bereits Erfahrungen zur Anwendung des Prüfpräparates am Menschen vorliegen, sind diese Ergebnisse ebenfalls mit dem Genehmigungsantrag vorzulegen.</p>	<p>Vor Beginn klinischer Prüfungen in Phase II sollte der für das Prüfpräparat im Prüfplan vorgesehene Dosisbereich, das Dosierungsschema sowie die Art und Dauer der Anwendung am Menschen in klinischen Prüfungen der Phase I hinsichtlich</p> <p>Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Verträglichkeit</p> <p>so weit untersucht worden sein und in der vorzulegenden Dokumentation durch Daten belegt werden können, dass das mit dessen Anwendung verbundene Risiko eingeschätzt werden kann.</p> <p>Weiterhin sind Ergänzungen der präklinischen Prüfungen in Abhängigkeit von der Anwendungsart und -dauer des Prüfpräparates sowie der einbezogenen Probanden-/Patientenpopulation erforderlich</p>	<p>Der zu prüfende Dosisbereich sowie das vorgesehene Dosierungsschema sollten in klinischen Prüfungen der Phasen I und Phase II in dem bei Antragstellung entsprechendem Umfang hinsichtlich</p> <p>Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit</p> <p>so weit untersucht worden sein und in der Dokumentation durch Daten belegt werden, dass das mit dessen Anwendung verbundene Risiko eingeschätzt werden kann.</p> <p>Weiterhin sind Ergänzungen der präklinischen Prüfungen in Abhängigkeit von der Anwendungsart und -dauer des Prüfpräparates sowie der einbezogenen Probanden-/Patientenpopulation erforderlich.</p>	<p>In der Regel ist für die klinische Prüfung eines in einem Mitgliedstaat der EU zugelassenen Arzneimittels die Vorlage der vom Sponsor ausgewählten Fachinformation bzw. der <i>Summary of product characteristics</i> (SmPC) ausreichend, solange die im Prüfplan vorgesehene Indikation, Darreichungsform, Anwendungsart und der vorgesehene Dosisbereich den Bedingungen der vorgelegten Fachinformation bzw. der SmPC entspricht.</p> <p>Bei Abweichungen von den Anwendungsbedingungen der Fachinformation bzw. der SmPC wird in Abhängigkeit von der Art der Abweichung die Vorlage zusätzlicher Unterlagen erforderlich. Die klinische Prüfung muss ggf. einer anderen Phase zugeordnet werden.</p>

Anlage V / 2

2. Klinische Unterlagen zum Genehmigungsantrag

Erläuterungen zu den Vorgaben der [Detailed guidance for request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial \(ENTR/CT 1, Attachment 4, Common technical document headings for clinical data\)](#).

2.1 Klinische Pharmakodynamik

2.1.1 Kurze Zusammenfassung

Alle klinischen Prüfungen zur Pharmakodynamik an gesunden Probanden bzw. Patienten sollten entsprechend der Vorgaben unter [Abschnitt V Absatz 1.2](#) tabellarisch dargestellt werden. Die tabellarische Darstellung kann in einer gemeinsamen Tabelle für die Klinische Pharmakodynamik, die Klinische Pharmakokinetik (s. [2.2.1](#)) sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit (s. [2.3.1](#)) zusammengefasst werden. Ein Verweis auf die in der Prüferinformation (IB) enthaltenen Angaben ist möglich.

2.1.2 Primäre Pharmakodynamik inklusive Mechanismus der primären Wirkung

Die Ergebnisse aus klinischen Prüfungen zur primären Pharmakodynamik und ggf. zum Wirkmechanismus sind soweit möglich hinsichtlich ihrer Dosis-Wirkungs- und Zeit-Wirkungs-Beziehungen darzustellen.

Sofern möglich, sollten sie im Vergleich zu bekannten Stoffen der gleichen Wirkstoffgruppe bzw. eines vergleichbaren pharmakodynamischen Wirkprinzips im Hinblick auf Selektivität, Sicherheit, Wirkungsstärke, agonistische/antagonistische Wirkungen und auf Konsistenz oder Diskrepanzen zu den Ergebnisse der präklinischen Prüfung bewertet werden.

Tragen aktive Metabolite relevant zur primären Wirkung bei, sollten die Ergebnisse analog dargestellt werden.

Für pflanzliche Zubereitungen ist aus den Ergebnissen der Untersuchungen zur Pharmakodynamik der antragsrelevanten Zubereitung darzustellen, wie die Entwicklung der pflanzlichen Zubereitung(en) begründet wird. Sofern die Zuordnung zu einer der Extrakttypen der Extraktonographie der Ph. Eur. vorgenommen wird, muss aufgrund der vorgelegten Unterlagen plausibel sein.

