

## 2 Zulassungsdossier – Common Technical Document (CTD)

Prof. Dr. Niels Eckstein

Bereits kurz nach ihrer Gründung erkannte das ICH (►Kap. 1.4.4) die Notwendigkeit, Zulassungsdossiers zwischen verschiedenen Ländern zu harmonisieren. Dies führte zu einem einheitlichen Format für Zulassungsanträge, dem *Common Technical Document* (CTD), das alle Aspekte der Zulassungsunterlagen (Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) in einem einheitlichen Format zusammenfasst. Ein Vorteil dieses CTD für die Pharmaindustrie ist, dass aufwendiges Umformatieren für einzelne Länder entfällt. 2003 wurde die Einreichung von Zulassungsdossiers im Format des CTD in der EU und Japan verpflichtend und in den USA dringend empfohlen (*strictly recommended*) von der FDA.

### 2.1 Module des CTD

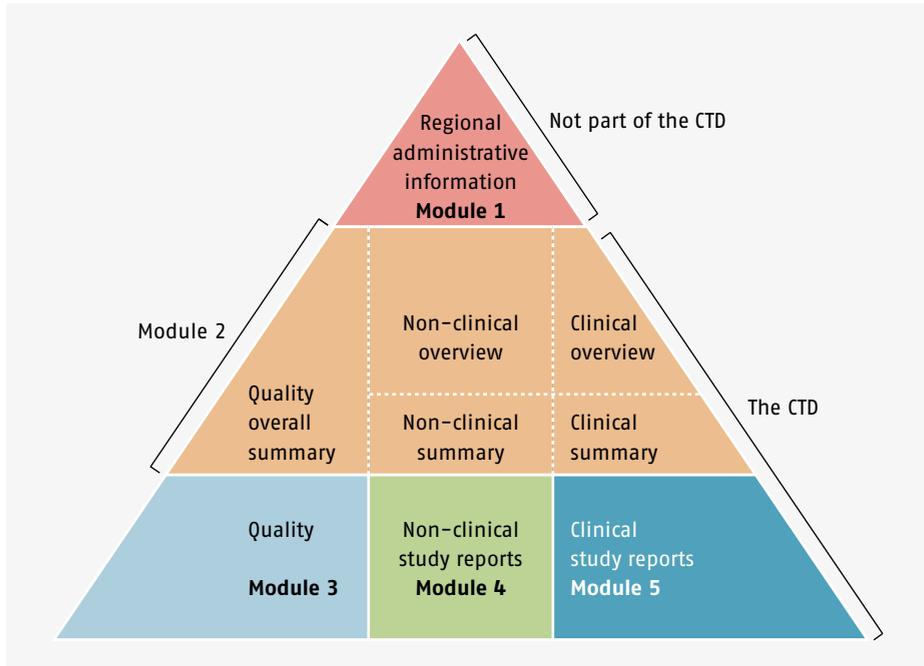
■ **MERKE** Ein *Common Technical Document* (CTD) ist in fünf Module (M1 bis M5) unterteilt.

Das Modul **M1** enthält regional und administrativ wichtige Informationen sowie Informationen über die Anwendung des Medikaments. Beispielsweise sind die informativen Texte (Beipackzettel und Fachinformation), die Beschriftung der äußeren Verpackung und des Primärpackmittels (*Labelling*) und Ähnliches Bestandteil des Moduls m1. Es ist somit von Land zu Land unterschiedlich, daher sind im Modul m1 alle regional bedeutsamen Bestandteile des Dossiers untergebracht. Folgerichtig ist das regionale Modul 1 streng genommen kein Bestandteil des (international harmonisierten) CTD.

