

ANTRAG AUF GENEHMIGUNG
von Arzneimitteln für neuartige Therapien
nach § 4 b Abs. 3 i.V.m. § 21a Abs. 2-8 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Modul 4

Nichtklinische Daten

Edition 2011 – PEI

Bezeichnung des ATMP:

Antragsteller:

PEI-Bearbeitungsnummer:

Allgemeine Hinweise:

Das Modul 4 dient als Leitfaden zur Antragstellung und beschreibt die Anforderungen an die vorzulegende nichtklinische Dokumentation für einen Genehmigungsantrag nach § 4b AMG von somatischen Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten und Gentherapeutika. Für zellbasierte Gentherapeutika sind zusätzlich die Anforderungen für zellbasierte Arzneimittel zu berücksichtigen.

Bitte beachten Sie auch die Antworten auf *häufig gestellte Fragen (FAQs)* zur Genehmigung von ATMP nach § 4b AMG auf der PEI Homepage.

Die nachfolgenden Verweise auf Leitfäden können als erweiterte Hilfestellung bei der inhaltlichen Erstellung des Antrags genutzt werden. Allerdings ist dabei zu beachten, dass sich, abgesehen von der 3. Bekanntmachung, die Darstellungen auf die Zulassung eines Arzneimittels auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Richtlinie 2001/83/EG beziehen:

3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, S. 52:
http://www2.bfarm.de/bekanntmachungen/3bk_kp.pdf

Die Grundlagen zu den Anforderungen an nichtklinische Untersuchungen von ATMP sind im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG, S. 121-123 zu finden:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_de.pdf

Weitere Orientierung zu den inhaltlichen Anforderungen an nichtklinische Untersuchungen gibt die Europäische Arzneimittelagentur in den entsprechenden Leitlinien:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027548

Die Struktur des Dossiers sollte an der *Notice to Applicants, Medicinal products for human use*, Modul 4, angelehnt sein:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

MODUL 4.1 INHALTSVERZEICHNIS

4.1 Inhaltsverzeichnis

4.2 Nichtklinische Daten

4.2.1 Pharmakodynamik

4.2.2 Pharmakokinetik

4.2.3 Toxikologie

4.3 Literatur und Referenzen

4.3.1 Tabellarische Zusammenfassung der nichtklinischen Studien

4.2 Nichtklinische Daten

Die vorzulegenden Unterlagen zum nichtklinischen Entwicklungsprogramm sollen die Beurteilung der pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften des Arzneimittels ermöglichen. Der Antragsteller soll die daraus gewonnenen Erkenntnisse in den Kontext des (zu erwartenden) Nutzen und der (zu erwartenden) Risiken bei Anwendung am Menschen stellen. Es ist zu begründen, nach welchen wissenschaftlichen Kriterien das nicht-klinische Prüfkonzept für das betroffene Arzneimittel zusammengestellt wurde.

Es können unterstützend relevante bibliographische Daten vorgelegt werden.

Das für die nichtklinischen Untersuchungen verwendete Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) ist mit dem grundsätzlich gleichen Herstellungsprozess herzustellen wie das für die Anwendung am Menschen vorgesehene ATMP. Bestehen Abweichungen im Herstellungsprozess zwischen dem in nichtklinischen Studien verwendeten ATMP und dem zum klinischen Einsatz vorgesehenen Arzneimittel, so muss dargelegt werden, ob diese Abweichungen die Sicherheit und Wirksamkeit des ATMP beeinflussen.

4.2.1 Pharmakodynamik

Hier sollten Angaben zur Untersuchung des Wirkprinzips des ATMP (*proof of concept/principle*) vorgelegt werden. Diese beinhalten *in vitro* Studien und, wenn verfügbar, relevante *in vivo* Studien in einem geeignetem Tiermodell, welches die beabsichtigte klinische Anwendung reflektiert.

Darüber hinaus sollen, wenn verfügbar, Unterlagen zu folgenden Untersuchungen eingereicht werden:

- Untersuchungen zur Ermittlung der benötigten Arzneimittelmenge (Dosis), um die gewünschte Wirkung zu erreichen
- Untersuchungen zur angenommenen Gewebeselektivität des ATMP bzw. seiner Wirkung
- Ggf. Untersuchungen zu Dauer und Menge von systemisch aktiven Biomolekülen, deren Expression durch das ATMP vermittelt wird

Zusätzlich bei Gentherapeutika:

- Untersuchungen, ob die Nukleinsäure das beabsichtigte Ziel erreicht (Organ oder Zellen)
- Untersuchungen zu Stärke und Dauer der Transgen-Expression in den Zielzellen

Klinische Daten, die mit dem beantragten oder einem vergleichbaren ATMP generiert wurden, können unterstützend eingereicht werden. Das Fehlen von *in vivo* Studien mangels eines relevanten Tiermodells muss wissenschaftlich begründet werden.

