

**ANTRAG AUF GENEHMIGUNG**

**von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP)**

**somatischen Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete  
Gewebeprodukte und Gentherapeutika<sup>1</sup>**

**nach § 4b Abs. 3 i.V.m. § 21a Abs. 2-8 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Modul 3A**

**Qualitätsdaten**

**Edition 2011 – PEI**

**Bezeichnung des ATMP:**

**Antragsteller:**

**PEI-Bearbeitungsnummer:**

**<sup>1</sup> Für ATMP aus Stammzellpräparate aus Knochenmark oder peripherem Blut, nicht-substantiell bearbeitet und für nicht-homologen Gebrauch bitte das dafür konzipierte separate Modul 3B verwenden.**

---

*Allgemeine Hinweise:*

Das Modul 3A dient als Leitfaden zur Antragstellung. Diese Version von Modul 3 beschreibt die Anforderungen an die vorzulegende Dokumentation für eine Genehmigung nach § 4b AMG von somatischen Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten und Gentherapeutika. Für zellbasierte Gentherapeutika sind zusätzlich die Anforderungen für zellbasierte Arzneimittel zu berücksichtigen.

Falls Angaben zu einem der vorgegebenen Abschnitte nicht zutreffend sind oder keine Daten vorliegen, ist dies entsprechend zu vermerken bzw. zu begründen. Bitte beachten Sie auch die Antworten auf *häufig gestellte Fragen (FAQs)* zur Genehmigung von ATMP nach § 4b AMG auf der PEI Homepage.

Für nicht-substantiell bearbeitete Zellzubereitungen aus Knochenmark oder Blut, die nicht dazu bestimmt sind, im Empfänger im Wesentlichen dieselben Funktionen auszuüben wie im Spender und somit den ATMP zugeordnet werden, kann grundsätzlich das Antragsmodul 3B für Genehmigungen nach § 21a AMG als Vorlage verwendet werden. Fließschemata und Endproduktspezifikation sind den Spezifika des beantragten Arzneimittels anzupassen.

Falls der Wirkstoff und fertiges Arzneimittel nahezu identisch sind, oder das Arzneimittel in einem kontinuierlichen Herstellungsprozess hergestellt wird, sind Wirkstoff (S)- und Arzneimittel (P)-Teil sinngemäß auszufüllen; doppelte Angaben sind nicht erforderlich. Dies trifft beispielsweise auf Zellen zu, die isoliert, kultiviert und direkt formuliert werden.

<b>3.1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>3.2.S</b>	<b>WIRKSTOFF</b>	<b>5</b>
<b>3.2.S.1</b>	<b>Allgemeine Angaben</b>	<b>5</b>
3.2.S.1.1	Nomenklatur (Bezeichnung des Wirkstoffs)	5
3.2.S.1.2	Struktur	5
3.2.S.1.3	Allgemeine Eigenschaften	5
<b>3.2.S.2</b>	<b>Herstellung</b>	<b>6</b>
3.2.S.2.1	Hersteller	6
3.2.S.2.2	Herstellungsprozess	6
3.2.S.2.3	Materialkontrollen	6
3.2.S.2.4	Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte	7
3.2.S.2.5	Prozessvalidierung	7
3.2.S.2.6	Entwicklung des Herstellungsprozess	7
<b>3.2.S.3</b>	<b>Charakterisierung</b>	<b>8</b>
3.2.S.3.1	Erläuterung der Struktur und andere Merkmale	8
3.2.S.3.2	Verunreinigungen	8
<b>3.2.S.4</b>	<b>Kontrolle des Wirkstoffs</b>	<b>9</b>
3.2.S.4.1	Spezifikationen	9
3.2.S.4.2	Analytische Verfahren	9
3.2.S.4.3	Validierung der analytischen Verfahren	9
3.2.S.4.4	Lotanalyse	9
3.2.S.4.5	Begründung der Spezifikation	9
3.2.S.5	Referenzstandards oder -materialien	9
3.2.S.6	Behältnis und Verschlussystem	10
<b>3.2.S.7</b>	<b>Stabilität</b>	<b>10</b>
<b>3.2.P</b>	<b>ARZNEIMITTEL</b>	<b>11</b>
<b>3.2.P.1</b>	<b>Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels</b>	<b>11</b>
<b>3.2.P.2</b>	<b>Pharmazeutische Entwicklung</b>	<b>11</b>
<b>3.2.P.3</b>	<b>Herstellung</b>	<b>11</b>
3.2.P.3.1	Hersteller	11
3.2.P.3.2	Pharmazeutische Entwicklung	11
3.2.P.3.3	Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen	11
3.2.P.3.4	Kontrollen kritischer Schritte und Zwischenprodukte:	11
3.2.P.3.5	Prozessvalidierung und/oder -bewertung:	12
<b>3.2.P.4</b>	<b>Kontrolle der Hilfsstoffe</b>	<b>12</b>
3.2.P.4.1	Spezifikationen	12
3.2.P.4.2	Analytische Verfahren	12
3.2.P.4.3	Validierung der analytischen Verfahren	12
3.2.P.4.4	Begründung der Spezifikationen	12
3.2.P.4.5	Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft	12
3.2.P.4.6	Neuartige Hilfsstoffe	12
<b>3.2.P.5</b>	<b>Kontrolle des Arzneimittels</b>	<b>13</b>
3.2.P.5.1	Spezifikation(en)	13
3.2.P.5.2	Analytische Verfahren	13
3.2.P.5.3	Validierung der analytischen Verfahren	13
3.2.P.5.4	Lotanalysen	13
3.2.P.5.5	Charakterisierung der Verunreinigungen	13