Das Modul **M2** enthält für die drei fachlich wichtigen Teile Qualität, Präklinik und Klinik einen Überblick und eine Zusammenfassung, *Overview* und *Summary* (◉Abb. 2.1). Diese drei Teile werden in den folgenden drei Modulen dann ausführlich behandelt. Zudem enthält das Modul 2 eine generelle Einführung zu dem betreffenden Arzneistoff. Hier werden Pharmakologie, Wirkungsmechanismus und die beantragten Indikationsgebiete in Kurzform dargestellt. Basierend auf dieser Einführung in Modul 2 beschäftigen sich die Module:

- **M3** mit der pharmazeutischen Qualität (*Quality*),
- **M4** mit den präklinischen Studien (*Non-clinical study reports*),
- **M5** mit den klinischen Studien (*Clinical study reports*).

Diese fachliche Dreiteilung spiegelt den organisatorischen Aufbau der (nationalen) Zulassungsbehörden wider. Die Fachgebiete des BfArM sind nach Indikationen klassifiziert und nach ATC-Code geordnet (z. B. Onkologie, Gastroenterologie etc.). Der *Anatomic-Therapeutic-Chemical Code* (ATC-Code) wurde ursprünglich von der *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHMA) herausgegeben und in den 1990er Jahren von der WHO übernommen. Der ATC-Code ist ein Klassifikationssystem für Arz-



● **Abb. 2.1** Das CTD-Dreieck, wie es auf der Homepage des ICH abgebildet ist

neimittel. Die deutsche Ausgabe des ATC-Codes wird vom WiDO (Wissenschaftliches Institut des AOK-Bundesverbandes, Berlin) erstellt und kontinuierlich optimiert, vom DIMDI (Köln) behördlich geprüft, freigegeben und auf der Homepage des DIMDI publiziert. Das DIMDI gibt die amtliche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, *Defined Daily Doses*) heraus. ([www.dimdi.de/static/de/index.html](http://www.dimdi.de/static/de/index.html)). Innerhalb der Fachgebiete sind die wissenschaftlichen Experten in den Zulassungsbehörden jeweils einem der drei Module zugeordnet, es gibt Assessoren für:

1. Pharmazeutische Qualität (M3),
2. Präklinische Untersuchungen (M4),
3. Klinische Studien (M5).

● Abb. 2.1 spiegelt die Intention des ICH wider, die bei der Erarbeitung des CTD-Konzepts zugrunde lag.

## 2.2 Modul 1 des CTD

Streng genommen gehört das Modul 1 nicht zum CTD. Da es die informativen Texte (Fachinformation, FI; Gebrauchsinformation, GI) enthält, ist es allein schon sprachlich von Land zu Land unterschiedlich. Hier unterscheiden sich also beispielsweise ein deutsches und ein schwedisches Zulassungsdossier. Die Bestandteile der Module M2–M5 sind in englischer Sprache verfasst, sodass sie sich nicht von Land zu Land unterscheiden. (Eine Ausnahme bildet Japan: Dort wird auch Modul M2 ins Japanische übersetzt. Darü-

▣ **Tab. 2.1** Inhalt des Moduls 1 des Common Technical Documents für Deutschland

Nr.	Artikel
1.1	Inhaltsverzeichnis ( <i>Table of Contents</i> ) des Dossiers (m1–m5)
1.2	Antragsformular ( <i>Application Form</i> )
1.3	Produktinformation: Fachinformation (SmPC), Gebrauchsinformation (PIL), Informationen zur Verpackung ( <i>Labelling</i> )
1.4	Informationen zu den Experten für Qualität, präklinische und klinische Studien
1.5	Spezifische Anforderungen für verschiedene Antragsarten
1.6	<i>Environmental Risk Assessment</i> (dieser ERA wird vom Umweltbundesamt (UBA) geprüft)
1.7	<i>Orphan-Drug</i> -Status (► Kap. 1.5.1)
1.8	Pharmakovigilanz (► Kap. 1.3.7)
1.9	Außerhalb der EU durchgeführte klinische Studien

