

## **Wegleitung**

### **Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz**

**Identifikationsnummer:** ZL101\_00\_005

**Version:** 1.3

**Gültig ab Datum:** 01.05.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Wegleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen</b> .....	<b>4</b>
1.1 Begriffsbestimmungen .....	4
1.1.1 Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz .....	4
1.1.2 Fixe Arzneimittelkombinationen .....	4
1.2 Abkürzungen .....	5
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>6</b>
2.1 Rechtsgrundlagen .....	6
<b>3 Zielsetzung</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Geltungsbereich</b> .....	<b>6</b>
<b>5 Beschreibung</b> .....	<b>7</b>
5.1 Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze .....	7
5.1.1 Allgemeine Grundsätze .....	7
5.1.1.1 Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial .....	7
5.1.1.2 Anforderungen bezüglich der Untersuchung des Arzneimittels in speziellen Altersgruppen .....	8
5.1.1.3 Neue Erkenntnisse während des Gesuchsverlaufs .....	8
5.1.1.4 Anforderungen an die Arzneimittelinformation .....	8
5.1.1.5 Anforderungen nach erfolgter Zulassung .....	8
5.1.2 Zulassungsgesuche für Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz .....	9
5.1.3 Zulassungsgesuche für fixe Arzneimittelkombinationen .....	9
5.1.4 Unterlagenschutz .....	9
5.1.5 Fristen .....	9
5.1.6 Gebühren .....	9
5.2 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen .....	10
5.2.1 Administrative Unterlagen (Modul 1) .....	10
5.2.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6) .....	10
5.2.2 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2) .....	10
5.2.2.1 Quality Overall Summary (Modul 2.3) .....	10
5.2.2.2 Nonclinical Overview (Modul 2.4) .....	10
5.2.2.3 Clinical Overview (Modul 2.5) .....	11
5.2.2.4 Nonclinical Summary (Modul 2.6) .....	11
5.2.2.5 Clinical Summary (Modul 2.7) .....	11
5.2.3 Quality (Modul 3) .....	11

5.2.3.1	Allgemeines .....	11
5.2.3.2	Dokumentation der Qualität des Wirkstoffs (Modul 3.2.S).....	11
5.2.3.3	Dokumentation von Qualitätsdaten im Zusammenhang mit Testpräparaten toxikologischer und klinischer Untersuchungen.....	12
5.2.3.4	Adventitious Agents Safety Evaluation (Kapitel 3.2.A.2) .....	12
5.2.4	Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4).....	12
5.2.5	Klinische Dokumentation (Modul 5) .....	13
5.3	Weitere Richtlinien für die Begutachtung .....	13
5.3.1	Grundsatz.....	13
5.3.2	Allgemeine internationale Richtlinien .....	13
5.3.3	Qualitätsrichtlinien .....	14
5.3.4	Nicht-klinische Richtlinien .....	14
5.3.5	Klinische Richtlinien.....	14
5.4	Zusammenfassende Darstellung der Anforderungen .....	14
5.4.1	Anforderungen an die Module 2 bis 5 .....	14
5.4.1.1	Anforderungen an ein Zulassungsgesuch für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz (NAS) .....	14
5.4.1.2	Anforderungen an ein Gesuch für eine neue fixe Arzneimittelkombination.....	15

# 1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

## 1.1 Begriffsbestimmungen

### 1.1.1 Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz

Unter einer neuen aktiven Substanz (NAS) versteht man einen chemischen, biologischen, biotechnologischen oder radiopharmazeutischen<sup>1</sup> Wirkstoff, welcher bisher in keinem Arzneimittel enthalten ist, das von Swissmedic im Rahmen eines ordentlichen Verfahrens nach Art. 11 HMG zugelassen ist oder war (Art. 4 Abs. 1 Bst. h HMG).