3.2.P.5.6	Begründung der Spezifikationen	13
3.2.P.6	Referenzstandards oder –materialien	13
3.2.P.7	Behältnis und Verschlussystem	14
3.2.P.8	Haltbarkeit	14
3.2.A	ANLAGEN	15
3.2.A.1	Räumlichkeiten und Ausstattung	15
3.2.A.2	Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien	15
3.2.R	Regionale Information	16
3.2.R.1	Angaben zu Medizinprodukten	16
3.3	LITERATUR REFERENZEN	16

## 3.2 Daten zur Beschreibung der Qualität des Arzneimittels

### 3.2.S WIRKSTOFF

#### 3.2.S.1 Allgemeine Angaben

##### 3.2.S.1.1 Nomenklatur (Bezeichnung des Wirkstoffs)

Hier sind Angaben zur Nomenklatur des Wirkstoffs und des Arzneimittels zu machen, soweit vorhanden:

- Handelsname
- vorgeschlagene rINN (recommended international non-proprietary name)
- Bezeichnung, deskriptiver Name

*bei zellbasierten Wirkstoffen:*

Angaben zum Zelltyp und dessen Ursprung (autolog/allogen).

*bei Genterapeutika:*

Angaben zur Bezeichnung und Herkunft des therapeutischen Gens und/oder des verwendeten Vektors.

*bei ex vivo Gentransfer:*

Angaben zum Zelltyp, der für die genetische Modifikation vorgesehen ist.

- Kurzbezeichnung
- Firmen-/Laborcode

##### 3.2.S.1.2 Struktur

Hier ist eine zusammenfassende Beschreibung der verfügbaren Daten zu wirksamkeitsbestimmenden Bestandteilen der Wirksubstanz zu geben. Dies umfasst auch allgemeine Angaben zu biologischen und physiochemischen Eigenschaften.

*Bei zellbasierten Wirkstoffen:*

Kurze Beschreibung von z.B. Herkunft, Phänotyp, spezifischen Zellmarkern, ggf. enthaltenen bioaktiven Molekülen (z.B. Peptide, CpG, Botenstoffe) und/oder strukturellen Komponenten (z.B. Gerüstsubstanzen, Medizinprodukte), wenn letztere integrale Bestandteile der Wirksubstanz sind. Informationen zu strukturellen Komponenten sind im Abschnitt 3.2.R.1 beizufügen.

*Bei Genterapeutika:*

Kurze Beschreibung und schematische Darstellung des verwendeten Vektors (ggf. Transgen, regulatorische Elemente, Promotoren, Selektionsmarker). Detaillierte Angaben zum verwendeten Vektor und zur kompletten Sequenz des zu transferierenden Gens sowie des Vektors sollten unter 3.2.S.3.1 aufgeführt werden.

##### 3.2.S.1.3 Allgemeine Eigenschaften

Soweit bekannt, sind hier die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevante biologische Aktivität und die Eigenschaften des Wirkstoffs zu beschreiben. Nähere Angaben erfolgen in 3.2.S.3.1.

*Bei zellbasierten Wirkstoffen:*

Kurze Beschreibung der Zusammensetzung, der biologischen Eigenschaften, sowie der biologischen Aktivität und Funktion der Zellen, sofern ein Zusammenhang mit der Qualität des Produktes besteht.

*Bei Genterapeutika:*

Bei viralen Vektoren ggf. Angaben zu Partikelzahl, Titer und Tropismus, sowie zur Spezifität und Stärke der Transgen-Expression.

