

## **Wegleitung**

### **Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff**

**Identifikationsnummer:** ZL101\_00\_007

**Version:** 5.1

**Gültig ab Datum:** 01.04.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Definitionen, Begriffe und Abkürzungen</b> .....	<b>4</b>
1.1	Definitionen und Begriffe .....	4
1.1.1	Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (BWS).....	4
1.1.1.1	BWS ohne Innovation .....	4
1.1.1.2	BWS mit Innovation .....	5
1.1.2	Referenzarzneimittel.....	5
1.1.3	Vergleichsarzneimittel.....	5
1.1.4	Testarzneimittel / zur Zulassung angemeldetes Arzneimittel.....	5
1.1.5	Therapeutische Äquivalenz .....	6
1.1.6	Pharmazeutische Äquivalenz.....	6
1.1.7	Bioäquivalenz .....	6
1.1.8	Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	6
1.1.9	Biowaiver.....	6
1.2	Abkürzungen .....	7
<b>2</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Geltungsbereich</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze</b> .....	<b>9</b>
5.1	Zulassungsgesuche für BWS ohne Innovation .....	9
5.2	Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation.....	10
5.3	Änderungsgesuche für eine neue Indikation, Darreichungsform, Dosisstärke, Dosierungsempfehlung und/oder Verabreichungsweg bei einem zugelassenen BWS.....	10
5.4	BWS mit Bezug auf ein nicht mehr zugelassenes Referenzarzneimittel oder ein Arzneimittel mit einer Exportzulassung .....	10
5.5	Kombinationsarzneimittel mit bekannten Wirkstoffen .....	11
5.6	Nachweis der Übertragbarkeit der Prüfungsergebnisse des Referenzarzneimittels .....	12
5.7	Anforderungen an zu untersuchende Dosisstärken .....	12
5.8	Auf BCS basierende Biowaiver .....	13
5.9	Anforderungen bei verschiedenen Arzneiformen .....	13
5.10	Anforderungen bei Arzneimitteln mit komplexer, heterogener Struktur .....	13
5.11	Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial.....	13
5.12	Unterlagenschutz.....	14
5.12.1	Erteilung Unterlagenschutz.....	14

5.12.2	Einreichzeitpunkt Gesuch und Datum der Neuzulassung .....	14
5.12.3	Zulassung noch geschützter Anwendungen .....	15
5.13	Arzneimittelbezeichnung.....	15
5.14	Arzneimittelinformation .....	15
5.15	Packungsmaterial .....	16
<b>6</b>	<b>Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen .....</b>	<b>16</b>
6.1	Administrative Unterlagen (Modul 1).....	16
6.2	Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2).....	17
6.2.1	Quality Overall Summary (Modul 2.3) .....	17
6.2.2	Nonclinical Overview (Modul 2.4) .....	17
6.2.3	Clinical Overview (Modul 2.5) .....	18
6.2.4	Nonclinical Summary (Modul 2.6) .....	19
6.2.5	Clinical Summary (Modul 2.7).....	19
6.3	Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3).....	19
6.3.1	Allgemeines .....	19
6.3.2	Anmerkung zum Wirkstoff.....	19
6.3.3	Verunreinigungen .....	19
6.3.4	Testarzneimittel .....	20
6.3.5	Ergebnisse toxikologischer und klinischer Untersuchungen.....	20
6.3.6	Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichsarzneimittels mit dem schweizerischen Referenzarzneimittel (pharmazeutisches Bridging).....	21
6.3.7	Teilbarkeitsprüfung von Tabletten.....	21
6.4	Nicht-klinische und toxikologische Dokumentation (Modul 4).....	22
6.5	Klinische Dokumentation (Modul 5) .....	22
6.5.1	Allgemeines .....	22
6.5.2	Pharmakokinetische Vergleichbarkeit (pharmakokinetisches Bridging).....	22
6.5.3	Pharmakodynamische Vergleichbarkeit (pharmakodynamisches Bridging) .....	23
6.5.4	Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit in klinischen Wirksamkeits-/ Sicherheitsstudien .....	24
6.5.5	Anwendungsbeobachtungen .....	25
6.5.6	Bibliographische Dokumentation .....	25
6.5.7	Verträglichkeitsnachweis .....	25
6.5.8	Formulierungen mit transdermalen therapeutischen Systemen .....	26
<b>7</b>	<b>Fristen .....</b>	<b>26</b>

<b>8</b>	<b>Gebühren .....</b>	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>26</b>
9.1	Grundsatz.....	26
9.2	Übersichtstabellen zu den Anforderungen an die Unterlagen .....	27

## **1 Definitionen, Begriffe und Abkürzungen**

### **1.1 Definitionen und Begriffe**

#### **1.1.1 Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (BWS)**

Als BWS gelten Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, der bereits in einem anderen von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel enthalten ist oder war (Art. 12 Abs. 1 VAZV).

Rechtfertigungsgrundlage für die vereinfachte Zulassung von BWS bildet die Möglichkeit eines Rückgriffs auf eine bereits vorliegende, vollständige Dokumentation zu einem Referenzarzneimittel<sup>1</sup>. Unterschiedliche Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate einer aktiven Substanz werden als dieselbe aktive Substanz angesehen, sofern die Gesuchstellerin belegen kann, dass die Erkenntnisse zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf das neu angemeldete Arzneimittel übertragbar sind. Auch Arzneimittel mit komplexer, heterogener Struktur des bekannten Wirkstoffs resp. komplexer, heterogener Formulierung des bekannten Wirkstoffs können unter dieser Voraussetzung als BWS gelten (mit oder ohne Innovation).

Keine BWS sind Arzneimittel, die im Ausland zwar bereits seit längerem (>10 Jahre) zugelassen sind (sog. "well established use" Wirkstoffe), für die in der Schweiz aber bisher keine Zulassung für deren Wirkstoffe erteilt wurde.

Der Zulassung durch Swissmedic ist eine Erstzulassung durch die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) gleichzusetzen. Bisher nur in Tierarzneimitteln zugelassene Wirkstoffe gelten bei ihrer erstmaligen Verwendung in einem Humanarzneimittel nicht als bekannte Wirkstoffe.

##### **1.1.1.1 BWS ohne Innovation**

Ein Arzneimittel, das sich hinsichtlich Indikation, Darreichungsform, Dosisstärke, Verabreichungsweg und Dosierungsempfehlung sowie bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit auf ein bereits von Swissmedic zugelassenes Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützt.