Im Einzelnen kann es sich dabei handeln um:

- eine neue chemische Substanz einschliesslich einem Isomer, einem Gemisch aus Isomeren, einem Komplex, einem Derivat einer funktionellen Gruppe oder einem Salz dieser Substanz, welche bereits als Arzneimittel in der Schweiz zugelassen worden ist, sich jedoch in ihren Eigenschaften betreffend Wirksamkeit und Sicherheit von der ursprünglich zugelassenen chemischen Substanz unterscheidet
- eine neue Substanz aus biologischem Ausgangsmaterial<sup>2</sup>, welche sich im Ausgangsmaterial für die Herstellung oder im Herstellungsprozess von bereits in der Schweiz als Arzneimittel zugelassenen Substanzen unterscheidet und unterschiedliche Eigenschaften betreffend Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist
- eine neue biotechnologische Substanz<sup>3</sup>, welche sich in ihrer molekularen Struktur (einschliesslich chemischer Modifikationen wie z.B. Pegylierung oder Glycosylierungsmuster), im Ausgangsmaterial für die Herstellung (z.B. neues Plasmid oder neue Zelllinie) oder im Herstellungsprozess von bereits in der Schweiz als Arzneimittel zugelassenen Substanzen unterscheidet und unterschiedliche Eigenschaften betreffend Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist

### 1.1.2 Fixe Arzneimittelkombinationen

Arzneimittel, die aus mehreren neuen aktiven Substanzen bestehen oder Präparate, die aus Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen kombiniert mit neuen aktiven Substanzen bestehen und als fixe Kombination angewendet werden, gelten als Arzneimittelkombinationen. Die Anforderungen dafür sind in Kapitel 6.1.3 sowie im Kapitel 5.4.1.2 beschrieben. Für fixe Arzneimittelkombinationen, welche ausschliesslich aus bekannten Wirkstoffen bestehen, gilt die Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff HMV4*.

<sup>1</sup> Siehe Wegleitung *Zulassung Radiopharmazeutikum HMV4*

<sup>2</sup> Substanz, welche aus biologischen Ausgangsmaterialien wie Mikroorganismen, Organen oder Geweben pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten menschlichen oder tierischen Ursprungs einschliesslich Blut oder Plasma oder biotechnologischen Zellsubstraten, unabhängig davon, ob Letztere rekombinant oder anders hergestellt wurden, einschliesslich primären Zellen stammt (i.S.v. Art.2 Abs.1 Bst.d VAZV).

<sup>3</sup> Unter einer biotechnologischen Substanz versteht man eine Substanz, welche aus in Zellbanken kultivierten Zellen gewonnen wird und bei der rekombinante Technologien oder Verfahren zur Anwendung kommen (i.S.v. Art.2 Abs.1 Bst.e VAZV).

## 1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
ASMF	Active Substance Master File
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BWS	Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA
CEP	Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
DMF	Drug Master File
eCTD	elektronische Einreichung im CTD Format
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GLPV	Verordnung vom 18. Mai 2005 über die Gute Laborpraxis (SR 813.112.1)
GVO	Gentechnisch veränderte Organismen
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INN	International Nonproprietary Name
IT	Index Therapeuticus
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NAS	neue aktive Substanz
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level
PD	Pharmakodynamik
PIP	Pediatric Investigation Plan, Pädiatrisches Prüfkonzept
PK	Pharmakokinetik
PDP	Pediatric Development Plan
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVP	Pharmacovigilance Plan
RMP	Risk Management Plan
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21)
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (SR 812.212.23)
WHO	World Health Organisation
ZL	Zulassung

## 2 Einleitung

Diese Wegleitung beschreibt die Anforderungen an die Dokumentation für die Einreichung und Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit neuen aktiven Substanzen. Die Wegleitung richtet sich an die Verwaltungsorgane und legt somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten fest.

### 2.1 Rechtsgrundlagen

Das Verfahren für die Zulassung von Arzneimitteln mit neuen aktiven Substanzen richtet sich insbesondere nach folgenden Rechtsgrundlagen:

#### HMG

- Art. 9 Zulassung
- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 11 Zulassungsgesuch
- Art. 14 Wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten (Abs. 1 Bst. f)

#### VAM

- Art 7 Beschleunigtes Zulassungsverfahren

#### AMZV

- Art. 2 Allgemeine Voraussetzungen
- Art. 3 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen
- Art. 4 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen
- Art. 5 Dokumentation über die klinischen Prüfungen
- Art. 6 Besondere Anforderungen bei fixen Arzneimittelkombinationen

## 3 Zielsetzung

Die Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Dritten soll durch die Publikation der Anleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Praxis der Swissmedic zu erfüllen sind. Sie soll auch dazu beitragen, die Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln mit neuen aktiven Substanzen in der Schweiz zu beschreiben.