## 3.2.S.2 Herstellung

### 3.2.S.2.1 Hersteller

Hier ist die Angabe von Name und Anschrift des oder der Hersteller/s und, falls abweichend, der Herstellungsstätte, sowie die Verantwortlichkeit für die Freigabe des Wirkstoffes erforderlich. Dies umfasst auch Angaben zu Prüfeinrichtungen, sofern deren Prüfung Bestandteil der Freigabe des Wirkstoffs ist.

### 3.2.S.2.2 Herstellungsprozess

Hier sind Fließschema und zusammenfassende Beschreibung des Herstellungsprozesses vorzulegen. Diese umfassen sämtliche Prozessstufen, einschließlich der Gewinnung von Zellen, Geweben oder biologischer Flüssigkeiten, sowie Angaben zu relevanten Zwischenprodukten, In-Prozess-Kontrollen, verwendeten Reagenzien und Freigabespezifikationen.

Kritische Prozessstufen sind in 3.2.S.2.4 detailliert zu beschreiben. Werden Gerüstsubstanzen oder Medizinprodukte während der Herstellung der Wirksubstanz verwendet, ist der entsprechende Herstellungsschritt zu spezifizieren. Werden Gerüstsubstanzen oder Medizinprodukte bei der Herstellung des finalen Arzneimittels eingesetzt, genügt ein Kreuzverweis auf den entsprechenden Abschnitt in diesem Dokument.

### 3.2.S.2.3 Materialkontrollen

Roh- und Ausgangsstoffe:

Primärzellen und Gewebe:

Werden primäre, humane Zellen oder Gewebe zur Weiterverarbeitung eingesetzt, sind Angaben zu Spenderauswahlkriterien und Spendertestung gemäß § 3 und § 4 der TPG-Gewebeverordnung bzw. gemäß AMWHV § 31 Abs. 4 & 5 in Verbindung mit Hämotherapie-Richtlinien, erforderlich. Hierbei sind unter anderem folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Angaben zu Prüfverfahren zur Kontrolle der Ausgangsstoffe
- Angaben zur Serologie und/oder NAT zur Bestimmung der Infektionsmarker (z.B. Hersteller, Bestellnummer, Angaben zur CE-Markierung)
- zusammengefasste Angaben zur Testung auf Infektionsmarker<sup>\*1</sup>
- bei Verwendung von selbst entwickelten NAT-Tests genaue Beschreibung der Methode und Vorlage von Daten zur Testvalidierung<sup>\*2</sup>
- bei Modifizierungen von kommerziellen CE-markierten Testkits sind die Abweichungen von den Vorgaben des Herstellers zu beschreiben und eine Validierung vorzulegen<sup>\*2</sup>

Zur weiteren Information siehe auch PEI-Homepage:

<sup>\*1</sup>[http://www.pei.de/cln\\_092/nn\\_748700/DE/infos/pu/040-genehmigung-21a-amg/02-stammzellen/stammzellzubereitungen-node.html?nnn=true&nnn=true#doc748704bodyText4](http://www.pei.de/cln_092/nn_748700/DE/infos/pu/040-genehmigung-21a-amg/02-stammzellen/stammzellzubereitungen-node.html?nnn=true&nnn=true#doc748704bodyText4)

<sup>\*2</sup>[http://www.pei.de/cln\\_092/nn\\_748700/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html](http://www.pei.de/cln_092/nn_748700/DE/infos/pu/03-zulassung-human/06-blut/validierung-hcv-nat.html).

#### Zellbanksysteme

(z.B. Wirkstoffzellbanken, Produktionszelllinien für Vektoren, Feederzellen):

Hier sind Angaben zu Umfang, Ursprung, Historie, Etablierung und Charakterisierung/Qualifizierung eingesetzter Zellbanksysteme inklusive Angaben bezüglich der für deren Herstellung verwendeten Ausgangsmaterialien und sonstigen Hilfsstoffen erforderlich.

Für das Banksystem sollten ferner Unterlagen zur phänotypischen und genotypischen Charakterisierung, insbesondere zur Identität Viabilität und Reinheit vorgelegt werden. Darüber hinaus sind Unterlagen zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremdagentien (Kontrolle von Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen, Viren, Endotoxinen) erforderlich. Die durchgeführten Prüfungen zur Charakterisierung und Freigabe inkl. Spezifikationen kann tabellarisch erfolgen. Die Analyse des tumorigenen Potentials soll in Anlehnung an EP Kapitel 5.2.3 erfolgen.

#### Virusbanken:

Hier sind Daten zu Identität, Viruskonzentration, Reinheit, Sequenz der übertragenen Nukleinsäuren und zur genetischen Stabilität erforderlich. Die Anwesenheit replikationskompetenter Viren sollte ausgeschlossen werden. Es sind auch Unterlagen zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremdagentien (Kontrolle von Bakterien, Pilzen, Mykoplasmen, Viren) vorzulegen. Die durchgeführten Prüfungen zur Charakterisierung und Freigabe inkl. Spezifikationen können tabellarisch aufgeführt werden.