ber hinaus verlangt die dortige Behörde auch im Modul M3 zusätzliche Dokumente, sogenannte *Batch Records*.) Ansonsten herrscht jedoch Einheitlichkeit: der pharmazeutische Unternehmer muss garantieren, dass dem RMS und jedem CMS (bzw. Rapporteur und OMS) im Rahmen eines europäischen Verfahrens (DCP, CP) das gleiche Dossier, also das CTD (im engeren Sinn M2–M5), eingereicht wurde. In den dezentralen Verfahren (DCP, MRP) spricht man von *Reference Member State* (RMS) und *Concerned Member State* (CMS), während man in zentralen Verfahren von Rapporteur/Co-Rapporteur und OMS (*Other Member State*) spricht. Die Funktionen sind allerdings gleich: Der RMS hat wie der Rapporteur/Co-Rapporteur die federführende Funktion und erstellt den *Assessment Report*, während die CMS bzw. OMS nur kommentieren (► Kap. 1.3, Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren und ► Kap. 6.3, Arten der Zulassung). Der Inhalt des Moduls 1 enthält aber noch weitere regional unterschiedliche Bestandteile (▣ Tab. 2.1).

### 2.2.1 Inhaltsverzeichnis

Das Inhaltsverzeichnis ist wichtig für den Assessor, also den wissenschaftlichen Bearbeiter der zuständigen Bundesoberbehörde (BOB). Ein adressatenorientiertes CTD, das in elektronischer Form eingereicht wurde (eCTD), sollte funktionierende Hyperlinks im Inhaltsverzeichnis und im Text enthalten, da eine Bearbeitung so mit geringerem zeitlichem Aufwand verbunden ist.

### 2.2.2 Antragsformular

An dieser Stelle ist es wichtig, auf die allgemeine Verwendbarkeit des CTD-Formats einzugehen. Eine Antragseinreichung im CTD-Format ist anwendbar für alle in der EU gebräuchlichen Verfahren: zentrale Verfahren, dezentrale Verfahren, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, nationale Verfahren. Das CTD-Format ist zudem anwendbar für alle Produktarten, also beispielsweise innovative Substanzen mit neuer Strukturformel (*New Chemical Entities*, NCE), Impfstoffe, *biotechnologisch* hergestellte Arznei-

stoffe (*Biologicals*), Phytopharmaka etc. Das CTD-Format ist anwendbar für alle Bereiche des OTC- und des ethischen Arzneimittelmarkts (Rx). Aber auch aus regulatorischer Sicht hat das CTD-Format eine universelle Anwendbarkeit: Alle Arten von Anträgen an die regulatorischen Zulassungsbehörden sind im CTD-Format möglich wie *Full Applications*, *New Applications*, *Abrided Applications*, *Bibliographic Applications*, *Generic Applications*, *Line Extensions*, *Variations* etc. (► Kap. 1.3).

### 2.2.3 Produktbeschriftung, Fachinformation und Gebrauchsinformation

#### Informative Texte, Produktbeschriftung und User Testing

Die informativen Texte zu einem Arzneimittel bestehen aus der Fachinformation und der Gebrauchsinformation. Beide werden vom pharmazeutischen Unternehmer erstellt, dann behördlich geprüft und genehmigt. Sie sind wichtige Bestandteile der Zulassung. Bei bereits in den Markt eingeführten Arzneimitteln, die sich an einem Referenzprodukt orientieren (CP-, DCP- und MRP-Verfahren), gibt die EMA die Orientierung an den informativen Texten des Referenzarzneimittels vor. Auch die Produktbeschriftung der Primärverpackung sowie der äußeren Umhüllung, das sogenannte *Labelling*, wird im Rahmen der Zulassung geprüft und darf hiernach im Wortlaut nicht mehr verändert werden, ohne die Behörde zu informieren.