## 4 Geltungsbereich

Diese Wegleitung gilt für die Zulassung von Humanarzneimitteln mit neuen aktiven Substanzen gemäss Art. 9, 10 und 11 HMG sowie für wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten nach Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG.

Bei bisher in der Schweiz noch nicht zugelassenen Hilfsstoffen gilt diese Anleitung soweit anwendbar. Für Radiopharmazeutika sind zusätzlich die Vorgaben der Wegleitung *Zulassung Radiopharmazeutikum HMV4* zu beachten.

Diese Begleitung gilt **nicht** für die vereinfacht zulassungsfähigen Arzneimittel nach Art. 14 HMG, für Blut und labile Blutprodukte, für Zulassungserweiterungen sowie für Arzneimittelkategorien, die in einer der folgenden spezifischen Begleitungen geregelt sind:

- Begleitung *Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff HMV4*
- Begleitung *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*
- Begleitung *Zulassung Antidot HMV4*
- Begleitung *Zulassung Allergenpräparat HMV4*
- Begleitung *Zulassung Antivenin HMV4*
- Begleitung *Zulassung Phytoarzneimittel HMV4*
- Begleitung *Zulassung Medizinalgas HMV4*
- Begleitung *Zulassung Biosimilar HMV4*
- Merkblatt *Anforderungen an die Zulassungsunterlagen für TpP/GT/GVO*

## 5 Beschreibung

### 5.1 Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze

#### 5.1.1 Allgemeine Grundsätze

Das Zulassungsgesuch für ein Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz muss eine umfassende und vollständige Dokumentation zur Qualität, Präklinik und Klinik gemäss Art. 2, 3, 4 und 5 AMZV beinhalten. In dieser Dokumentation ist nachzuweisen, dass das Arzneimittel in der beantragten Indikation gemäss dem geltenden Recht und den anerkannten wissenschaftlichen Normen wirksam und sicher ist sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Dies gilt sowohl für das ordentliche als auch das beschleunigte Zulassungsverfahren.

Swissmedic zieht bei der Begutachtung der Gesuchsunterlagen im Rahmen dieser Anleitung als Ausdruck des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik die jeweils gültige Fassung des Arzneibuches, relevanter Richtlinien (Guidelines) der ICH, des europäischen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), der U.S. FDA oder weiterer aufgeführter Richtlinien als Bewertungsgrundlagen bei.

Vor Einreichung des Gesuchs kann sich die Gesuchstellerin von Swissmedic wissenschaftlich beraten lassen, um allfällige Fragen zu klären (siehe hierzu die Begleitung *Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4*). Eine solche Beratung nimmt die Begutachtung des Dossiers durch Swissmedic nicht vorweg.

#### 5.1.1.1 Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial

Bezieht sich eine Gesuchstellerin auch auf öffentlich zugängliches, wissenschaftliches Erkenntnismaterial, so hat sich dieses auf das beantragte Arzneimittel und die beantragte Indikation zu beziehen und die für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit ausreichende Detailtiefe aufzuweisen.

### 5.1.1.2 Anforderungen bezüglich der Untersuchung des Arzneimittels in speziellen Altersgruppen

#### Pädiatrisches Prüfkonzept

Für Gesuche um Zulassung eines Humanarzneimittels mit Indikationsangabe nach Art. 11 HMG und für Gesuche um Zulassung eines wichtigen Arzneimittels für seltene Krankheiten (Orphan Drug), das mindestens einen neuen Wirkstoff enthält, müssen pädiatrische Prüfkonzepte nach Art. 54a HMG eingereicht werden. Die diesbezüglichen Anforderungen sind in der Wegleitung *Pädiatrisches Prüfkonzept HMGV4* geregelt.

#### Daten zu älteren Patienten

Bezüglich der erforderlichen Daten geriatrischer Patienten bzw. der Übertragbarkeit der in den klinischen Studien gewonnenen Daten auf die geriatrische Population wird auf die Vorgaben der aktuellen Version der ICH Richtlinie *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, die Swissmedic ebenfalls anerkennt, verwiesen.

