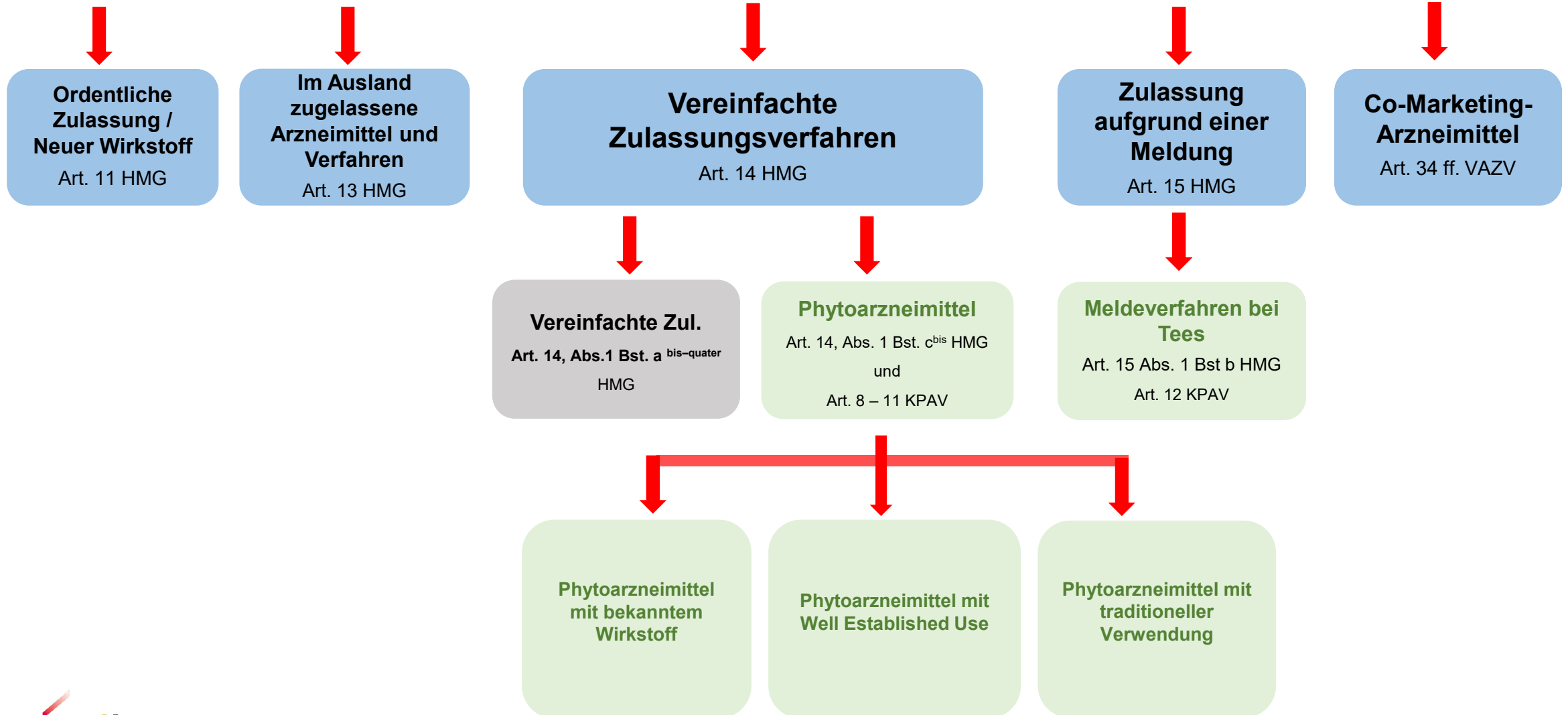


Vereinfachte Zulassungsverfahren von Phytoarzneimitteln nach Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} HMG und a^{bis-quater} HMG

Anne-Isabelle Reich, Regulatory Manager
Tobias Schlechtinger, Regulatory Manager

Zulassungsverfahren für Phytoarzneimittel (Humanarzneimittel)



Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

- Phytoarzneimittel, welche mit einem bereits in der **Schweiz** zugelassenen Arzneimittel vergleichbar sind, können nach **Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} HMG** und Art. 8-11 KPAV vereinfacht zugelassen werden.

- **Voraussetzung:** Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem Schweizer Vergleichsarzneimittel

*Hinweis: Arzneimittel, die zwar im Ausland bereits zugelassen, für die in der Schweiz aber bisher keine Zulassung erteilt ist, gelten in der Schweiz **nicht als «bekannte Wirkstoffe»***

Muss NICHT 10 Jahre in der Schweiz zugelassen sein wie bei Phytoarzneimitteln mit «Well established Use» (cave: Unterlagenschutz)

- **Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff sind keine Generika!**

Hinweis: Die Wegleitung «Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff HMG4» sowie Art. 12 HMG bzw. 14 Abs.1 Bst. a HMG mit Art. 12 ff VAZV findet aufgrund der Besonderheit pflanzlicher Arzneimittel als komplexe Vielstoffgemische KEINE Anwendung auf Phytoarzneimittel.