#### Bakterienbanken:

Hier sind Daten zu Viabilität, Identität (ggf. anhand biochemischer oder physiologischer Parameter), Genotyp, Phänotyp, Nachweis der Plasmidstruktur (z.B. durch Restriktionsanalyse) und Abwesenheit von Fremdagentien tabellarisch aufzuführen.

#### Sonstige Ausgangsstoffe:

Hier sind sämtliche im Herstellungsprozess verwendeten Roh- und Ausgangsstoffe tabellarisch aufzulisten und Angaben zu deren Qualität (z.B. EP, USP, JP) zu machen. Ist keine Arzneibuchqualität erhältlich, ist die Eignung zur Herstellung des Arzneimittels vom Antragsteller zu belegen. Bei Ausgangsmaterialien humanen und/oder tierischen Ursprungs sind darüber hinaus Angaben zu deren Ursprung und Unbedenklichkeit hinsichtlich der Kontamination mit Fremdstoffen (z.B. Mykoplasmen, Bakterien, TSE-Risiko, Virussicherheit) erforderlich.

### **3.2.S.2.4 Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte**

In diesem Abschnitt erfolgt die Dokumentation für mögliche In-Prozess-Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und die Angabe von Zwischenprodukten. Dies umfasst auch die durchgeführten Qualitätskontrollen sowie die Angabe und entsprechende Begründung von Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen von Zwischenprodukten, sofern dies vorgesehen ist.

### **3.2.S.2.5 Prozessvalidierung**

Hier sollte eine Beschreibung oder Vorlage bereits durchgeführter Prozessvalidierungen erfolgen.

### **3.2.S.2.6 Entwicklung des Herstellungsprozess**

Falls zutreffend, können in diesem Abschnitt zusammenfassende Informationen zur historischen Entwicklung des Herstellungsprozess gemacht werden.

Wesentliche Änderungen, die im Herstellungsprozess vorgenommen wurden, sollten unter Angabe von Gründen beschrieben werden. Der Einfluss der jeweiligen Änderungen im Herstellungsprozess auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs sollte dargestellt werden. Dies könnte beispielsweise für Unterschiede in der Herstellung von Wirkstoffchargen, die in nicht-klinischen Untersuchungen oder in vorhergehenden klinischen Anwendungen eingegangen sind, bedeutend sein.

### **3.2.S.3 Charakterisierung**

#### **3.2.S.3.1 Struktur und andere Merkmale**

Hier sind verfügbare Informationen und Ergebnisse, welche den Wirkstoff und die Wirkstoffzusammensetzung hinreichend beschreiben, vorzulegen. Die biologischen Aktivität und/oder andere biologische Merkmale sind unter Angabe der angewendeten Methoden zu beschreiben.

##### *Bei zellbasierten Wirkstoffen:*

Hier erfolgt die Beschreibung des zellulären Wirkstoffs und möglicher weiterer nicht zelluläre Bestandteile. Insbesondere Angaben zu Phänotyp, Zusammensetzung, Differenzierungsstatus, Aktivierungszustand, Viabilität und biologische Aktivität sind hier bedeutend.

Beinhaltet der Herstellungsprozess umfassende Differenzierungs- und/oder Kultivierungsschritte, sind möglicherweise Daten zum Nachweis der genetischen Stabilität der Zellen erforderlich.

##### *Bei Gentherapeutika:*

Detaillierte Angaben zur Struktur und Eigenschaften des verwendeten Gentransfervektors, der regulatorischen Sequenzen, Verpackungs-signale, Resistenz- und/oder Markergene sowie des Vektorgerüsts sind zu machen. Darüber hinaus ist die Vorlage einer Vektorkarte (schematische Darstellung der einzelnen genetischen Elemente) und der komplette Vektorsequenz erforderlich. Darüber hinaus ist eine kurze Beschreibung der vorgesehenen Funktion der zu transferierenden Gene zu geben sowie bei konditionell replizierenden Viren eine Beschreibung der Attenuierung. Wird ein replikations-inkompetenter Vektor verwendet, sind Analysen, die das Vorhandensein replikations-kompetenter Viren ausschließen, vorzulegen. Für replikations-kompetente Vektoren und Viren sind zudem Daten zur genetischen Stabilität und Replikationskinetik vorzulegen.