### 5.1.1.3 Neue Erkenntnisse während des Gesuchsverlaufs

Neue Aspekte zu Wirksamkeit und Sicherheit zum angemeldeten Gesuch sind laufend und unaufgefordert nachzureichen und das Gesuch ist entsprechend zu ergänzen. Dabei darf es sich jedoch nicht um eine zeitverzögerte Aufbesserung eines eingereichten Dossiers handeln (im Sinne einer „Rolling Submission“). So dürfen im Qualitätsteil nur Langzeit-Stabilitätsdaten oder Validierungsdaten aus der Produktion nachgereicht werden.

Daten zu klinischen Studien, die vor der Einreichung noch nicht finalisiert wurden, obwohl der Studienabschluss schon absehbar war, werden nicht als Nachreichungen in Sinne von „während des Gesuchsverlaufes neu eintretende Erkenntnisse“ anerkannt. Solche Nachreichungen, die eine Neu Beurteilung bedingen, haben i.d.R. einen Zeitzuschlag und eine mögliche Verrechnung des erhöhten Mehraufwandes zur Folge (siehe dazu auch Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMGV4* sowie Art. 5 VAM).

### 5.1.1.4 Anforderungen an die Arzneimittelinformation

Die Anforderungen an die Arzneimittelinformation sind in den Wegleitungen *Formale Anforderungen HMGV4* und *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMGV4* beschrieben.

### 5.1.1.5 Anforderungen nach erfolgter Zulassung

Mit der Zulassungsverfügung eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz wird die Zulassungsinhaberin zur Einreichung von periodischen Safety-Updates (PSURs) verpflichtet. Während 4 Jahren nach der Zulassungsverfügung hat die Zulassungsinhaberin periodisch und unaufgefordert Berichte über die Sicherheit und das Nutzen-Risiko Verhältnis des Arzneimittels einzureichen (Art. 60 VAM).

### 5.1.2 Zulassungsgesuche für Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz

Eine Zulassung für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz (wie in Kapitel 1.1.1 beschrieben) wird wie folgt beantragt:

Es ist eine vollständige Dokumentation gemäss Art. 2, 3, 4 und 5 AMZV einzureichen. Abweichungen betreffend vollständiger Dokumentation sind nur für Gesuche nach Art. 18 VAZV möglich.

Angaben zur Dokumentation sind in den Kapiteln 5.2.2ff sowie im Kapitel 5.4.1.1 beschrieben.

### 5.1.3 Zulassungsgesuche für fixe Arzneimittelkombinationen

Die Anforderungen und die erforderlichen Unterlagen für Kombinationsarzneimittel sind in Art. 6 AMZV beschrieben. Die Rationale für die fixe Arzneimittelkombination muss dabei dargelegt werden, d.h. die beantragte Kombination muss klinisch sinnvoll sein. Neben der Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe sind Angaben zur Pharmakokinetik in der fixen Kombination vorzulegen. Weiter muss die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten belegt werden.

Im Allgemeinen sind nur Kombinationen sinnvoll, deren Pharmakokinetik in der beantragten Population und in speziellen Populationen vergleichbar ist. Experimentelle Studien zur Unterstützung der klinischen Studien werden empfohlen, wie dies für die einzelnen Fälle in ICH M3 (R2) beschrieben ist.

Ein Kombinationsarzneimittel mit einem bereits zugelassenen Wirkstoff und einem neuen Wirkstoff ist aus klinischer Sicht möglich, ohne dass das Arzneimittel mit dem neuen Wirkstoff zuvor als Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz als Monopräparat zugelassen werden muss. Ein solches neues Kombinationsarzneimittel wird dann betreffend des neuen Wirkstoffs wie ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz gemäss Kapitel 5.1.2 dieser Anleitung gehandhabt. Für den/die bekannten Wirkstoff/e des Kombinationsarzneimittels kann auf die Dokumentation eines bereits zugelassenen Arzneimittels abgestützt werden. Angaben zur Dokumentation sind im Kapitel 5.4.1.2 beschrieben.

### 5.1.4 Unterlagenschutz

Die von der Erstanmelderin im Rahmen des Zulassungsgesuchs für ein Arzneimittel mit einer neuen aktiven Substanz eingereichten Unterlagen, insbesondere die pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfdaten, sind vor Verwendung durch Dritte geschützt (Unterlagenschutz). Die Vergabe des Unterlagenschutzes und die damit verbundenen Rechte und Pflichten sind in der Wegleitung *Unterlagenschutz H MV4* geregelt.