<sup>1</sup> Vgl. hierzu den [Entscheid der früheren Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 20. September 2006 HM 05.147, Erw. 3.2.1](#)

### 1.1.1.2 BWS mit Innovation

Ein Arzneimittel gilt als „BWS mit Innovation“, wenn es sich teilweise auf ein von Swissmedic zugelassenes Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützt, sich von diesem jedoch durch eine innovative Weiterentwicklung unterscheidet.

Beispiele für solche Innovationen sind neue Indikationen, Darreichungsformen, Verabreichungswege, Dosisstärken, Dosierungsempfehlungen und innovative, komplexe Formulierungen bekannter Wirkstoffe (z.B. bekannter Wirkstoff erstmals in Liposomen).

Das Zulassungsgesuch für ein BWS mit Innovation bezieht sich für die nicht-innovativen Aspekte auf die Dokumentation des von Swissmedic zugelassenen Referenzarzneimittels und wird für den innovativen Teil ergänzt mit zusätzlichen Daten, welche die innovativen Aspekte entsprechend den Vorgaben in den Wegleitungen *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* und *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM* vollständig dokumentieren.

### 1.1.2 Referenzarzneimittel

Als Referenzarzneimittel für die vereinfachte Zulassung eines BWS gilt ein bei Swissmedic auf der Basis einer vollständigen Dokumentation<sup>2</sup> im Verfahren nach Artikel 11 HMG zugelassenes Arzneimittel, das denselben Wirkstoff enthält wie das Arzneimittel, dessen Zulassung beantragt wird. Ein Referenzarzneimittel ist ein Arzneimittel, das in der Zulassungsdokumentation des BWS als Referenz für die Vergleichbarkeit seiner präklinischen und klinischen Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wird, d.h. auf dessen Prüfungsergebnisse sich das Gesuch um Zulassung als BWS abstützt.

Eine Gesuchstellerin kann sich auf die für die Zulassung weiterer Arzneimittel vorgelegten Prüfungsergebnisse abstützen, wenn für ihr BWS eine Indikation, eine Darreichungsform, eine Dosisstärke, eine Dosierungsempfehlung und/oder ein Verabreichungsweg beantragt wird, welche bzw. welcher für das Referenzarzneimittel nicht zugelassen wurde. In diesem Fall müssen die innovativen Aspekte beim zusätzlich herangezogenen Referenzarzneimittel auf der Basis einer vollständigen Dokumentation zugelassen worden sein.

### 1.1.3 Vergleichsarzneimittel

Als Vergleichsarzneimittel wird dasjenige Arzneimittel bezeichnet, das im Rahmen einer Äquivalenzstudie oder einer vergleichenden Wirksamkeitsstudie mit dem angemeldeten Arzneimittel verglichen wird (siehe auch Kapitel 5.6 und 6.3.6).

### 1.1.4 Testarzneimittel / zur Zulassung angemeldetes Arzneimittel

Unter Testarzneimittel wird das in den vergleichenden Untersuchungen eingesetzte Arzneimittel, das mit dem Referenzarzneimittel resp. Vergleichsarzneimittel verglichen wird, verstanden.

Das zur Zulassung angemeldete Arzneimittel und das Testarzneimittel weisen die gleiche Zusammensetzung und Spezifikation auf und wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

---

<sup>2</sup> Analytische, chemische und pharmazeutische, präklinische und klinische Dokumentation: alle Prüfungsergebnisse, auf die sich das BWS beziehen möchte, müssen in der Dokumentation des Referenzarzneimittels enthalten sein.

Allfällige Unterschiede zwischen dem Testarzneimittel und dem angemeldeten Arzneimittel sind zu beschreiben und zu bewerten (siehe Kapitel 6.3.4).

### 1.1.5 Therapeutische Äquivalenz

Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man ein innerhalb definierter Grenzen identisches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil zweier Arzneimittel. Der Nachweis erfolgt in klinischen Studien, unter Verwendung geeigneter Studiendesigns und entsprechender statistischer Verfahren (Äquivalenzstudie mit a priori Festlegung der Äquivalenzkriterien, Vergleich auf Basis von Konfidenzintervallen, Festlegung geeigneter Endpunkte, hohe Protokoll-Compliance und eine ausreichende Fallzahl zur Gewährleistung einer ausreichenden Teststärke). Der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz kann ersatzweise durch den Nachweis der pharmakokinetischen oder in gewissen Fällen pharmakodynamischen Bioäquivalenz geführt werden.

### 1.1.6 Pharmazeutische Äquivalenz

Arzneimittel sind pharmazeutisch äquivalent, wenn sie die gleiche Menge an aktiver Substanz in der gleichen Darreichungsform enthalten und sie unter den gleichen Bedingungen über denselben Applikationsweg verabreicht werden. Pharmazeutische Äquivalenz impliziert nicht notwendigerweise Bioäquivalenz, da Unterschiede in der Hilfsstoffzusammensetzung und / oder im Herstellungsprozess oder weitere Variablen einen Einfluss haben können.

### 1.1.7 Bioäquivalenz

Zwei Arzneimittel mit der/den gleichen aktiven Substanz(en) werden nach Verabreichung der gleichen molaren Dosen als bioäquivalent angesehen, wenn die Geschwindigkeit der Absorption ( $C_{max}$  und  $t_{max}$ ) und das Ausmass der systemischen Verfügbarkeit (AUC) vergleichbar sind. Die individuell zutreffenden Voraussetzungen bezüglich Studiendesign, Messparameter, statistischen Methoden, Grenzwerte, etc. werden in den Richtlinien beschrieben, die für Swissmedic den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik repräsentieren (Anhänge: Klinik, insbesondere *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.1.8 Evaluation*).

### 1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Das Biopharmazeutische Klassifikationssystem (BCS) ist ein Konzept, mit welchem Arzneistoffe aufgrund ihrer Löslichkeit in wässrigen Lösungen und ihrer intestinalen Permeabilität klassifiziert werden. Zusammen mit der *in vitro* Freisetzung des Wirkstoffes aus dem pharmazeutischen Produkt werden im BCS drei wichtige Faktoren berücksichtigt, welche die Rate und das Ausmass der Absorption aus oralen Formen bestimmen. Details siehe *ICH Harmonised Guideline M9 "Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers"*.