#### **3.2.S.3.2 Verunreinigungen**

Hier sind Informationen und Spezifikationen von prozessbezogenen Verunreinigungen (z.B. Medienbestandteile, Antibiotika, Wachstumsfaktoren) und wirkstoffbezogenen Verunreinigungen (z.B. Abbauprodukte, Fragmente oder Aggregate) erforderlich. Falls für bestimmte Verunreinigungen noch keine Daten vorhanden sind, ist das Risiko z.B. anhand einer Bewertung des Abreicherungspotentials im vorgesehenen Herstellungsprozess für die jeweilige Verunreinigung darzulegen.

##### *Bei zellbasierten Wirkstoffen:*

Angaben zur Charakterisierung und Quantifizierung der zellulären Verunreinigungen (z.B. unerwünschte Zellpopulationen, nicht-viable Zellen). Potentielle prozessbezogene Verunreinigungen, wie z.B. *Feederzellen* oder bioaktive Moleküle sind zu beschreiben und deren Risiko im Hinblick auf eine klinische Verabreichung zu diskutieren.



### **3.2.S.4 Kontrolle des Wirkstoffs**

#### **3.2.S.4.1 Spezifikationen**

Hier sind Spezifikationen für die geplanten Wirkstoffchargen bezüglich Quantität, Identität, Reinheit und biologischer Aktivität unter Angabe der Prüfmethode und der jeweiligen Akzeptanzkriterien vorzulegen. Unter Berücksichtigung der Anwendungssicherheit sind obere Grenzwerte für Verunreinigungen anzugeben. Darüber hinaus sind Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität anzugeben.

#### **3.2.S.4.2 Analytische Verfahren**

Hier erfolgt die Angabe und kurze Beschreibung der für die Prüfung des Wirkstoffs verwendeten analytischen Methoden, deren Durchführung und Spezifikationen. Werden Analysen gemäß der europäischen oder anderer Monografien (Ph. Eur., USP, JP) durchgeführt, kann darauf verwiesen werden. Zusätzliche Analysen, die lediglich zu Informationszwecken durchgeführt werden, sollten angegeben werden.

#### **3.2.S.4.3 Validierung der analytischen Verfahren**

In diesem Abschnitt ist die Eignung der analytischen Verfahren zu beschreiben. Die bereits vorliegenden Daten zur Validierung (Akzeptanzgrenzen und Validierungsparameter) können dabei in tabellarischer Form aufgeführt werden.

*Bei Gentherapeutika:*

Für Assays, die zur Detektion potentiell vorhandener replikations-kompetenter Viren eingesetzt werden, sollten mindestens Daten zur Nachweis- und Bestimmungsgrenze vorgelegt werden.

#### **3.2.S.4.4 Chargenanalyse**

Sofern zutreffend, steht hier die Beschreibung der Qualitätsmerkmale von Wirkstoffchargen, die mit dem gegenwärtigen Herstellungsverfahren produziert wurden, im Vordergrund. Die entsprechenden Daten zu Chargenbezeichnung, Chargengröße und Anzahl, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethode, Akzeptanzkriterien und Untersuchungsergebnisse sind in tabellarischer Form vorzulegen. Unterstützend können auch entsprechende Daten von Wirkstoffchargen, die mit einem abweichenden Herstellungsprozess hergestellt und ggf. in nicht-klinischen Studien und/oder am Menschen bereits angewandt wurden, vorgelegt werden.

#### **3.2.S.4.5 Begründung der Spezifikation**

Die gewählten Spezifikationen sind hier zu begründen. Auf Änderungen zuvor definierter Spezifikationen (z.B. Einführung einer neuen Analysenmethode oder Akzeptanzkriterien) ist hinzuweisen, darüber hinaus sind diese kurz zu begründen. Ggf. kann auf 3.2.S.4.1. verwiesen werden.

### **3.2.S.5 Referenzstandards oder -materialien**

Sofern zutreffend, können hier Angaben zum Referenzmaterial oder „In-House“ Standards gemacht werden. Bei „In-House“ Standards sind Angaben zur Herstellung, Charakterisierung und den analytischen Methoden zu machen.

### **3.2.S.6 Behältnis und Verschlussystem**

Hier erfolgt die Beschreibung der verwendeten Primärverpackung für den Wirkstoff.

### **3.2.S.7 Stabilität**

Wird der Wirkstoff zwischengelagert bzw. nicht unverzüglich weiterverarbeitet, sind hier Angaben zu Lagerdauer und Lagerbedingungen zu machen und kurz zu begründen. Dabei ist die Stabilität des Wirkstoffs für die Lagerdauer und Lagerbedingungen anhand produktspezifischer Parameter zu belegen. Verfügbare Stabilitätsdaten können in tabellarischer Form vorgelegt werden.