### 5.1.5 Fristen

Die Fristen zur Gesuchsbearbeitung richten sich nach der Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche H MV4*.

### 5.1.6 Gebühren

Die Gebühren werden gemäss der *Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (GebV-Swissmedic)* verrechnet.

## 5.2 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

### 5.2.1 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, das heisst die formalen Anforderungen an Modul 1 und an den Begleitbrief sind in der Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* und im dazugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen HMV4* festgehalten.

#### 5.2.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, Modul 1.6)

Mit Gesuchen um Zulassung von Humanarzneimitteln mit neuer aktiver Substanz ist ein Environmental Risk Assessment (ERA) oder eine entsprechende Begründung, warum im konkreten Fall darauf verzichtet werden kann, vorzulegen.

### 5.2.2 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)

#### 5.2.2.1 Quality Overall Summary (Modul 2.3)

Eine Zusammenfassung und kritische Beurteilung aller wesentlichen Daten aus Modul 3 ist als Quality Summary vorzulegen. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

#### 5.2.2.2 Nonclinical Overview (Modul 2.4)

Im *Nonclinical Overview* ist eine Zusammenfassung der experimentellen und bibliographischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie nach ICH M4S sowie einer Risikoabschätzung als separates Dokument vorzulegen. Eine kritische Beurteilung der Daten des Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz hinsichtlich Auswirkungen auf die Sicherheit des Patienten ist einzureichen. Hierzu ist eine tabellarische Übersicht der Sicherheitsabstände zwischen sicherheitsrelevanten tierexperimentellen Studien (NO(A)EL) und der therapeutischen Exposition in der Klinik vorzulegen.

Der Status des GLP-Qualitätssystems für präklinische Studien ist anzugeben.

Zusätzlich ist die Sicherheitsrelevanz neuer Hilfsstoffe sowie potentieller Verunreinigungen kritisch zu beurteilen und - wo notwendig - mit experimentellen Studien zu unterlegen. Für Verunreinigungen ist, ausser bei Biotechnologika, eine Risikobeurteilung zu erstellen, welche die Basis für Verunreinigungslimiten der Aktivsubstanz sowie des zur Zulassung angemeldeten Arzneimittels begründet und dies ist entsprechend im Qualitätsteil der Dokumentation zu referenzieren. Für Biotechnologika ist die Vergleichbarkeit des in nichtklinischen Studien und klinischen Studien verwendeten sowie des zur Zulassung angemeldeten Arzneimittels zu begutachten. Abweichungen sind entsprechend zu begründen.

Für topische Formen sind experimentelle Studien zur lokalen Verträglichkeit des Arzneimittels (z.B. Augen- und Hautreizstudien, Abklärung des sensibilisierenden und phototoxischen Potenzials) sowie zu potentiellen Risiken bei einer möglichen systemischen Exposition des Wirkstoffes vorzulegen.

### 5.2.2.3 Clinical Overview (Modul 2.5)

Der *Clinical Overview* soll eine Zusammenfassung der wesentlichen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit umfassen, die eine Beurteilung des Arzneimittels erlauben. Wirksamkeit und Sicherheit sowie das Nutzen/Risiko-Verhältnis und der medizinische Stellenwert in den beantragten Indikationen und im betroffenen Patientenkollektiv sind dabei auch im Vergleich zu vorhandenen medikamentösen und nichtmedikamentösen Alternativen ausführlich und kritisch zu bewerten. Die Verwendung synoptischer Tabellen und grafischer Darstellungen zur Illustration der essentiellen Daten ist dabei erwünscht.

Die Methodik der verwendeten Untersuchungen sowie deren Ergebnisse sind kritisch zu würdigen und mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen.

### 5.2.2.4 Nonclinical Summary (Modul 2.6)

Ein Nonclinical Summary *Written and Tabulated Summaries* (Modul 2.6) nach ICH M4S ist vorzulegen.

### 5.2.2.5 Clinical Summary (Modul 2.7)

Ein Clinical Summary (Modul 2.7) ist vorzulegen.