### 1.1.9 Biowaiver

Als Biowaiver wird eine Zustimmung, üblicherweise von einer regulatorischen Behörde, bezeichnet, dass auf eine Bioäquivalenzstudie an Menschen in einem konkreten Fall unter bestimmten zu erfüllenden Voraussetzungen verzichtet werden kann (Requirement for a **bioequivalence trial waived**,

to waive > erlassen, verzichten). Der Beleg für Äquivalenz wird in diesem Fall durch andere Untersuchungen oder Nachweise als durch *in vivo* Bioäquivalenztests beigebracht (siehe Kapitel 5.6).

## 1.2 Abkürzungen

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
AUC	Area under the curve
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BWS	Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
$C_{max}$	maximale Konzentration (Mass für die Geschwindigkeit der Absorption eines Arzneistoffs)
DCI	Denominatio Communis Internationalis
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency
FI	Fachinformation
GCP	Good Clinical Practice
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (SR 812.214.5)
GLP	Good Laboratory Practice / Gute Laborpraxis
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IKS	Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel Schweiz
INN	International Nonproprietary Name
NAS	Arzneimittel mit neuer aktiver Substanz
PD	Pharmakodynamik
PI	Patienteninformation
SL	Spezialitätenliste (Bundesamt für Gesundheit)
$t_{max}$	Zeitpunkt der maximalen Konzentration eines Arzneistoffs
TDDS	Transdermal Drug Delivery Systems
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (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
WL	Wegleitung

## 2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Wegleitung (WL) beschreibt die Anforderungen an die Dokumentation für die Einreichung und Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen (BWS). Es handelt sich bei

dieser Wegleitung um einen Leitfaden, der sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Diese Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Dritten soll durch die Publikation der WL transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Praxis der Swissmedic zu erfüllen sind.

Zudem zieht Swissmedic bei der Begutachtung der Gesuchunterlagen im Rahmen dieser WL als Ausdruck des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik die jeweils gültige Fassung des Arzneibuches oder relevanter Richtlinien (Guidelines) des europäischen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) oder der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Technical Reports der WHO oder weiterer im Anhang aufgeführter Richtlinien als Bewertungsgrundlagen bei.

Die WL soll dazu beitragen, die Voraussetzungen und Anforderungen zur Einreichung und Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen in der Schweiz klar zu formulieren.

### 3 Geltungsbereich

Diese WL gilt für die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen gemäss Art. 14 Abs. 1 Bst. a HMG.

Diese WL gilt für folgende Gesuchstypen:

- Zulassungsgesuche für Arzneimittel, die sich betreffend Indikation, Darreichungsform<sup>3</sup>, Dosisstärke, Verabreichungsweg und Dosierungsempfehlung auf ein bereits von Swissmedic aktuell oder früher zugelassenes Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützen.
- Zulassungsgesuche für Arzneimittel mit einer Indikation, einer Darreichungsform, einer Dosisstärke, einem Verabreichungsweg und/oder einer Dosierungsempfehlung, die beim Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff bis anhin nicht zugelassen sind oder waren; unter Berücksichtigung der WL *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz*.
- Zulassungsgesuche für Änderungen betreffend Indikation, Darreichungsform, Dosisstärke, Verabreichungsweg und Dosierungsempfehlung bereits zugelassener Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff; unter Berücksichtigung der WL *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* und der WL *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM*.
- Zulassungsgesuche für Kombinationsarzneimittel aus mehreren bekannten Wirkstoffen.

Diese WL gilt nicht:

- für alle oben nicht genannten Zulassungserweiterungen und Änderungsgesuche (siehe hierfür WL *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM*)
- für folgende Arzneimittel (vgl. Artikel 12 Abs. 5 VAZV):
  - a) immunologische Arzneimittel
  - b) Blutprodukte
  - c) Arzneimittel, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten
  - d) biotechnologische Arzneimittel sowie

---

<sup>3</sup> Darreichungsformen sind definiert in der aktuell gültigen Version der Standard Terms des EDQM ([European Directorate for the Quality of Medicines](#)), Kapitel 1 „pharmaceutical dosage forms“ (I.S.B.N. 92-871-5734-0)

- e) Arzneimittel für neuartige Therapien, basierend auf Methoden des Gentransfers (Gentherapeutika)

Diese WL findet auf die in den folgenden WL geregelten Arzneimittelkategorien keine Anwendung:

- Wegleitung *Zulassung Biosimilar*
- Wegleitung *Zulassung Antidota*
- Wegleitung *Zulassung Antivenine*
- Wegleitung *Zulassung Allergenpräparaten*
- Wegleitung *Zulassung Phytoarzneimittel*
- Wegleitung *Zulassung Homöopathika, Anthroposophika und weitere Komplementärarzneimittel*
- Wegleitung *Zulassung Medizinalgas*
- Wegleitung *Zulassung Radiopharmazeutikum*

## 4 Rechtsgrundlagen

Das vereinfachte Verfahren für die Zulassung von Arzneimitteln der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen richtet sich insbesondere nach folgenden Gesetzes- und Verordnungsbestimmungen:

### HMG

- Art. 12 Zulassung von im wesentlichen gleichen Arzneimitteln
- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren, Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (Abs. 1 Bst. a)

### VAM

- Art. 30 Unterlagenschutz (Art. 12 HMG)

### VAZV

- Art. 12 Grundsatz
- Art. 13 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen
- Art. 14 Nachweis der Sicherheit und der therapeutischen Wirksamkeit

## 5 Allgemeine Anforderungen und Begutachtungsgrundsätze

### 5.1 Zulassungsgesuche für BWS ohne Innovation

Eine Zulassung für ein BWS, welches sich betreffend Indikation, Darreichungsform, Dosisstärke, Dosierungsempfehlung und Verabreichungsweg vollständig auf ein oder mehrere von Swissmedic aktuell oder früher zugelassene(s) Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützt, kann wie folgt beantragt werden:

- Es ist eine vollständige Dokumentation Qualität einzureichen
- Es ist der Nachweis zu erbringen, dass die mit dem/den Referenzarzneimittel gewonnenen Erkenntnisse zur präklinischen und klinischen Sicherheit und Wirksamkeit mit ausreichender Sicherheit auf das angemeldete Arzneimittel übertragbar sind (siehe Kapitel 5.6).
- Ist/sind das/die Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen, gelten zusätzlich die in Kapitel 5.4 beschriebenen Anforderungen
- Details siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 1a und 1b

## 5.2 Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation

Ein neu zuzulassendes BWS, das sich auf ein bereits von Swissmedic aktuell oder früher zugelassenes Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützt, kann eine neue oder zusätzliche Indikation, eine neue oder zusätzliche Darreichungsform, eine neue oder zusätzliche Dosisstärke, eine neue oder zusätzliche Dosierungsempfehlung und/oder einen neuen oder zusätzlichen Verabreichungsweg im Vergleich zum Referenzarzneimittel aufweisen.