4.2.2 Pharmakokinetik (Biodistribution)

Konventionelle Studien zu Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung sind für ATMP meist nicht relevant. ATMP-spezifisch sind aber Unterlagen zu folgenden Untersuchungen vorzulegen:

Bei ATMP, die Zellen enthalten:

- Daten zu Viabilität, Lebensdauer, Verteilung, Wachstum, Differenzierung und Migration der Zellen

Bei Gentherapeutika:

- Daten zu Biodistribution, Persistenz, Clearance (Elimination) und Mobilisierung
- Ausschluss eines Gentransfers in die Keimbahn (siehe auch Leitlinie *EMEA/273974/05 - Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors*: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003982.pdf)

Weiterhin sind Angaben zu möglichen Wechselwirkungen des ATMP mit eventuell notwendiger Begleitmedikation oder Medizinprodukten zu machen.

Das Fehlen von Studien zur Pharmakokinetik muss wissenschaftlich begründet werden.

4.2.3 Toxikologie

Hier sollen Unterlagen zur Toxikologie des Arzneimittels und ggf. der Zusatzstoffe vorgelegt werden. Es wird erwartet, dass die zugrundeliegenden Studien nach den Grundsätzen Guter Laboratoriums-Praxis (GLP) durchgeführt wurden.

Die Beobachtungsdauer der Studien sollte begründet werden und die voraussichtliche Persistenz des Wirkstoffs berücksichtigen. Der Applikationsweg und die Anzahl der Verabreichungen sollen die geplante klinische Anwendung reflektieren.

Die Untersuchungen zur Toxikologie beinhalten grundsätzlich Studien zur potenziellen Immunogenität, Immunotoxizität und Tumorigenität. Je nach Arzneimittel können weitere Untersuchungen wie z.B. auf Thrombogenität oder lokalen Verträglichkeit erforderlich sein.

Zur Orientierung für Toxikologie-Untersuchungen von *Gentherapeutika* sollen folgende EMA-Dokumente dienen:

- Leitlinie *EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006 - Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products*: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003942.pdf

- Die Leitlinie *CPMP/BWP/3088/99* (demnächst aktualisiert) - Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products, S. 17 - S. 25:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003987.pdf

4.3 Literatur und Referenzen

Hier sollte eine Referenzliste der Dokumente, auf die verwiesen wird, eingefügt werden. Dies können veröffentlichte Artikel, externe Studienprotokolle von im Auftrag des Herstellers durchgeführten Studien, Protokolle offizieller Beratungen oder technische Berichte sein.
Die entsprechenden Dokumente und Publikationen sind dem Antrag in elektronischer Version beizulegen.

4.3.1 Tabellarische Zusammenfassung der nichtklinischen Studien

Bitte stellen Sie die nichtklinischen Untersuchungen und Ergebnisse, sowohl aus eigenen Studien, als auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial in tabellarischer Form dar, insofern diese zur Bewertung des ATMP beitragen. Es muss klar erkennbar sein, welche Daten aus eigenen Studien und welche Daten aus Fremdstudien stammen.

Als Beispiel kann Mustertabelle 1.1 dienen:

Mustertabelle 1.1: Übersicht nichtklinischer Studien:

| Übersicht der durch den Hersteller durchgeführten oder veranlassten Studien | | | | | | | |
|---|-------------|---------------|---------------------------|--------------|-----------------------|--------------|----------|
| Studienbezeichnung | GLP* j/n | Fragestellung | Testsystem/ Tiermodell | Prüfsubstanz | Art der Verabreichung | Studiendauer | Ergebnis |
| | | | | | | | |
| Übersicht sonstiger Studien / relevanter Veröffentlichungen | | | | | | | |
| Referenz / Quelle | ggf. GLP* | Fragestellung | Testsystem/ Tiermodell | Prüfsubstanz | Art der Verabreichung | Studiendauer | Ergebnis |
| | | | | | | | |

*Gute Laboratoriums-Praxis