## **3.2.P ARZNEIMITTEL**

### **3.2.P.1 Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels**

In diesem Abschnitt sind Angaben zur Darreichungsform und der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Arzneimittels zu machen. Ist ein Medizinprodukt (z.B. Biomembran, eine biologische, chemische oder mechanische Gerüstsubstanz, Biomoleküle) integraler Bestandteil des Arzneimittels, so sind die Auswahl und dessen Eignung zu begründen. Darüber hinaus sind Angaben zu den verwendeten Hilfsstoffen (z.B. Bezeichnung, Konzentration, Eigenschaften, Funktion) und ihren Einfluss auf das Arzneimittel im Hinblick auf Funktion und Wirksamkeit zu machen.

### **3.2.P.2 Pharmazeutische Entwicklung**

Hier sollten relevante Angaben zur bisherigen pharmazeutischen Entwicklung gemacht werden, sofern diese nicht in 3.2.S.2.6 beschrieben sind.

Falls zutreffend, sind die im Laufe der Produktentwicklung eingefügten Änderungen des Herstellungsverfahrens oder der In-Prozesskontrollen, kurz darzustellen und zu erläutern. Insbesondere ist dabei der mögliche Einfluss der Änderungen auf spezifische klinisch relevante Qualitätsparameter zu diskutieren.

Soweit zutreffend, ist die Kompatibilität der Medizinproduktkomponente (z.B. Gerüstmaterial, Matrix) mit dem Wirkstoff und den ggf. zur Rekonstitution verwendeten Lösungen zu belegen.

### **3.2.P.3 Herstellung**

#### **3.2.P.3.1 Hersteller**

Hier ist die Angabe von Name und Anschrift des oder der Hersteller/s und, falls abweichend, der Herstellungsstätte, sowie die Verantwortlichkeit für die Freigabe des Arzneimittels erforderlich. Dies umfasst auch Angaben zu Prüfeinrichtungen, sofern deren Prüfung Bestandteil der Freigabe des Arzneimittels ist.

#### **3.2.P.3.2 Chargenformulierung**

Sofern zutreffend, sind hier Angaben zur Definition einer Charge unter Angabe der einzelnen Komponenten zu machen sowie eine Benennung der Spanne, innerhalb derer die Chargengröße variiert werden kann.

#### **3.2.P.3.3 Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen**

Sofern ergänzend zu 3.2.S.2., ist hier ein Fließschema und eine zusammenfassende Beschreibung des Herstellungsprozesses des Arzneimittels einzureichen, aus denen die einzelnen Herstellungsschritte, In-Prozesskontrollen, Lagerung und der Einsatz der jeweiligen Bestandteile ersichtlich werden.

*Bei allen ATMP, die Zellen enthalten:*

Die Strategie zur Gewährleistung der mikrobiellen Sicherheit zum Schutz des Empfängers ist im Detail in Abschnitt 3.1.A.2. zu beschreiben.

#### **3.2.P.3.4 Kontrollen kritischer Schritte und Zwischenprodukte**

Sofern abweichend oder ergänzend zu 3.2.S.2.4, erfolgt in diesem Abschnitt die Benennung von In-Prozess-Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und die Angabe von Zwischenprodukten einschließlich der durchgeführten Qualitätskontrollen. Angaben und entsprechende Begründung zu Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen sind erforderlich, sofern diese vorgesehen sind.

### **3.2.P.3.5 Prozessvalidierung und/oder –bewertung**

Sofern abweichend oder ergänzend zu 3.2.S.2.5, sind hier bereits vorhandene Informationen zu Prozessvalidierungen aufzuführen.

## **3.2.P.4 Kontrolle der Hilfsstoffe**

### **3.2.P.4.1 Spezifikationen**

Falls zutreffend, ist zu Arzneimittelmonographien (Ph.Eur, USP, JP.) Bezug zu nehmen. Für Hilfsstoffe, die nicht in den Arzneibüchern monographiert sind, ist es erforderlich, die Spezifikationen aufzulisten und entsprechende Analysenzertifikate beizufügen.

### **3.2.P.4.2 Analytische Verfahren**

Falls Hilfsstoffe verwendet werden, die nicht in einer Arzneibuchmonographie referenziert werden, sind hier die verwendeten analytischen Methoden zur Ermittlung der Spezifikationen kurz anzugeben.

### **3.2.P.4.3 Validierung der analytischen Verfahren**

Die Eignung der analytischen Verfahren ist kurz zu beschreiben. Vorliegende Daten zur Validierung (Akzeptanzgrenzen und Validierungsparameter) können in tabellarischer Form aufgeführt werden.

#### *Bei Gentherapeutika:*

Für Assays, die zur Detektion potentiell vorhandener replikations-kompetenter Viren eingesetzt werden, sind mindestens Daten zur Nachweis- und Bestimmungsgrenze vorzulegen.