- Für die neuen, in der Schweiz bisher nicht zugelassenen Aspekte sind die Nachweise gemäss *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* zu erbringen.
- Für die bekannten Aspekte kann auf die Dokumentation des bereits zugelassenen Referenzarzneimittels abgestützt werden (siehe Kapitel 5.1)
- Ist das Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen, gelten zusätzlich die in Kapitel 5.4 beschriebenen Anforderungen
- Details siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 2b, 3b, 4b, 5b, 6b und 2c, 3c, 4c, 5c, 6c

## 5.3 Änderungsgesuche für eine neue Indikation, Darreichungsform, Dosisstärke, Dosierungsempfehlung und/oder Verabreichungsweg bei einem zugelassenen BWS

Für zugelassene BWS können Änderungen bezüglich einer neuen Indikation, einer neuen Darreichungsform, einer neuen Dosisstärke, einer neuen Dosierungsempfehlung und/oder eines neuen Verabreichungswegs wie folgt beantragt werden:

- Für die neuen, in der Schweiz bisher nicht zugelassenen Aspekte sind die Nachweise gemäss *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* zu erbringen
- Für die bekannten Aspekte kann auf die Dokumentation des bereits zugelassenen Präparates abgestützt werden (siehe Kapitel 5.1)
- Details siehe im Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 2a, 3a, 4a, 5a, 6a

## 5.4 BWS mit Bezug auf ein nicht mehr zugelassenes Referenzarzneimittel oder ein Arzneimittel mit einer Exportzulassung

Für die Kategorisierung eines Arzneimittels als BWS muss das im Zulassungsantrag bezeichnete Referenzarzneimittel bei Gesuchseinreichung nicht mehr zwingend über eine Zulassung verfügen. Ist bei Gesuchseinreichung kein Referenzarzneimittel im Sinne von Art. 12 Abs. 2 VAZV mehr in der Schweiz zugelassen, stehen der Gesuchstellerin die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung.

- a) Sie bezieht sich auf ein von Swissmedic früher auf der Basis einer vollständigen Dokumentation zugelassenes Arzneimittel.  
Zu diesem Zweck belegt die Gesuchstellerin alle Aspekte der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Wirkstoffes anhand von aussagekräftigem, wissenschaftlichem Erkenntnismaterial (siehe auch Kapitel 5.11). Insbesondere die in der Zwischenzeit bekannt gewordenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BWS (sowohl aus klinischer als auch präklinischer Sicht) und/oder neuen Therapiemöglichkeiten, die eine Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zur Folge haben können, sind entsprechend zu bewerten.  
Besondere Beachtung soll auch jenen Daten geschenkt werden, die aufgrund nachträglich hinzugekommener Zulassungsanforderungen in der Zulassungsdokumentation des gewählten

Referenzarzneimittels noch nicht berücksichtigt wurden. Im Falle fehlender Daten/Studienergebnisse legt die Gesuchstellerin dar, weshalb sie das Arzneimittel dennoch als ausreichend wirksam und/oder sicher erachtet.

- b) Sie kann ihr Gesuch auf die Dokumentation eines anderen Arzneimittels beziehen, das zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung in der Schweiz zugelassen ist, aber selbst nicht über eine vollständige Dokumentation verfügt. Swissmedic bestimmt hier jeweils im Einzelfall, ob die Dokumentation des anstelle des Referenzarzneimittels beigezogenen Arzneimittels ausreicht, um Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des BWS zu gewährleisten (Art. 12 Abs. 3 Bst. a VAZV).
- c) Sie kann ihr Gesuch auf die Dokumentation zu einem Zulassungsgesuch in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle im Sinne von Art. 13 HMG beziehen. Swissmedic bestimmt dann jeweils im Einzelfall, ob die Dokumentation des als Referenz herangezogenen Arzneimittels ausreicht, um Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. In diesem Fall muss die Gesuchstellerin eine Dokumentation nach Art. 16 Abs. 1 VAM einreichen (Art. 12 Abs. 3 Bst. b VAZV).
- d) Sie kann ihr Gesuch auf veröffentlichte Fachliteratur (siehe Kapitel 5.11) beziehen. Die Gesuchstellerin weist dafür nach, dass die Wirkstoffe ihres Arzneimittels für die beantragte Indikation und Anwendungsart seit mindestens 10 Jahren verwendet werden, und dass ihre Sicherheit und Wirksamkeit in der wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert und allgemein anerkannt sind. (Art. 12 Abs. 3 Bst. c VAZV). Besondere Bedeutung hat dabei, in welchem Umfang die Wirkstoffe klinisch verwendet wurden und ob die wissenschaftlichen Bewertungen kohärent sind.

Zudem gelten folgende Anforderungen:

- In all diesen Fällen ist Swissmedic eine vollständige Dokumentation Qualität einzureichen.
- Details siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 1b, 2c, 3c, 4c, 5c, 6c

## 5.5 Kombinationsarzneimittel mit bekannten Wirkstoffen

Für die Zulassung von fixen Arzneimittelkombinationen mit bekannten Wirkstoffen sind zusätzlich zu den für Einzelwirkstoffarzneimittel geltenden Bestimmungen gemäss Kapitel 5.1 bis 5.4 die Anforderungen gemäss Art 6 AMZV zu erfüllen. Ausführlichere Hinweise zum Stand der Wissenschaft zu notwendigen Unterlagen und zur Erlangung der Zulassung für Kombinationspräparate können den *WHO Guidelines for Registration of Fixed-dose Combination Medicinal Products* (WHO Technical Report Series, No. 929, 2005: Annex 5), bei Bedarf den in diesem Dokument zitierten weiteren Richtlinien, sowie für den Bereich Präklinik insbesondere der ICH Richtlinie M3 entnommen werden.