#### Fachinformation

Für die Fachinformation von Arzneimitteln sind viele Synonyme und Abkürzungen im Umlauf: *Summary of Product Characteristics* (SPC), SmPC, Fachinformation, Fachinfo, FI etc. Nach § 11a AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet „[...] Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten und Apothekern [...] für Fertigarzneimittel [...] auf Anforderung eine Fachinformation zur Verfügung zu stellen“. Das BfArM stellt von einigen Arzneimitteln Mustertexte für Fach- und Gebrauchsinformationen auf seiner Homepage zur Verfügung. Diese sollen mittelfristig durch Referenztexte für definierte Wirkstoffe ersetzt werden. Die Referenztexte sind angelehnt an aktuelle Fach- und Gebrauchsinformationen, die europäische Zulassungs- oder Harmonisierungsverfahren durchlaufen haben. Viele Fach- und Gebrauchsinformationen sind zudem im Internet unter PharmnetBund verfügbar ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)).

- **MERKE** Eine Liste der verfügbaren Mustertexte findet sich auf der Homepage des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)).

#### Beipackzettel

Auch für den Beipackzettel sind diverse Synonyme im Umlauf: Packungsbeilage, Gebrauchsinformation, Patienteninformation, Waschzettel, *Package Leaflet* (PL), *Package Information Leaflet* (PIL) etc. Der Beipackzettel wird in enger Abstimmung mit der Fachinformation verfasst und zugelassen. Er muss nach § 11 AMG allgemein verständlich und in der Amtssprache des jeweiligen Mitgliedlandes verfasst sein. Zudem gilt nach § 22 AMG: „Der zuständigen Bundesoberbehörde sind [...] außerdem die Ergebnisse von Bewertungen der Packungsbeilage vorzulegen, die in Zusammenarbeit mit Patientenzielgruppen durchgeführt wurden.“ Dies bedeutet, dass Beipackzettel vor der Vermarktung von Patienten mit der entsprechenden Indikation (wenn möglich und nötig) geprüft wer-

den. Diesen Prozess nennt man *User Test* (oder *Usability Test*, *Readability Testing*); der *User Test* entfällt, wenn der Beipackzettel auf einem Mustertext basiert. Der Beipackzettel wird vor der Zulassung durch die zuständige Oberbehörde (BfArM, PEI) geprüft und nach der Zulassung auf Aktualität überprüft, wenn Änderungen der Fachinformation vorgenommen werden (z. B. im Rahmen von *Variations* oder *Renewals*). Aus Änderungen in der Fachinformation resultierende Änderungen des Beipackzettels und der Produktbeschriftung werden den Herstellern durch die nationalen Behörden der EU-Länder angeordnet bzw. genehmigt.

#### 2.2.4 Expert's Statement and Signature

Hieraus kann der Assessor erkennen, wer der Experte ist, der den jeweiligen Teilbereich des *Overview* (Qualität, Präklinik, Klinik) verfasst hat. Auch ist erkenntlich, in welchem Verhältnis er zum beantragenden Unternehmen steht, also ob er extern beauftragt oder Angestellter der Firma ist, die den Antrag einreicht. Zudem finden sich der fachlich-wissenschaftliche Lebenslauf und die berufliche Erfahrung darin, aus der er die Expertise bezieht.

#### 2.2.5 Specific Requirements for Different Types of Applications

Dieses Kapitel richtet sich nach der *Application Form* unter Punkt 1.2 (z. B. generischer Antrag, Hybridantrag, Neuantrag etc.).

#### 2.2.6 Environmental Risk Assessment

Bestandteil des Zulassungsdossiers ist zusätzlich zu Qualität, Präklinik und Klinik auch ein *Environmental Risk Assessment* (ERA). Der pharmazeutische Unternehmer soll hierin Stellung zu eventuellen Umweltrisiken nehmen, die mit dem Arzneimittel verbunden sein können. In diesem Zusammenhang sind beispielsweise hormonhaltige Arzneimittel problematisch, die bei nicht sachgemäßer Entsorgung in Gewässer gelangen können. Auch besonders toxische Arzneimittel wie Zytostatika können Umweltschäden anrichten. Der pharmazeutische Unternehmer soll hier entweder im ERA beschreiben, welche Vorkehrungen getroffen werden, um Umweltrisiken zu vermeiden, oder eine Verzichtsbegründung vorlegen. Bei generischen Anträgen wird oftmals auf den ERA verzichtet und in der Verzichtsbegründung dargelegt, dass auch diesbezüglich auf die Daten des Originators (Originalpräparat) verwiesen wird: Ein Generikum muss per Definition austauschbar mit dem Originator sein, insofern entsteht keine zusätzliche Belastung der Umwelt bei Austausch des Originators gegen das Generikum. Der ERA wird allerdings nicht von BfArM oder PEI geprüft, sondern vom Umweltbundesamt (UBA).