2.1.3 Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen

Relevante Ergebnisse der klinisch-pharmakologischen Studien sollten tabellarisch dargestellt und bewertet werden. Sofern angebracht, sind die Ergebnisse ebenfalls soweit möglich hinsichtlich ihrer Dosis-Wirkungs- und Zeit-Wirkungs-Beziehungen darzustellen.

Eine kritische Analyse und Bewertung sekundärer pharmakodynamischer Wirkungen sollte im Hinblick auf die Sicherheit der betroffenen Personen und ggf. erforderlicher spezieller Überwachungsmaßnahmen sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der präklinischen Prüfung für die Anwendung am Menschen erfolgen.

2.1.4 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Abhängigkeit von der in der beantragten klinischen Prüfung zu erwartenden Begleitmedikation, der einzuschließenden Studienpopulation und den Ergebnissen der präklinischen Studien zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen sowie unter Berücksichtigung der Eigenschaften des Prüfpräparates können klinische Interaktionsstudien zur Pharmakodynamik erforderlich sein (siehe [Note for guidance on the investigation of drug interactions \(CPMP/EWP/560/95\)](#)).

Sofern sich aufgrund der Ergebnisse von präklinischen Studien keine Hinweise auf pharmakodynamische Wechselwirkungen ergeben und der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand solche Interaktionen nicht erwarten lässt, kann in der Regel auf derartige Studien verzichtet werden. Für den Prüfplan klinisch relevante Ergebnisse sind, soweit möglich, anhand quantitativer Angaben und hinsichtlich ermittelter Dosis-Effekt- oder Dosis-Häufigkeitsbeziehungen sowie Zeit-Wirkungs-Beziehungen darzustellen.

Die Ergebnisse der durchgeführten pharmakodynamischen Interaktionsstudien bzw. sonstige Daten zu pharmakodynamischen Interaktionen sollten insbesondere hinsichtlich folgender Aspekte kritisch diskutiert und bewertet werden:

- a) Relevanz für die beantragte klinische Prüfung aufgrund:
 - der vorgesehenen Begleitmedikation,
 - der einzuschließenden betroffenen Personen,
- b) Notwendigkeit von im Prüfplan festzulegenden Maßnahmen zur Überwachung der Sicherheit der betroffenen Personen in der beantragten klinischen Prüfung.

2.2 Klinische Pharmakokinetik

Die klinischen Prüfungen zur Pharmakokinetik sollten unter Berücksichtigung der [Note for guidance on pharmacokinetic studies in man \(EudraLex 3CC3A\)](#) durchgeführt werden. Bei Untersuchungen zu Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehungen, zur Dosisabhängigkeit sowie zum zeitlichen Verlauf der Pharmakokinetik sollte zusätzlich die [Note for guidance on dose response information to support product authorisation \(CPMP/ICH/378/95\)](#) beachtet werden.

2.2.1 Kurze Zusammenfassung

Alle klinischen Prüfungen zur Pharmakokinetik an gesunden Probanden bzw. Patienten sollten entsprechend der Vorgaben unter [Abschnitt V Absatz 1.2](#) tabellarisch dargestellt werden.

2.2.2 Resorption

Sofern angebracht, sollte für das Prüfpräparat Umfang und Geschwindigkeit der Resorption bzw. der Bioverfügbarkeit für den in der beantragten klinischen Prüfungen vorgesehenen Dosisbereich dargestellt werden. Die relevanten pharmakokinetischen Parameter zur Resorption nach einmaliger und, sofern relevant, nach wiederholter Anwendung, sollten tabellarisch dargestellt und bewertet werden.

2.2.3 Verteilung

Ergebnisse zur Verteilung der Prüfsubstanz und seiner Metabolite im menschlichen Organismus (z.B. Bindung an korpuskuläre Blutbestandteile und Plasmaproteine) sollten für den in der

klinischen Prüfung vorgesehenen Dosisbereich tabellarisch dargestellt und bewertet werden. Soweit relevant und verfügbar, sollten Ergebnisse aus Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren kurz zusammengefasst und bewertet werden.

2.2.4 Elimination

2.2.4.1 Metabolismus

In-vitro- und in-vivo-Studien zum Metabolismus der Prüfsubstanz sollten - soweit verfügbar - berichtet und die relevanten Ergebnisse tabellarisch dargestellt werden:

Sollten Ergebnisse zum Ausmaß eines ggf. vorhandenen first-pass-Metabolismus und dessen Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes für den zu prüfenden Dosisbereich und Anwendungsart vorliegen, sind diese darzustellen.