### **3.2.P.4.4 Begründung der Spezifikationen**

Falls Hilfsstoffe verwendet werden, die nicht in einer Arzneibuchmonographie referenziert werden, sind in diesem Abschnitt die gewählten Spezifikationen zu begründen. Ggf. sind Zertifikate des Herstellers vorzulegen.

### **3.2.P.4.5 Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft**

Hier ist aufzulisten, welche entsprechenden Hilfsstoffe verwendet werden. Die Unbedenklichkeitsbewertung ist unter Punkt 3.1.A.2. zu machen.

### **3.2.P.4.6 Neuartige Hilfsstoffe**

Für neuartige Hilfsstoffe sind Angaben zum Herstellungsverfahren, zur Charakterisierung und Kontrolle sowie zur Produktsicherheit erforderlich. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoff und Produkt sind zu diskutieren.

### **3.2.P.5 Kontrolle des Arzneimittels**

#### **3.2.P.5.1 Spezifikation(en)**

Hier erfolgt die Angabe vorhandener Spezifikationen für das Arzneimittel, d.h. Freigabe- und Laufzeitspezifikationen unter Angabe von Prüfmethoden. Für 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.

#### **3.2.P.5.2 Analytische Verfahren**

Hier sind die analytischen Verfahren und die dabei bisher definierten Spezifikationen anzugeben.

#### **3.2.P.5.3 Validierung der analytischen Verfahren**

Hier ist die Eignung der verwendeten analytischen Verfahren kurz darzulegen. Die zum Beleg der Eignung des jeweiligen Prüfverfahrens vorgesehenen Akzeptanzkriterien und Validierungsparameter (z.B. Spezifität, Linearität Genauigkeit, Präzision, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen) sind in tabellarischer Form anzugeben.

#### **3.2.P.5.4 Chargenanalysen**

Hier können Angaben zu festgestellten Qualitätsmerkmalen oder Analysezertifikaten für Chargen gemacht werden, die repräsentativ für das Präparat sind. Entsprechende Daten zu Chargenbezeichnung, Chargengröße, Herstellungsstätte, Herstellungsdatum, Prüfmethoden, Akzeptanzkriterien und Untersuchungsergebnissen können in tabellarischer Form vorgelegt werden. Unterstützend können auch entsprechende Daten von Wirkstoffchargen, die mit einem abweichenden Herstellungsprozess hergestellt und ggf. in nicht-klinischen Studien und/oder am Menschen angewandt wurden, vorgelegt werden.

#### **3.2.P.5.5 Charakterisierung der Verunreinigungen**

Hier sind Verunreinigungen zu dokumentieren, sofern sie von den Angaben unter 3.2.S.3.2 abweichen.

#### **3.2.P.5.6 Begründung der Spezifikationen**

Hier soll eine kurze Begründung der gewählten Spezifikationen angegeben werden. Falls sich Spezifikationen während der Arzneimittelentwicklung geändert haben, ist dies kurz zu begründen.

### **3.2.P.6 Referenzstandards oder –materialien**

Sofern zutreffend, sind Angaben zum Referenzmaterial oder „In-House“ Standards zu machen. Bei „In-House“ Standards sind Angaben zur Herstellung, Charakterisierung und den analytischen Methoden zu machen.

### **3.2.P.7 Behältnis und Verschlussystem**

Das Behältnis und Verschlussystem für das Arzneimittel und, falls vorhanden, die Rekonstitutionslösung sind in diesem Abschnitt zu definieren. Sollten Materialien verwendet werden, welche nicht in der Ph.Eur. oder in einem Arzneibuch eines EU-Mitgliedstaates, der USP und der JP beschrieben sind, so ist eine Beschreibung inklusive entsprechender Spezifikationen vorzulegen.

### **3.2.P.8 Haltbarkeit**

Hier erfolgt die Darstellung der für die festgelegte Stabilität des Arzneimittels kritischen Parameter. Bereits vorliegende Ergebnisse, inklusive unterstützender Daten aus Entwicklungsstudien, können in tabellarischer Form vorgelegt werden. In begründeten Fällen kann von der Durchführung von Stabilitätsstudien abgesehen werden.

Die Verwendbarkeitsfrist kann extrapoliert werden, sofern genehmigungsbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden. Sollte von der Möglichkeit der Extrapolation Gebrauch gemacht werden, so ist zu bestätigen, dass genehmigungsbegleitende Stabilitätsstudien durchgeführt werden.