Des Weiteren ist zu beachten:

- a) für Kombinationspackungen (d.h. zwei oder mehr bereits zugelassene Arzneimittel werden in unveränderter Form neu in einer gemeinsamen Packung zusammengeführt)
  - Falls keine Änderung an den Arzneimitteln erfolgt ist (d.h. es kann der Nachweis geführt werden, dass die in der Kombinationspackung zusammengeführten Arzneimitteln bezüglich Formulierung und Herstellung identisch sind mit bereits zugelassenen Arzneimitteln), genügt für die Qualitätsdokumentation der Verweis auf die Einzelpräparate und die Angabe der begründeten Haltbarkeitsfrist sowie des Lagerungshinweises für das Kombinationsarzneimittel. Falls z.B. bezüglich der Primärverpackung eine Änderung erfolgt, sind zusätzlich die entsprechend angepassten Module 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 und 3.2.P.8 einzureichen.
  - Weitere Details siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 7a, 7b, 7c

- b) für Kombinationsarzneimittel (d.h. ein einziges pharmazeutisches Endprodukt, das aus zwei oder mehr Einzelarzneimittel in fixem Dosisverhältnis besteht)
  - Es ist eine vollständige Dokumentation Qualität (Modul 2.3 und 3) einzureichen.
  - Detail siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 8a, 8b bzw. 8c
- c) für Kombinationsarzneimittel aus BWS und NAS müssen die Nachweise gemäss *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* erbracht werden (siehe Kapitel 9.2 Übersichtstabellen: 7d, 8d).

## 5.6 Nachweis der Übertragbarkeit der Prüfungsergebnisse des Referenzarzneimittels

Wird für ein BWS eine vereinfachte Zulassung beantragt, so ist nachzuweisen, dass die Erkenntnisse zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit, die zur Zulassung des Referenzarzneimittel in der Schweiz geführt haben, mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auf das neu angemeldete Arzneimittel übertragbar sind.

Art, Umfang und wissenschaftliche Verlässlichkeit der notwendigen Nachweise sind sowohl von der Darreichungsform, dem Verabreichungsweg, der Art des Wirkstoffs (seinen physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften), als auch der/den zur Zulassung beantragten Indikation(en) abhängig. Die von der Gesuchstellerin gewählten Nachweise zur Übertragbarkeit sind in einer Stellungnahme wertend zusammenzufassen und wissenschaftlich zu begründen.

Im Wesentlichen sind dafür folgende Nachweise möglich; diese können im Rahmen eines Antrages kombiniert werden:

- Nachweis der pharmazeutischen Qualität: Details siehe Kapitel 6.3
- Nachweis der pharmakokinetischen Vergleichbarkeit: Details siehe Kapitel 6.5.2
- Nachweis der pharmakodynamischen Vergleichbarkeit: Details siehe Kapitel 6.5.3
- Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit in klinischen Wirksamkeits-/ Sicherheitsstudien: Details siehe Kapitel 6.5.4
- Nachweis, dass auf Grund der besonderen Eigenschaften des Arzneimittels und des Wirkstoffs auf einen in vivo Nachweis der Übertragbarkeit verzichtet werden kann, wenn aussagekräftige in vitro Daten eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wahrscheinlich machen (z.B. BCS-basierter Biowaiver). Detaillierte Anforderungen finden sich in der CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98) und in der ICH Harmonised Guideline M9 "Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers".

Die Übertragbarkeit kann in bestimmten Situationen ohne weiteren Nachweis angenommen werden, z.B. wenn es sich sowohl beim angemeldeten Arzneimittel wie auch beim Referenzarzneimittel um eine wässrige Lösung desselben Wirkstoffes in derselben Konzentration ohne weitere Hilfsstoffe handelt. Weitere Beispiele, bei denen ein solcher Nachweis entfallen kann, sind in der *CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98* enthalten.

## 5.7 Anforderungen an zu untersuchende Dosisstärken

Die zu untersuchende(n) Dosisstärke(n) und Einzeldosen sowie allfällige für die Erteilung eines Biowaivers kumulativ zu erfüllenden Voraussetzungen sind in der *Guideline on the Investigation of*

*Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.1.6 Strength to be investigated* ausführlich beschrieben.

## **5.8 Auf BCS basierende Biowaiver**

Unter den in der *ICH Harmonised Guideline M9 “Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers”* detailliert beschriebenen Voraussetzungen kann ein BCS-basierter Biowaiver für schnell freisetzende orale Darreichungsformen, die einen Wirkstoff oder Wirkstoffe der BCS Klasse 1 oder 3 enthalten, erteilt werden.

## **5.9 Anforderungen bei verschiedenen Arzneiformen**

Swissmedic folgt den Anforderungen der *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Appendix II*.

Die Voraussetzungen für einen Biowaiver bei verschiedenen Arzneiformen mit gelöstem Wirkstoff sind dort mit Querverweis auf weitere Richtlinien beschrieben.

## **5.10 Anforderungen bei Arzneimitteln mit komplexer, heterogener Struktur**

Bei Arzneimitteln mit komplexer, heterogener Struktur des Wirkstoffs (resp. der Formulierung) können in Abhängigkeit der Produktegruppe resp. der fehlenden Möglichkeit zur vollständigen chemisch/physikalischen Charakterisierung zusätzliche Anforderungen an die Dokumentation gelten. Im Einzelfall können beispielsweise zusätzliche Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik oder Toxizität notwendig sein, um zu belegen, dass die Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsdaten des Referenzarzneimittels übertragbar sind.

Mit dem Zulassungsgesuch ist eine entsprechende Begründung zum gewählten Gesuchstyp (BWS mit resp. ohne Innovation) und zum Umfang des vorgelegten Datenpakets einzureichen.

Bestehen bezüglich der produktspezifischen Anforderungen an die Dokumentation Unsicherheiten, empfiehlt Swissmedic dringend, die offenen Punkte im Rahmen eines Firmenmeetings vor Einreichung zu klären (vgl. *WL Firmenmeetings im Bereich Zulassung*).