## 5.2.3 Quality (Modul 3)

### 5.2.3.1 Allgemeines

Die Zusammenstellung und Präsentation der Dokumentation der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 3) ist gemäss Art. 3 AMZV durchzuführen. Relevante Leitlinien der ICH wie beispielsweise *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q* sowie weiterer in Kapitel 6.3 aufgeführter Richtlinien und Vorgabedokumente sind zu berücksichtigen.

Verschiedene Dosierungen derselben Darreichungsform sind im gleichen Ordner einzureichen.

### 5.2.3.2 Dokumentation der Qualität des Wirkstoffs (Modul 3.2.S)

Die Dokumentation der Qualität des Wirkstoffs bzw. bei fixen Arzneimittelkombinationen der Wirkstoffe wird im Modul 3.2.S beschrieben.

Bei mehreren Wirkstoffherstellern ist von der Antragstellerin eine gemeinsame konsolidierte Wirkstoffspezifikation vorzulegen. Ergänzend sind Herstellerspezifische Prüfpunkte, Spezifikationen oder Methoden gesondert auszuweisen (z.B. Restlösungsmittel bei Hersteller X).

### Drug Master File

Bei Einbezug eines Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF) ist in den Kapiteln, deren Inhalt der Antragstellerin nicht zugänglich ist, auf den Restricted Part des Drug Master Files des jeweiligen Wirkstoffherstellers zu verweisen.

Für weitere Vorgaben für die Verwendung eines DMF / ASMF sind die Vorgaben der Wegleitung *Formale Anforderungen H MV4* sowie die *Guideline on Active Substance Master File Procedure, CPMP/QWP/227/02* zu berücksichtigen.

## **Plasma Master File**

Für die Herstellung von stabilen Blutprodukten und/oder bei der Verwendung von stabilen Blutprodukten als Hilfsstoff kann die Dokumentation zur Auswahl und Kontrolle des Blutplasmas als Plasma Master File eingereicht werden.

### **5.2.3.3 Dokumentation von Qualitätsdaten im Zusammenhang mit Testpräparaten toxikologischer und klinischer Untersuchungen**

Es sind einzureichen:

- zusammenfassende Ergebnisse der Qualitätsdaten des in toxikologischen Untersuchungen eingesetzten Testpräparates, wie insbesondere Angaben der Zusammensetzung, Chargenbezeichnung, Gehalt an Verunreinigungen mit Angabe von z.B. No Observed Effect Level (NOEL), No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), Acceptable Daily Intake (ADI), Threshold of Toxicological Concern (TTC),
- sowie zusammenfassende Ergebnisse der Qualitätsdaten des in klinischen Untersuchungen eingesetzten Testpräparates, insbesondere Angaben der Zusammensetzung, Chargengrösse, Chargenbezeichnung, Gehalt an Wirkstoff,
- Darstellungen von Dissolutionprofilen im Zusammenhang mit Studien zur in vitro-in vivo Korrelation oder zur Pharmakokinetik.

Diese Angaben sind in Modul 3 (z.B. in Kapitel 3.2.S.4.5 Justification of Specification, 3.2.P.2 Pharmaceutical Development oder 3.2.P.5.6 Justification of Specification) mit Referenzierung der Fundstelle in Modul 2, 4 bzw. 5 aufzuführen.

### **5.2.3.4 Adventitious Agents Safety Evaluation (Kapitel 3.2.A.2)**

Falls zutreffend sind alle Unterlagen zur Virussicherheit und zu TSE Risikoabschätzung in Kapitel 3.2.A.2 vorzulegen.

## **5.2.4 Nicht-klinische Dokumentation (Modul 4)**

Die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 4) ist gemäss Art. 4 AMZV zusammenzustellen und muss dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Betreffend die Präsentation gilt ICH M4S.

Bei der Durchführung der Studien sind die relevanten Leitlinien der ICH sowie weiterer in Kapitel 6.4 aufgeführter Richtlinien zu berücksichtigen. Sicherheitsrelevante Studien sind GLP konform durchzuführen.

## 5.2.5 Klinische Dokumentation (Modul 5)

Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen eines Arzneimittels mit neuer aktiver Substanz (Modul 5) ist gemäss Art. 5 AMZV zusammenzustellen. Die Präsentation klinischer Daten wird durch die ICH-Guideline: *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)* beschrieben.

Die Studienberichte der für den Antrag durchgeführten (eigenen) klinischen Studien sollten gemäss ICH *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports* verfasst sein.