## **3.2.A Anlagen**

### **3.2.A.1 Räumlichkeiten und Ausstattung**

Es ist durch Vorlage entsprechender Erlaubnisse oder Zertifikate der zuständigen Überwachungsbehörde zu belegen, dass alle Einrichtungen eine gültige Erlaubnis zur befugten Herstellung und/oder Prüfung besitzen.

### **3.2.A.2 Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien**

#### *Kontrolle von Bakterien, Mykoplasmen, Pilzen und Parasiten*

Hier ist die Vermeidung und Kontrolle möglicher Verunreinigungen mit Bakterien, Mykoplasmen Pilzen und Parasiten zu belegen. Die relevanten Informationen können im Hauptteil in den jeweiligen Abschnitten oder hier zusammengefasst dargelegt werden, beispielsweise als mikrobiologisches Gesamtkonzept.

#### *TSE-Sicherheit*

Hier müssen alle Roh- und Ausgangsstoffe aus Tierarten mit TSE-Risiko oder entsprechende Substanzen, die bei der Produktion in Kontakt mit dem Arzneimittel kommen (einschließlich der Hilfsstoffe und Produktionshilfsstoffe) identifiziert und beschrieben werden. Für diese Substanzen muss die Übereinstimmung mit der gültigen EMA TSE-Leitlinie (EMA 410/01/rev. 3; Amtsblatt der Europäischen Union C73, 05.03.2011) belegt werden. Dies kann durch ein entsprechendes TSE-Zertifikat des *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)* unterstützt werden.

#### **Virussicherheit**

##### *Substanzen biologischen Ursprungs*

Hier sind 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 und Produktionshilfsstoffe), zu identifizieren und zu beschreiben. Weiterhin sind diese Substanzen im Hinblick auf eine mögliche Inaktivierung oder Entfernung von Viren während der Herstellung zu bewerten. Das mögliche Risiko des Eintrags von Viren durch diese Substanzen ist zu diskutieren.

##### *Testung der Spender und von Substanzen biologischen Ursprungs*

Bei Verwendung von Materialien aus humanem Blut oder anderen humanen Geweben, ist die sorgfältige Auswahl und Testung der Spender zu beschreiben (siehe Abschnitt 3.2.S.2.3). Bei Verwendung von Materialien aus tierischem Blut oder Geweben ist die Epidemiologie der geographischen Region, die Tierhaltung, die veterinärmedizinische Überwachung und die spezifische Testung der Tiere bzw. der Materialien zu beschreiben. Hierbei sind Kontaminationen durch das Ausgangsgewebe, sowie durch biologische Hilfsstoffe bei der Gewebekultur bzw. bei der Aufbewahrung von Geweben (z.B. Sera oder andere Mediumzusätze) zu beachten. 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 gemäß "Bovine Serum, 01/2008: 2262, 6. Ed. Ph. Eur.).

### *Untersuchung des Materials vor der Aufreinigung ("unprocessed bulk harvest")*

Falls zutreffend, können in Abhängigkeit von den Roh- und Ausgangsstoffen, den vorangegangenen Untersuchungen und möglichen Kontaminationen weitere Tests am Material vor der Aufreinigung erforderlich werden (z. B. Testung bei der Ernte von viralen Vektoren oder am Ende einer Zellkultur).

Eine Testung der gereinigten aktiven Substanz bzw. des Arzneimittels 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**

#### *Verfahren zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren*

Effektive Verfahren zur Reduktion (Inaktivierung oder Entfernung) von Viren stellen einen wesentlichen Aspekt der Sicherheit von ATMP gegenüber bekannten und unbekanntem Viren dar und sollten daher, wenn immer möglich, angewandt werden. Falls die Anwendung solcher Verfahren nicht möglich ist, sollten die Gründe hierfür dargelegt werden.

Die Kapazität der Produktionsschritte zur Reduktion von Viren sollte durch Modellversuche (Validierungsstudien) quantitativ bestimmt werden. Die Kriterien für solche Studien sind in der Europäischen Leitlinie CPMP/BWP/268/95 ausführlich dargelegt. Zur Bewertung der Virusreduktionsverfahren sind vollständige Studienberichte (einschließlich Rohdaten) gemäß Leitfaden CPMP/BWP/268/95 vorzulegen.

## **3.2.R Regionale Information**

### **3.2.R.1 Angaben zu Medizinprodukten**

Hier sind Angaben zur CE-Kennzeichnung sowie zur Eignung eingesetzter Medizinprodukte in Hinblick auf deren geplante Verwendung zu machen.

Die grundlegenden Anforderungen sind im jeweiligen Anhang I der Richtlinien 90/385/EWG (Aktive implantierbare Medizinprodukte) und 93/42/EWG (Sonstige Medizinprodukte) festgelegt.

## **3.3 Literatur und Referenzen**

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