## **5.11 Anforderungen an beigezogenes wissenschaftliches Erkenntnismaterial**

Eine Gesuchstellerin kann sich zusätzlich zu den bei Swissmedic vorliegenden Unterlagen des Referenzarzneimittels auch auf öffentlich zugängliches, wissenschaftliches Erkenntnismaterial beziehen.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial werden insbesondere anerkannt:

- wissenschaftliche Fachliteratur
- Auszüge aus Datenbanken zur Pharmakologie, Toxikologie und klinischen Nebenwirkungen des BWS
- Sammlung von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung möglich machen
- aktuelle Gutachten und Therapieleitlinien von Fachgesellschaften
- Erkenntnisse aus der Anwendung des zugelassenen Referenzarzneimittels

Die Beweiskraft des verwendeten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials hängt vor allem ab von Qualität und Umfang des Materials sowie der Konsistenz der abzuleitenden Aussagen.

Die folgenden Qualitätsmerkmale werden für die Begutachtung als richtungsweisend angesehen:

- Die Auswahlkriterien der Literaturzusammenstellung (Suchstrategie, Liste der durchsuchten Datenbanken, Dienstanbieter) sind transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zusätzlich verwendete Suchstrategien sind ebenfalls dokumentiert.
- Sowohl vorteilhafte als auch weniger vorteilhafte Ergebnisse werden in die Analyse eingearbeitet und widersprüchliche Erkenntnisse diskutiert.
- Die zitierten Publikationen - in der Regel Originalpublikationen - entsprechen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik und sind in von Experten begutachteten Fachzeitschriften (peer-reviewed) veröffentlicht worden.
- Aus den zitierten Studien geht hervor, ob die Durchführung in Übereinstimmung mit GCP/GLP-Anforderungen erfolgte. Die Publikationen weisen einen genügend hohen Detaillierungsgrad auf, um die Ergebnisse mit ausreichender Sicherheit auf das angemeldete Arzneimittel extrapolieren zu können.
- Die Ergebnisse allfälliger epidemiologischer Studien (v.a. solche mit vergleichendem Design) sind als Ergänzung zu Daten aus publizierten, kontrollierten klinischen Studien eingereicht worden. Die Übertragbarkeit der wesentlichen Kenndaten (wie z.B. beanspruchte Indikation, Dosisstärke, Darreichungsform, Dosierungsempfehlung, Verabreichungsweg) auf das beantragte BWS wurde nachweislich dargelegt.
- Wissenschaftliche Publikationen resp. Literaturdaten werden vollständig, d.h. nicht nur als Abstract eingereicht und referenziert.

## **5.12 Unterlagenschutz**

### **5.12.1 Erteilung Unterlagenschutz**

Für innovative Gesuche um Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen (BWS mit Innovation) kann ein Unterlagenschutz gewährt werden. Die diesbezüglichen Anforderungen sind in der WL *Unterlagenschutz* beschrieben.

### **5.12.2 Einreichzeitpunkt Gesuch und Datum der Neuzulassung**

Stimmt die Zulassungsinhaberin einer Referenzierung auf ihre geschützten Unterlagen nicht zu, kann ein Gesuch um Zulassung eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels, das sich auf die geschützten Daten stützt, frühestens zwei Jahre vor Ablauf der Schutzdauer eingereicht werden (Art. 12 Abs. 2 HMG). Erfolgt eine entsprechende Einreichung früher, so tritt Swissmedic auf das Gesuch nicht ein (Art. 30 Abs. 6 VAM).

Die Neuzulassung des im Wesentlichen gleichen Arzneimittels wird frühestens am ersten Tag nach Ablauf der Schutzdauer erteilt. Wird die Gesuchsbearbeitung bei Swissmedic vor Ablauf der Schutzdauer beendet, wird die Verfügung zwar schon unmittelbar nach Abschluss der Begutachtung ausgestellt, die Zulassung wird jedoch erst mit Wirkung auf den ersten Tag nach Ablauf der Schutzdauer erteilt.

Änderungsgesuche für ein im Wesentlichen gleiches Arzneimittel können ab Erhalt der Neuzulassungsverfügung eingereicht werden und werden von Swissmedic entsprechend bearbeitet, selbst wenn der Wirkungseintritt in der Neuzulassungsverfügung zeitlich hinausgeschoben worden ist (siehe hierzu auch die WL *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM*).

### 5.12.3 Zulassung noch geschützter Anwendungen

Beinhaltet ein Neuzulassungsgesuch für ein im Wesentlichen gleiches Arzneimittel Anwendungen, welche (noch) unter Schutz stehen, kann eine allfällige Zulassung nur mit Wirkung nach Ablauf der Schutzdauer der am längsten geschützten Anwendung erteilt werden. Um schon vorher eine auf einzelne Anwendungen beschränkte Zulassung zu erhalten, muss die Gesuchstellerin auf eine Zulassung der noch unter Schutz stehenden Anwendungen verzichten. Die betreffenden Anwendungen des Referenzarzneimittels können frühestens am ersten Tag nach Ablauf der jeweiligen Schutzfrist für das im Wesentlichen gleiche Arzneimittel beantragt werden. Ist die Arzneimittelinformation in den für die jeweilige Anwendung relevanten Rubriken mit derjenigen des Referenzarzneimittels identisch, ist für die nachträgliche Zulassung einer weiteren Anwendung eine Änderungsmeldung vom Typ IA<sub>IN</sub> vorzulegen (AE IAIN AI/PE Anpass an Ref C.I.2 a). Weicht der Wortlaut in den relevanten Passagen von demjenigen für das Referenzarzneimittel ab, handelt es sich um eine Änderung vom Typ IB (AE IB AI/PE Anpass an Ref C.I.2 a) (vgl. hierzu auch die *WL Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM*).

### 5.13 Arzneimittelbezeichnung

Die Bezeichnung eines BWS muss Artikel 9 Abs. 4 VAM entsprechen und kann aus einem Fantasienamen oder dem Namen des Wirkstoffs (Bezeichnung nach DCI/INN) verbunden mit einer Firmenbezeichnung bestehen. Für ein BWS ohne Innovation sollte die Verwendung eines Arzneimittelnamens bestehend aus der Wirkstoffbezeichnung nach DCI/INN in Verbindung mit dem Firmennamen gewählt werden.