Die spezifischen Anforderungen für pflanzliche Arzneimittel sind in der «Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel HMG4» in Kapitel 7.1.1. beschrieben.

Phytoarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Anforderungen → **Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel HMG4, Kapitel 7.1.1 ff :**

- vollständige Dokumentation zur Qualität
- vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie
 - inkl. Aspekte der Mutagenität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität (Kap. 7.3.2) → **AMES TEST**
- Vollständige klinische Dokumentation - meist in Form bibliographischer Daten/ergänzend Monographien –
 - Nachweis der therapeutischen bzw. pharmazeutischen Äquivalenz mit CH-Vergleichsarzneimittel
 - Für die bekannten Aspekte kann auf das zugelassene Vergleichspräparat abgestützt werden
 - Für neue, in der Schweiz bisher nicht zugelassene Aspekte: Nachweis gemäss einem «ordentlichen Zulassungsverfahren nach Art 11 HMG» (meist eigene klinischen und präklinischen Studien; selten bibliographischer Nachweis)
 - Literatur-search darf nicht älter als 12 Monate sein
 - Ein Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4) ist Pflicht (PSUR Daten, Exposure to patient population)
Das Clinical Safety Summary muss Daten zur Sicherheit aus den klinischen Studien vorstellen und/oder Verträglichkeitsdaten aus der Postmarketing-Erfahrung beinhalten (PSUR)

Phytoarzneimittel mit Well Established Use

- **Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} HMG** zusammen mit Art. 8-11 KPAV beschreibt die Möglichkeit einer vereinfachten Zulassung anhand bibliographischer Dokumentation für Phytoarzneimitteln mit «Well Established Use»

- **Voraussetzung:** der pflanzliche Wirkstoff muss seit mind. 10 Jahren in der EU/EFTA in einem Arzneimittel in der beantragten Indikation und Anwendung «zugelassen» sein.

Hinweis: Da sich die Definition der 10 Jahre auf den pflanzlichen Wirkstoff bezieht, sind Weiterentwicklungen z.B. der Darreichungsform oder der Dosierung usw. möglich, wenn Literaturdaten dazu vorhanden sind.

- Eine **ausreichende bibliographische Dokumentation** muss vorhanden sein:

Der Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels bei der angemeldeten Indikation ist bei einem Phytoarzneimittel mit «Well Established Use» **mindestens durch eine kontrollierte klinische (Literatur-)Studie** von guter Qualität zu belegen.

Hinweis: Indikationsformulierung, Dosierung, Interaktionen usw. richten sich nach der eingereichten Literaturdokumentation bzw. den anerkannten Monographien zum pflanzlichen Wirkstoff

Phytoarzneimittel mit Well Established Use

Anforderungen → **Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel HMV4, Kapitel 7.1.2 ff :**

- vollständige Dokumentation zur Qualität
- vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie
 - inkl. Aspekte der Mutagenität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität (Kap. 7.3.2) → **AMES TEST**
- Vollständige klinische Dokumentation - meist in Form von bibliographischer Dokumentation -
 - Nachweis, dass der pflanzliche Wirkstoff in der beantragten Indikation und Anwendung seit mindestens 10 Jahren in EU/EFTA in einem Arzneimittel medizinisch verwendet wird.
 - Dabei kann sich der Beleg der Wirksamkeit und/oder Sicherheit ergänzend auf anerkannte Monographien (HMPC, ESCOP, WHO, usw.) beziehen.
 - Literatur-search darf nicht älter als 12 Monate sein
 - Ein Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4) ist Pflicht (PSUR Daten, Exposure to patient population)

Das Clinical Safety Summary muss Daten zur Sicherheit aus den klinischen Studien vorstellen und/oder Verträglichkeitsdaten aus der Postmarketing-Erfahrung beinhalten (PSUR)

Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung

- **Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} HMG** zusammen mit Art. 8-11 KPAV beschreibt die Möglichkeit einer vereinfachten bibliographischen Dokumentation zur Plausibilisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Phytoarzneimitteln mit traditioneller Verwendung.
- **Voraussetzung:** Das angemeldete Phytoarzneimittel oder ein mit diesem vergleichbares Arzneimittel (Vergleichspräparat) muss seit mindestens 30 Jahren medizinisch verwendet werden, davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land. (**Wahrung «Arzneimittelschatz»**)
Hinweis: Die Betonung bei der traditionellen Verwendung liegt auf dem konkreten pflanzlichen Vergleichsarzneimittel und nicht, wie beim WEU, auf dem pflanzlichen Wirkstoff. Weiterentwicklungen oder grössere Änderungen dürfen innerhalb der 30 Jahre beim Vergleichsarzneimittel nicht erfolgt sein (z.B.: Wirkstoffzusammensetzung, Abgabekategorie, Änderungen der Indikation, relevante Änderung der Darreichungsform)
- Es sind **keine relevanten Sicherheitssignale / Risiken** innerhalb der 30 Jahre med. Verwendung dokumentiert (siehe WL Zulassung Phytoarzneimittel HMV4)
- Das Verfahren ist nur für **nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel** möglich
Somit ist dieses Verfahren für Arzneimittel zur Injektion oder Liste B-Arzneimittel grundsätzlich nicht anwendbar
- **Indikationswortlaut:** muss die traditionelle Anwendung beinhalten und laienverständlich sein.
Zitat: «Die Anwendung dieses Arzneimittels im genannten Anwendungsgebiet beruht ausschliesslich auf der traditionellen Verwendung»

Phytoarzneimittel mit traditioneller Verwendung

Anforderungen → **Wegleitung Zulassung Phytoarzneimittel HMV4, Kapitel 7.1.3 ff :**

- vollständige Dokumentation zur Qualität
- vollständige Dokumentation zur Toxikologie und Pharmakologie
 - inkl. Aspekte der Mutagenität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität (Kap. 7.3.2) → **AMES TEST**
- Vollständige klinische Dokumentation - meist in Form von bibliographischen Daten/ergänzend Monographien –
 - Anstelle des Beleges der Wirksamkeit über die Vorlage klinischen Studien, tritt der Plausibilitätsbeleg der 30-jährigen medizinischen Verwendung eines konkreten (Vergleichs)Arzneimittels in den Vordergrund.
 - Daher ist die Nennung eines konkreten Vergleichsarzneimittels und der Nachweis/die Diskussion (SmPC, rote Liste (D), Verkaufsstatistik, ausl. Zul. Beschied usw.), dass es seit mindestens 30 Jahren in der beantragten Indikation/Dosierung medizinisch verwendet wird (bzw. «registriert/»zugelassen» war), davon mindestens 15 Jahre in einem EU- / EFTA- Land, obligatorisch.
 - Es kann auf anerkannte Monographien mit konkreten Angaben zur traditionellen Verwendung (HMPC, ESCOP, WHO, usw.) verwiesen werden.
 - Verträglichkeit und Sicherheit auf Basis von Postmarketing-Erfahrungen des Vergleichspräparates (inkl. Verkaufszahlen bez. Anzahl der exponierten Patienten) im Clinical Safety Summary (Modul 2.7.4)

Welches Verfahren von Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis} HMG ist geeignet?

Es hängt von der Bekanntheit des pflanzlichen Wirkstoffes, der Darreichungsform und Indikation ab !

- Pflanzl. Wirkstoff in einem vergleichbaren Arzneimittel in der **Schweiz** zugelassen mit gleicher Indikation
→ **Phytoarzneimittel mit «bekanntem Wirkstoff»**
- Pflanzl. Wirkstoff ist in EU/EFTA seit >10 Jahren zugelassen (in der Schweiz bekannter oder neuer Wirkstoff)
→ **Phytoarzneimittel mit «Well Established Use»**
- Pflanzl. Arzneimittel seit >30 Jahren medizinisch verwendet, davon seit >15 Jahren in EU/EFTA (in der Schweiz bekannter oder neuer Wirkstoff)
→ **Phytoarzneimittel mit «traditioneller Verwendung»**
- Neuer pflanzl. Wirkstoff (inkl. nicht vergleichbare Extrakte), oder neue Indikation für bekannten Wirkstoff, oder nicht vergleichbare Darreichungsform u.a.
→ **ordentliche Neuzulassung** (resp. Dokumentation der neuen Aspekte analog ordentlicher Neuzulassung) → keine phytospezifischen Vereinfachungen

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} HMG

- Die Anwendung des Verfahrens ist **neu seit 1.1.2019** in Art. 14a Bst. a HMG präzisiert, sowie Art. 17a und 17b VAZV
- **Voraussetzung:** Bezugnahme auf einem konkreten ausländischen Vergleichsarzneimittel, dessen Wirkstoff seit mindestens 10 Jahren in einem Land der EU / EFTA zugelassen ist **und** hinsichtlich Indikation, Dosierung und Applikationsart vergleichbar ist.
- **Kein spezifische Phyto-Verfahren**, steht allen Arzneimittelkategorien prinzipiell offen
- Die Wirksamkeit und Sicherheit wird von Swissmedic nur **summarisch geprüft**
- Die **Zulassungsgebühr** ist reduziert (70%)