Die Studien müssen entsprechend der GCP Richtlinien durchgeführt sein. Darüber hinaus sind weitere Richtlinien der ICH sowie die in Kapitel 6.4 aufgeführten Richtlinien zu berücksichtigen. Publierte Arbeiten (Sonderdrucke) sind in der Regel getrennt beizulegen, mit entsprechenden Hinweisen in der Zusammenfassung und in der Originaldokumentation.

## 5.3 Weitere Richtlinien für die Begutachtung

### 5.3.1 Grundsatz

Swissmedic zieht bei der Begutachtung der Gesuchsunterlagen im Rahmen dieser Anleitung als Ausdruck des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik die jeweils gültige Fassung des Arzneibuches, relevanter Richtlinien (Guidelines) der ICH, des europäischen *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, der US FDA oder weiterer aufgeführter Richtlinien als Bewertungsgrundlagen bei.

Die nachfolgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht über relevante Richtlinien und Publikationen (einschliesslich Publikationen auf der Swissmedic Homepage). Diese Zusammenstellung ist nicht abschliessend.

### 5.3.2 Allgemeine internationale Richtlinien

- [ICH Guidelines](#)

Dort insbesondere folgende Richtlinie:

- Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Und darin insbesondere:

- The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E
- Bei Einreichung als eCTD siehe: [Swissmedic Homepage eCTD](#)

### 5.3.3 Qualitätsrichtlinien

Die nachfolgend erwähnten Richtlinien sind bei der formalen und inhaltlichen Zusammenstellung von Modul 2.3 und Modul 3 heranzuziehen.

- [Die Richtlinien zur Qualität](#) sind der Übersichtsliste der ICH zu entnehmen;
- [Richtlinien zu spezifischen Anforderungen](#) bzw. Untermodulen sind der Übersichtsliste der EMA zu Quality Guidelines zu entnehmen

#### Fertigprodukt:

- Betreffend Lagerungshinweise siehe Swissmedic Journal [02/2009](#), S. 112)
- Anleitung betreffend Minimierung des Risikos der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel (siehe die Wegleitung *Minimierung des TSE Risikos HMV4*).

### 5.3.4 Nicht-klinische Richtlinien

Die nachfolgend erwähnten Rechtsquellen resp. Richtlinien werden im Zusammenhang mit einzelnen Kapiteln der vorliegenden Anleitung zu Anforderungen an Modul 2.4 und Modul 4 hervorgehoben. Weitere relevante Richtlinien zu spezifischen Anforderungen bzw. Untermodulen sind unter den folgenden Links zu finden:

- [ICH Safety Guidelines](#)
- [ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Nonclinical Guidelines](#)
- [FDA Pharm / Tox Guidances](#)

### 5.3.5 Klinische Richtlinien

Relevante klinische Richtlinien zu spezifischen Anforderungen bzw. Untermodulen sind den folgenden Übersichtslisten der ICH, der EMA oder der FDA zu entnehmen. Dort kann auf einzelne Guidelines für zahlreiche Fragestellungen zugegriffen werden.

- [ICH Efficacy Guidelines](#)
- [ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)
- [FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)

## 5.4 Zusammenfassende Darstellung der Anforderungen

### 5.4.1 Anforderungen an die Module 2 bis 5

#### 5.4.1.1 Anforderungen an ein Zulassungsgesuch für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz (NAS)

##### Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3
- CEPs oder DMFs werden akzeptiert. In Modul 3.2.S ist darauf Bezug zu nehmen.

##### Anforderungen Präklinik

- Vollständige Dokumentation Präklinik: Modul 2.4, 2.6 und Modul 4.

##### Anforderungen Klinik

- Vollständige Dokumentation Klinik: Modul 2.5, 2.7 und Modul 5.