### 5.14 Arzneimittelinformation

Bei BWS ohne Innovation muss die Fachinformation in den Rubriken 4 - 15 und die Patienteninformation in den Rubriken 3 - 9 textlich mit derjenigen des/r Referenzarzneimittel/s identisch sein (Anhang 4 Ziff. 1 Abs. 5 resp. Anhang 5 Ziff. 1 Abs. 6 der AMZV).

Begründete Abweichungen in den obengenannten Rubriken sind möglich z.B. wenn

- der Unterlagenschutz für Änderungen des Referenzarzneimittels (z.B. Indikationserweiterungen) noch nicht abgelaufen ist (falls Ergänzungen einer solchen Teilindikation nach Ablauf des Unterlagenschutzes beantragt werden, müssen diese als entsprechende Änderung eingereicht werden).
- Unterschiede zum Referenzarzneimittel bestehen, welche auf den Text der Arzneimittelinformation einen Einfluss haben.
- neue Indikationen, neue Darreichungsform, neue Dosisstärken, neue Dosierungsempfehlungen oder neue Verabreichungswege zugelassen werden.
- die Gesuchstellerin unter Einreichung eines entsprechenden Belegs<sup>4</sup> aufzeigt, dass auf einer Teilindikation noch ein Patentschutz besteht. Eine solche Teilindikation muss erst dann in der Arzneimittelinformation des BWS veröffentlicht werden, wenn der Patentschutz abgelaufen ist; Swissmedic kann eine solche patentgeschützte Teilindikation jedoch bereits während der Laufdauer des Patentschutzes zulassen (vgl. Art. 9 Abs. 1 Bst. c des Patentgesetzes)<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> z.B. Auszug aus dem Patentregister mit Angabe des Ablaufdatums der entsprechenden Teilindikation

<sup>5</sup> [SR 232.14](#)

Weitere begründete Abweichungen sind auf Antrag möglich.

- In Fällen, wo die Eruiierung eines einzigen Referenzarzneimittels nicht ohne weiteres möglich ist, z.B. bei fixen Arzneimittelkombinationen mit vielen Abweichungen gegenüber den erstmals mit diesen Wirkstoffen zugelassenen Arzneimitteln oder wenn die Arzneimittelinformation des BWS auf einem aktuelleren Stand des Wissens beruht als diejenige des Referenzarzneimittels, kann von der oben genannten Regel für die Gestaltung der Arzneimittelinformation abgewichen werden.
- Besteht für das Referenzarzneimittel eine Sammelfachinformation für verschiedene Darreichungsformen, so können für einzelne Darreichungsformen des BWS nur die notwendigen und zutreffenden Textabschnitte der Sammelfachinformation übernommen werden, sofern dies mit den jeweiligen Indikationen und Dosierungsanweisungen vereinbar ist.
- Spätere Aktualisierungen der Arzneimittelinformationen des Referenzarzneimittels müssen für relevante Änderungen übernommen werden und Swissmedic als entsprechende Änderung der Arzneimittelinformation eingereicht werden. Sind die Arzneimittelinformationstexte des angemeldeten Arzneimittels mit denen des Referenzarzneimittels identisch, können nachfolgende Änderungen als entsprechende Änderungen des Typs IAIN resp. IB (siehe C.I.2 im FO Änderungen Zulassungserweiterungen HAM) innerhalb von 90 Kalendertagen eingereicht werden. Der Stand der Arzneimittelinformation dieser BWS ist dann derselbe wie beim Referenzarzneimittel.

In allen Fällen, in denen das Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen ist und somit nicht auf eine aktuelle Arzneimittelinformation Bezug genommen werden kann, ist durch die Gesuchstellerin eine aktualisierte Fach- und Patienteninformation zu erstellen, in welcher die neuen Aspekte referenziert sind.

## 5.15 Packungsmaterial

Gestützt auf Anh. 1 Ziff. 1 Abs. 4 AMZV<sup>6</sup> sind auf der äusseren Packung von BWS ohne Innovation, welche nicht mehr als drei Wirkstoffe enthalten, die Namen der Wirkstoffe mit international gebräuchlicher Kurzbezeichnung (INN) wie folgt anzubringen:

- Wenn die Gesuchstellerin vorsieht, für das Arzneimittel anschliessend an die Swissmedic-Zulassung beim BAG die Aufnahme in die SL als mit einem Referenzarzneimittel austauschbares Arzneimittel (Generikum) zu beantragen, sind die Namen der Wirkstoffe direkt vor dem Handels- oder Firmennamen anzubringen.
- In den übrigen Fällen sind die Namen der Wirkstoffe direkt unterhalb des Handelsnamens anzubringen.

Die Gesuchstellerin gibt im Begleitschreiben an, ob sie eine Aufnahme des Arzneimittels als Generikum in die SL-Liste anstrebt.

## 6 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

### 6.1 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der WL *Formale Anforderungen* und im zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen* festgehalten.

---

<sup>6</sup> [SR 812.212.22](#)

Wurde in der/den Bioäquivalenzstudie(n) ein im Ausland bezogenes Vergleichs Arzneimittel verwendet, sind die Daten zum ausländischen Vergleichs Arzneimittel im Modul 1 einzureichen und im Begleitbrief zu erwähnen. Eine tabellarische Zusammenstellung der Vergleichskriterien zwischen dem ausländischen Vergleichs Arzneimittel und dem Schweizer Referenzarzneimittel ist einzureichen.

Bei Gesuchen um Berücksichtigung der Prüfungsergebnisse ausländischer Behörden sind zudem die Anforderungen der Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG* zu erfüllen.

## **6.2 Übersichten und Zusammenfassungen (Modul 2)**

### **6.2.1 Quality Overall Summary (Modul 2.3)**

Für BWS (mit und ohne Innovation) ist ein vollständiges Modul 3 erforderlich. Eine Zusammenfassung dieser Daten muss in der Quality Overall Summary (Modul 2.3) vorgelegt werden.

### **6.2.2 Nonclinical Overview (Modul 2.4)**

Im Nonclinical Overview (Modul 2.4) ist eine Zusammenfassung von nicht-klinischen experimentellen und/oder bibliographischen Daten zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie sowie eine Risikoabschätzung vorzulegen.