2.2.4.2 Ausscheidung

Die prozentuale Ausscheidung der Prüfsubstanz und deren Metabolite sowie die verschiedenen Ausscheidungswege (Urin, Stuhl etc.) sollten - soweit verfügbar - für den in der klinischen Prüfung vorgesehenen Dosisbereich in tabellarischer Form dargestellt und bewertet werden.

2.2.5 Pharmakokinetik von aktiven Metaboliten

Ergebnisse zur Pharmakokinetik von aktiven Metaboliten des Prüfpräparates sollten, sofern diese von klinischer Relevanz sind, tabellarisch dargestellt und bewertet werden.

2.2.6 Plasmakonzentrations-Wirkungsbeziehungen

Liegen relevante Daten aus Untersuchungen zur Beziehung zwischen Plasmakonzentrationen und pharmakodynamischen Effekten bereits vor, sollten diese tabellarisch und ggf. grafisch dargestellt werden und unter Berücksichtigung folgender Aspekte eine Bewertung der beschriebenen Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehungen im Vergleich zu den in der beantragten Prüfung vorgesehenen Anwendungsbedingungen erfolgen:

- a) Dosisbereich und Dosierungsschema,
- b) Plasmakonzentrationen,
- c) Studienpopulation,
- d) pharmakodynamische Effekte bzw. klinische Endpunkte,
- e) Differenzen zu Ergebnissen aus analogen präklinischen Untersuchungen.

2.2.7 Dosisabhängigkeit und zeitlicher Verlauf der Pharmakokinetik

Ergebnisse zur Dosisabhängigkeit und zum zeitlichen Verlauf der Pharmakokinetik der im Prüfpräparat enthaltenen Wirkstoffe sollten nach einmaliger Anwendung und, sofern angebracht, im *steady state* tabellarisch und grafisch dargestellt werden.

Eine Bewertung der Ergebnisse sollte im Hinblick auf die in der beantragten klinischen Prüfung vorgesehenen Dosierungen, Dosierungsschemata, Art und Dauer der Anwendung sowie die Studienpopulation unter Berücksichtigung folgender Aspekte erfolgen:

- a) Dosisbereich,

- b) Linearität,
- c) Akkumulation,
- d) Zeit bis zum Erreichen der *steady state*-Konzentration.

2.2.8 Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen

Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen (z.B. Frauen, Männer, Kinder, alte Patienten, Personen mit eingeschränkten Organfunktionen, ethnische Gruppen, genetische Besonderheiten) sollten unter Berücksichtigung der relevanten Leitlinien [Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics \(CPMP/ICH/379/95\)](#) und [Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population \(CPMP/ICH/2711/99\)](#) durchgeführt werden. Die Ergebnisse sollten in Relation zu Plasmakonzentrations-Wirkungs- / ggf. Toxizitäts-Beziehungen am Menschen unter Berücksichtigung ggf. hierzu vorliegender Ergebnisse aus präklinischen Untersuchungen bewertet werden. Mögliche Konsequenzen für die Studienpopulation sowie die in der beantragten klinischen Prüfung vorgesehenen Dosierungen, Dosierungsschemata, Art und Dauer der Anwendung sind unter Berücksichtigung der unter [2.2.7](#) aufgeführten Punkte a) bis d) darzustellen.

Sofern verfügbar und relevant, sollten auch Informationen aus populationsbezogenen Analysen zur Pharmakokinetik in die Bewertung einbezogen werden.

2.2.9 Pharmakokinetische Interaktionen

In Abhängigkeit von der in der beantragten klinischen Prüfung zu erwartenden Begleitmedikation, der einzuschließenden Studienpopulation und den Ergebnissen der präklinischen Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen sowie unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Prüfpräparates können klinische Interaktionsstudien zur Pharmakokinetik erforderlich werden.

Sofern sich aufgrund der Ergebnisse von präklinischen Studien keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen ergeben und der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand solche Interaktionen nicht erwarten lässt, kann in der Regel auf klinische Interaktionsstudien zur Pharmakokinetik verzichtet werden. Falls doch erforderlich, sollten klinische Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Berücksichtigung der [Note for guidance on the investigation of drug interactions \(CPMP/EWP/560/95\)](#) durchgeführt werden.

Die Ergebnisse aller klinischen Prüfungen zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen des Prüfpräparates sollten vorgelegt werden. Klinisch relevante Ergebnisse sind anhand quantitativer Angaben darzustellen.

Die Daten sollten insbesondere hinsichtlich der folgenden Aspekte kritisch diskutiert und bewertet werden:

- a) Relevanz für die beantragte klinische Prüfung aufgrund:
 - der vorgesehenen Begleitmedikation,
 - der einzuschließenden betroffenen Personen,
- b) Notwendigkeit von im Prüfplan festzulegenden Maßnahmen zur Sicherheit der betroffenen Personen in der beantragten klinischen Prüfung.