## 5.4.1.2 Anforderungen an ein Gesuch für eine neue fixe Arzneimittelkombination

### Anforderungen Qualität

- Vollständige Dokumentation: Modul 2.3 und Modul 3
- CEP oder DMFs werden akzeptiert. In Modul 3.2.S ist darauf Bezug zu nehmen

### Anforderungen Präklinik

- In Abhängigkeit der Situation werden Tierstudien zur Unterstützung der klinischen Studien empfohlen, wie dies in ICH M3(R2) beschrieben ist.
- Wurde mindestens einer der Wirkstoffe des Kombinationsarzneimittels bisher noch nicht durch Swissmedic zugelassen, so ist dieser entsprechend Kapitel 5.4.1.1 (Anforderungen an ein Zulassungsgesuch für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz), d.h. mit einer vollständigen präklinischen Dokumentation, einzureichen (siehe Kapitel 5.1.3).

### Anforderungen Klinik

- In der Regel wird davon ausgegangen, dass bei Beantragung einer fixen Arzneimittelkombination Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der Einzelkomponenten bereits früher belegt wurden.
- Im Allgemeinen sind folgende Unterlagen einzureichen:

#### Pharmakokinetik (Kapitel 6.1.3.1 und 6.1.3.3)

- Bioäquivalenzstudien zwischen fixer Kombination und Einzelkomponenten  
Falls Bioäquivalenz nicht gezeigt werden kann, müssen vollständige pharmakokinetische Daten (Kapitel 5.3.3.1) vorgelegt werden (ggf. einschliesslich Food-Effekt-Studie).
- Interaktionsstudie zwischen den beiden Komponenten.
- Falls das zur Zulassung angemeldete Arzneimittel nicht den in den klinischen Studien verwendeten Formulierungen entspricht, müssen Bioäquivalenzstudien zwischen Studienformulierungen und beantragten Marktformulierungen vorgelegt werden.

#### Pharmakodynamik (Kapitel 6.1.3.4)

- Je nach Indikation können zusätzliche Daten zur Sicherheitspharmakologie erforderlich sein (insbesondere dann, wenn sich aus der Kombination neue Risiken ergeben).
- In Abhängigkeit von der Art der Kombinationspartner und den beantragten Indikationen können pharmakodynamische Interaktionsstudien zwischen den beiden Substanzen erforderlich sein.

### Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit (Kapitel 6.1.3.5)

- Dosisfindungsstudien zur Beantwortung folgender Fragen:
  - Falls Bioäquivalenz zwischen der Kombination und den Einzelkomponenten gezeigt: Muss die Dosis einer oder mehrere Komponenten aufgrund additiver oder multiplikativer pharmakodynamischer Effekte angepasst werden?
  - Bei fehlender Bioäquivalenz zwischen der Kombination und den Einzelkomponenten: Ermittlung der adäquaten Dosis unter Berücksichtigung möglicher pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Interaktionen zwischen den Komponenten.
- Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit, d.h. Beleg der Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie (einschliesslich spezifischer, in Abhängigkeit von der Indikation erforderlicher Studien wie z.B. Langzeitstudien, und unter besonderer Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten, welche durch die Kombination problematisch werden könnten, z.B. aufgrund additiver Effekte).
- Ist die Kombination der Wirkstoffe in der medizinischen Fachliteratur bereits gewürdigt, sollten entsprechende Referenzen (einschliesslich eventueller Therapie-Richtlinien) mit eingereicht werden.
- In der Zusammenfassung im Clinical Overview muss insbesondere die Rationale für die fixe Arzneimittelkombination dargelegt werden. Es muss sowohl die Wirksamkeit der Einzelkomponenten gezeigt werden als auch der Vorteil, welcher sich aus der Kombination ergeben soll. Analog müssen bei der Sicherheit (Summary of Clinical Safety) sowohl die Sicherheitsprofile der Einzelkomponenten als auch mögliche spezielle Risiken der Kombination diskutiert werden (ggf. unter Einschluss auch von Post Marketing Surveillance Daten aus dem internationalen Umfeld).
- Wurde mindestens einer der Wirkstoffe bisher noch nicht durch Swissmedic zugelassen, so ist dieser entsprechend Kapitel 5.4.1.1 (Anforderungen an ein Zulassungsgesuch für ein Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz), d.h. mit einer vollständigen klinischen Dokumentation, einzureichen (siehe Kapitel 6.2.5).

## Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
1.3	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.2	Anpassung Definitionen: biologische und biotechnologische Substanzen aufgrund der Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Annex I, Revision 11, July 2019 sowie aufgrund Artikel 2 Absatz 1 Buchstaben d und e der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV).	wph; lem, ski
1.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	Umsetzung HMV4	dts