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} HMG

Anforderungen → **Wegleitung Zulassung nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-quater} HMG, Kapitel 6 ff :**

- vollständige Dokumentation zur Qualität → **Swissmedic prüft vollständig.**
- **Vollständige bibliografische Dokumentation** über die pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen - inkl. der entsprechenden Expertenberichte analog vereinfachte Zulassung nach 14 c^{bis} → **Swissmedic prüft nur summarisch.**
- Beleg der EU/EFTA Zulassung, z.B. **ausländischer Zulassungsbescheid.**
- Übernahme der Arzneimittelinformationstexte des konkret benannten ausländischen Vergleichsarzneimittels ist zwingend.
- Swissmedic behält sich sicherheitsrelevante Anpassungen in der Arzneimittelinformation vor.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ARZNEIMITTELBEZEICHNUNG X wurden von Swissmedic nur summarisch geprüft. Die Zulassung von ARZNEIMITTELBEZEICHNUNG X stützt sich auf ARZNEIMITTELBEZEICHNUNG Y mit Stand der Information vom MONAT JJJJ, welches denselben/dieselben Wirkstoff(e) enthält und in LAND Z zugelassen ist.

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} HMG

- Während der gesamten Dauer der Zulassung müssen sämtliche international erfassten Sicherheitssignale zum benannten ausländischen Vergleichsarzneimittel unaufgefordert und zeitnah vorgelegt werden können (Art. 14a Abs. 2 Bst. a HMG). **Fazit: nur für international tätige Firmen möglich.**

Änderungsgesuche

- Indikation, Dosierung, Warnhinweise, Nebenwirkungen, Abgabekategorie usw. können NICHT unabhängig für die Schweiz adaptiert werden → **Sackgasse**
- Änderungen der Schweizer Arzneimittelinformation, welche sich auf eine Anpassung der Arzneimittelinformation des ausländischen Vergleichsarzneimittels stützen sind mittels A.100 Typ IB Änderung (NICHT: C.I.x), ähnlich eines Co-Marketings, zu ersuchen.
- **Erlöschen/Verzicht der ausländischer Zulassung**
Sind zu melden und können auch in der Schweiz zum Erlöschen der Zulassung führen

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{ter} HMG

- Die Anwendung ist in Art. 14a Bst. b HMG präzisiert, sowie Art. 17c VAZV
- *Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, seit 30 Jahren medizinisch verwendet (davon 15 Jahre in EU/EFTA)*
- **Siehe Wegleitung Zulassung nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-quater} HMG HMV4, Kapitel 7 ff**
→ Sicherheit und Wirksamkeit wird NICHT geprüft

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{quater} HMG

- Die Anwendung ist in Art. 14a Bst. c HMG präzisiert, sowie Art. 17d VAZV
- *Arzneimittel seit 15 Jahren in einem Kanton zugelassen*
- **Siehe Wegleitung Zulassung nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-quater} HMG HMV4, Kapitel 8 ff**
→ Sicherheit und Wirksamkeit wird NICHT geprüft

Stand Gesuche: Bisher noch keine Zulassung nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-quater} für Phytoarzneimittel erteilt.

Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} HMG für Phytoarzneimittel ?

- Für pflanzliche Arzneimitteln besteht schon **seit vielen** Jahren eine vereinfachte Zulassungsmöglichkeit (→ Art. 14 Abs. 1 Bst. c^{bis}) → Für Phytos ist «a^{bis}» keine Neuerung/kein Vorteil zu «c^{bis}»
- Vereinfachte Zulassungsverfahren gemäss dem relativ neuen Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis-quater} HMG sind **NICHT Phyto-spezifisch** (z.B. auch für chemisch-synthetische AM)
- Gestützt auf Art. 14a Abs. 2 Bst. a HMG ist für nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a^{bis} HMG zugelassene Arzneimittel die Zulassungsinhaberin verpflichtet, während der **gesamten** Dauer der **Zulassung/lifecycle** ihres Präparats sämtliche international erfassten Sicherheitssignale vorzulegen. → Dieses vereinfachte Zulassungsverfahren steht damit faktisch **nur international tätigen Firmen zu** (Abhängigkeit zum Ausland/Mutterhaus?)
- **Abhängigkeit der Arzneimittelinformation:** Indikation, Dosierung, Warnhinweise, Nebenwirkungen, Abgabekategorie usw. können NICHT Schweiz-spezifisch adaptiert werden. Die **WÖRTLICHE** Übernahme der Europäischen Texte ist zwingend (Ausnahme: sicherheitsrelevante Anpassungen durch Swissmedic).
- Alle EU-Änderungen müssen in der Schweiz nachvollzogen werden → **EU-Abhängigkeit**
- Problem: aktuelle Stand des Wissens wird dadurch nicht immer gewährt