#### 2.2.7 Information related to Pharmacovigilance

Dieses Kapitel bezieht sich auf die Gefahrenabwehr während des Lebenszyklus von Arzneimitteln nach der Zulassung (► Kap. 8, Lebenszyklus eines Arzneimittels nach der Markteinführung).

## 2.3 Modul 2 des CTD

Das Modul 2 des CTD enthält die *Quality overall Summary*, den *Preclinical Overview* und die *Preclinical Summary* sowie den *Clinical Overview* und die *Clinical Summary*. Was verbirgt sich hinter diesen Begriffen? Dies soll am Beispiel des *Clinical Overview* und der *Clinical Summary* erklärt werden. Hierfür sind drei Abschnitte wichtig: Unter 2.5 des CTD findet man den *Clinical Overview*, unter 2.7 findet man die *Clinical Summary* und im Modul M5 findet man den/die *Clinical Study Reports (Preclinical: 2.4 Overview, 2.6 Summary, M4 Reports)*.

### 2.3.1 Overview

Der *Overview* gibt einen ersten Kurzüberblick über die klinischen Untersuchungen, die für das vorliegende Dossier durchgeführt worden sind. Er ist üblicherweise nicht viel länger als 30–50 Seiten. Zu folgenden Unterpunkten müssen Angaben im *Overview* vorhanden sein (▣ Tab. 2.2).

Hierbei ist es wichtig zu betonen, dass alle im CTD-Format so vorgegebenen Überschriften ausgefüllt werden müssen. Wenn keine sinnvollen Angaben möglich oder nötig sind, ist der entsprechende Unterpunkt mit N/A für *not applicable* auszufüllen.

### 2.3.2 Clinical Summary

Die *Clinical Summary* umfasst meistens zwischen 50 und 400 Seiten. Die große Schwankungsbreite beruht darauf, dass das Format des CTD für alle Applikationen angewendet werden kann, also sowohl für Anträge mit neuen Substanzen als auch für Anträge generischer Zulassungen. Bei einer generischen Zulassung gibt es aber oft nur eine pivotale Studie, nämlich die Bioequivalenzstudie des Generikums mit dem Originalanbieter. Somit kann in diesem Fall die *Summary* auch recht kurz sein.

▣ Tab. 2.2 Angaben im Overview

Nr.	Unterpunkt
	<i>Table of Contents</i>
	<i>List of Abbreviations and Definitions</i>
2.5.1	<i>Product Development Rationale</i> (In anderen Worten könnte man auch sagen: An dieser Stelle sollte begründet werden, warum dieses Produkt eine Marktzulassung erhalten sollte.)
2.5.2	<i>Overview of Biopharmaceutics</i>
2.5.3	<i>Overview of Clinical Pharmacology</i>
2.5.4	<i>Overview of Efficacy</i>
2.5.5	<i>Overview of Safety</i>
2.5.6	<i>Benefit-Risk Discussion</i>
2.5.7	<i>Literature References</i> (im <i>Vancouver style</i> )

### Angaben in der Clinical Summary

- *Biopharmaceutics and Analytical Methods*,
- *Clinical Pharmacology*,
- *Clinical Efficacy*,
- *Clinical Safety*,
- *References*,
- *Study Synopsis*.