2.3 Übersicht zur Anwendung am Menschen

2.3.1 Kurze Zusammenfassung

Alle klinischen Prüfungen an gesunden Probanden oder Patienten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sollten entsprechend tabellarisch dargestellt werden. Die Ergebnisse am gesunden Probanden sollten getrennt von denen am Patienten dargestellt werden.

2.3.2 Übersicht zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit

Die Übersichten zur Unbedenklichkeit bzw. Wirksamkeit sollten unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Antragstellung verfügbaren Informationen zum Prüfpräparat erstellt werden.

Sofern Ergebnisse zur Unbedenklichkeit bzw. Wirksamkeit aus verschiedenen klinischen Prüfungen bzw. Anwendungen außerhalb von klinischen Prüfungen deutlich von einander abweichen oder sich widersprechen, sollten diese Daten kritisch diskutiert und bewertet werden.

2.3.2.1 Übersicht zur Unbedenklichkeit

Die Übersicht zur Unbedenklichkeit sollte tabellarische Zusammenfassungen in Abhängigkeit von der Phase der klinischen Prüfung wie unter [Abschnitt V - 1.1.1](#) und [Abschnitt V - 1.1.2](#) dargestellt werden. Für Studien der Phase IV entfällt die Einreichung tabellarischer Zusammenfassung wie unter [Abschnitt V - 1.1.3](#) dargestellt.

Eine tabellarische Übersicht der häufigen Nebenwirkungen sowie der schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte in Abhängigkeit von den verschiedenen Dosierungen und der Vergleichsmedikation sowie nach *Organsystemen* und der Angabe des *preferred terms* unter Verwendung der MedDRA²¹ Terminologie präsentiert werden. Gegebenenfalls kann auf die jährlichen Sicherheitsberichte verwiesen werden.

Die Bewertung der Daten zur Unbedenklichkeit sollte im Vergleich zu den untersuchten Vergleichsmedikationen (inkl. Placebo) und - sofern angebracht und ausreichende Daten verfügbar sind - unter Berücksichtigung folgender Punkte erfolgen:

- a) Kausalität,
- b) Schweregrad,
- c) zeitlicher Verlauf,
- d) Reversibilität,
- e) Dosis und Dosierungsschema,
- f) Dauer der Behandlung,
- g) Gesamtdosis,
- h) demographische Eigenschaften (Alter, Geschlecht etc.),
- i) Begleitmedikation bzw. -erkrankungen,
- j) Plasmakonzentrationen,
- k) Überdosierungen,

²¹ siehe <http://www.meddrasso.com/MSSOWeb/index.htm>

- l) Toleranzentwicklung,
- m) Entzugssymptome und Reboundphänomene,
- n) genetische Besonderheiten.

2.3.2.2 Übersicht zur Wirksamkeit

Relevante quantitative Angaben zur Wirksamkeit des Prüfpräparates (inklusive untersuchter Vergleichspräparate) sollten, sofern angebracht, unter Angabe folgender Punkte präsentiert und bewertet werden:

- a) Dosisabhängigkeit,
- b) Wirkungsstärke,
- c) zeitlicher Verlauf der Wirkung,
- d) Reversibilität der Wirkung,
- e) zugrunde liegender Mechanismus,
- f) ggf. Dosis bzw. Exposition, bei denen die Effekte auftreten, in Relation zu den tierexperimentellen Befunden,
- g) Häufigkeitsrate von „respondern“,
- h) Validität der untersuchten Endpunkte (Surrogatparameter),
- i) Begleittherapie,
- j) Begleiterkrankungen,
- k) besondere Studienpopulation,
- l) geschlechtsspezifische Unterschiede,
- m) genetische Besonderheiten.

Die Bewertung der Wirksamkeit sollte im Hinblick auf die in der klinischen Prüfung vorgesehenen Dosierungen, Dosierungsschemata und betroffene Personen erfolgen.

2.3.3 Bisherige Erfahrungen zur Anwendung am Menschen außerhalb klinischer Prüfungen

Bisherige Erfahrungen zur Anwendung des Prüfpräparates am Menschen außerhalb klinischer Prüfungen sollten nur dargestellt und bewertet werden, sofern sie zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und sonstiger sicherheitsrelevanter Aspekte bezogen auf die vorgelegten Ergebnisse klinischer Prüfungen beinhalten. Umfang, Population, Dosisbereich und Anwendungsdauer sollten kurz beschrieben werden.