*Overview* und *Summary* sind von großer Bedeutung für beide Seiten, sowohl für den Antragsteller als auch für die Behörde. Aus Sicht des Antragstellers ist der *Overview* der Eingang in das Dossier. Hier kann nach den Prinzipien eines guten *Medical Writing* nach den KISS-Prinzipien (KISS = *keep it short and simple*) eine Begründung gegeben werden, warum das Produkt eine Marktzulassung erhalten sollte. Für den Assessor gibt der *Overview* im Idealfall einen prägnanten und fundierten Einstieg in die Thematik dieses spezifischen Produkts. Tiefer in die Materie führt dann in einem zweiten Schritt die *Summary*. Hierin sind schon entscheidende Weichen des weiteren Verfahrens absehbar, etwa eine gute Übersicht über Sicherheit, Wirksamkeit etc. Aber auch die Studiensynopse und andere kurze, aber aussagekräftige Dokumente sind hier zu finden und vermitteln dem Bearbeiter eine gute Übersicht. In der Praxis ist es sicherlich wünschenswert, dass etwa für den klinischen Assessor die Teile 2.5 (*Clinical Overview*), 2.7 (*Clinical Summary*) und 5 (das klinische Modul des CTD) durch Hyperlinks miteinander verbunden sind. Dies beschleunigt den Prüfungsvorgang, indem langwieriges (elektronisches) „Herumblättern“ vermieden wird. Somit kommt eine gründliche Vorbereitung des CTD (eCTD) beiden Seiten zugute.

## 3 Pharmazeutische Qualität – Modul 3 des CTD

Prof. Dr. Niels Eckstein

Modul 3 beschäftigt sich mit der Dokumentation der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels.

### 3.1 Aufbau des Moduls 3

---

Da der Aufbau des Moduls 3 etwas divergiert im Vergleich zu den Modulen 4 und 5, soll er hier gesondert betrachtet werden. Modul 3 stellt ausführlich die chemisch-pharmazeutischen (und ggf. biologischen) Daten zum Arzneistoff (*Drug Substance*) und zum Arzneimittel (*Drug Product*) dar. Der *Body of Data* setzt sich zusammen aus A: Appendices/Anhänge, S: Daten zum Stoff, P: Daten zum Produkt und R: regionalen Informationen.

A beschreibt die Prozessanlagen und speziellen Ausrüstungen, die Sicherheitsbeurteilung von Zusatzstoffen, die verschiedenen SOPs (*Standard Operation Procedures*) und ggf. neuartige Hilfsstoffe. Der Teil „Prozessanlagen und Ausrüstungen“ beinhaltet Informationen über den Hersteller (Name, Adresse etc.) sowie Angaben zu den Räumlichkeiten und der Ausstattung. Auf den Punkt A wird hier nicht näher eingegangen.

#### 3.1.1 Rubrik S: Wirkstoff

**Sektion S1:** In der Sektion S1 finden sich zunächst allgemeine Angaben wie die systematische und INN-Nomenklatur des Wirkstoffs, die Strukturformel und allgemeine physikochemische Eigenschaften wie pH-Wert, pKa- und pKb-Wert, Schmelzpunkt, Löslichkeit, Kristallisationsform und Ähnliches.

**Sektion S2:** In Sektion S2 wird der Hersteller des Wirkstoffs benannt (oder die Hersteller, wenn mehrere an der Synthese beteiligt sind). Zudem wird in diesem Abschnitt das Syntheseverfahren dargestellt, meist als Fließschema (*Flowchart*). Hierzu werden Angaben gemacht zu Ausgangsstoffen, (Rest)Lösemittel, Reagenzien und In-Prozess-Kontrollen (IPK). Diese Angaben ermöglichen eine Abschätzung, welche Verunreinigungen bei einem gegebenen Syntheseweg vorliegen können.

**Sektion S3:** Der Abschnitt S3 befasst sich mit der Charakterisierung des Wirkstoffs. Hier sind die Daten aus der Strukturaufklärung zu finden: NMR, Massenspektroskopie, UV-Spektren, IR-Spektren, stereochemische Untersuchungen etc. Zudem finden sich hier Angaben zu Verunreinigungen und (Rest)Lösemittel aus der Synthese sowie zu möglichen Zersetzungsprodukten.