Neue experimentelle Studien sind in Kapitel 2.4.1 *Overview of the Nonclinical Testing Strategy* mit Studientitel aufzulisten, inkl. Angabe betreffend GLP-Status. Im Weiteren sind die Studien in Modul 2.6 *Nonclinical Written and Tabulated Summaries* zusammenzufassen und die Studienberichte im Modul 4 einzureichen.

Falls keine experimentelle Studie durchgeführt wurde, ist dies in Kapitel 2.4.1 zu begründen. Bei Bezugnahme auf ein Referenzarzneimittel genügen bibliografische Daten. In beiden Fällen muss die Gesuchstellerin bereits im Begleitschreiben klarstellen, ob es sich um ein Gesuch mit oder ohne experimentelle nicht-klinische Daten handelt.

Das Dokument soll den Anforderungen an wissenschaftliches Erkenntnismaterial entsprechen (siehe Kapitel 5.11). Anpassungen an den Stand der Wissenschaft sollen auch im Bereich der Fachinformation kommuniziert werden.

Bei Verwendung von neuen oder in Bezug auf das Referenzarzneimittel anderen Hilfsstoffen sind diese auf die mögliche Sicherheitsrelevanz kritisch zu beurteilen.

Betreffend Verunreinigungen sind die entsprechenden ICH-Richtlinien zu berücksichtigen und ein Verweis auf die betroffenen Kapitel in Modul 3 anzubringen.

Werden im Vergleich zum Referenzarzneimittel neue Aspekte beantragt, sind für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit (Nutzen-Risikoanalyse) der Anwendung des beantragten Arzneimittels Unterlagen zu den neuen Aspekten gemäss den Begutachtungsgrundsätzen der *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* einzureichen und kritisch zu werten.

Für Kombinationsarzneimittel wird auf ICH M3 verwiesen. Insbesondere sind Abklärungen zu potentiellen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Interaktionsrisiken vorzulegen.

### 6.2.3 Clinical Overview (Modul 2.5)

Eine Zusammenfassung aller Daten aus Modul 5 ist im Clinical Overview (Modul 2.5) vorzulegen.

#### **BWS ohne Innovation**

Bezieht sich der Zulassungsantrag vollständig auf die Dokumentation eines aktuell zugelassenen Referenzarzneimittels ist lediglich die Zusammenfassung derjenigen Untersuchungen im Clinical Overview erforderlich, die belegen, dass die mit dem Referenzarzneimittel gewonnenen Erkenntnisse auf das angemeldete Arzneimittel anwendbar resp. übertragbar sind. Die Methodik der verwendeten Untersuchungen sowie deren Ergebnisse sind kritisch zu würdigen und mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen.

Im Clinical Overview sollte gegebenenfalls begründet werden, wieso auf den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz verzichtet werden kann. Es sollte aufgrund der pharmakologischen und galenischen Eigenschaften des Arzneimittels das Design der im Gesuch verwendeten Studien entsprechend den aktuellen Leitlinien beschrieben werden. Detaillierte Angaben hierzu können insbesondere der folgenden Richtlinie entnommen werden: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.1.*

Es sollte kritisch beurteilt werden, ob die gefundenen pharmakokinetischen Ergebnisse in Höhe und Variabilität mit den in der Arzneimittelinformation des Referenzarzneimittels publizierten Daten oder allenfalls Daten aus peer reviewed Publikationen übereinstimmen (Reprints sind in Section 5.4 vorzulegen).

Bei therapeutischen Äquivalenzstudien sollte eine kritische Diskussion speziell auf die Sensitivität der Studie eingehen und eventuell vorhandene Wirksamkeitsunterschiede offenlegen. Gegebenenfalls sollten die Werte für die absoluten Unterschiede der primären Endpunkte auf ihre klinische Relevanz (Delta) hin diskutiert werden.

Im Hinblick auf einen allfälligen Biowaiver für verschiedene Dosisstärken sollten die pharmakokinetischen Eigenschaften, speziell die Linearität der Absorption im ganzen therapeutischen Bereich, beschrieben und mit detaillierten Referenzen belegt werden. Bei Nicht-Linearität muss belegt werden, ob der Anstieg der AUC über- oder unterproportional zur Dosis erfolgt (*Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.1.6 Strength to be investigated*). Falls hohe Dosisstärken aus Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen nicht an gesunden Freiwilligen untersucht werden können, werden als alternative Möglichkeiten auch Single Dose oder Multiple Dose-Studien an solchen Patienten empfohlen (*4.1.1 Alternative Designs*).

#### **BWS mit Innovation**

Werden im Vergleich zu der für das Referenzarzneimittel erteilten Zulassung neue Aspekte beantragt, sind die für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung zu den neuen Aspekten des beantragten Arzneimittels eingereichten Unterlagen vollständig (entsprechend der *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz*) zu evaluieren und kritisch zu würdigen.

#### **Referenzarzneimittel nicht mehr zugelassen**

Bezieht sich der Zulassungsantrag auf ein zum Zeitpunkt der Einreichung in der Schweiz nicht mehr zugelassenes Referenzarzneimittel, so sind im Clinical Overview zusätzlich die in der Zeit seit Erlöschen der Zulassung des Referenzarzneimittels gewonnenen Erkenntnisse, insbesondere publizierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (z.B. Berichte über unerwünschte Wirkungen)

zusammenzufassen und kritisch zu würdigen. Diese Würdigung soll auch die Bedeutung des beantragten Arzneimittels im Vergleich zu in der Zwischenzeit aufgetretenen, neueren Behandlungsmöglichkeiten in den beanspruchten Indikationen umfassen. Zum aktuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis auf der Grundlage der gefundenen Literatur sowie eventuell vorhandener Leitlinien wissenschaftlicher Gesellschaften oder Ergebnissen von Konsensuskonferenzen ist Stellung zu nehmen.

#### **6.2.4 Nonclinical Summary (Modul 2.6)**

Ein Nonclinical Summary (Modul 2.6) ist vorzulegen, wenn experimentelle Studien von der Gesuchstellerin eingereicht werden.

#### **6.2.5 Clinical Summary (Modul 2.7)**

Ein Clinical Summary ist vorzulegen, wenn sich das beantragte Arzneimittel auf ein nicht mehr zugelassenes Arzneimittel bezieht oder wenn wesentliche neue Aspekte beantragt werden.

### **6.3 Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3)**

#### **6.3.1 Allgemeines**

Die analytische, chemische und pharmazeutische Qualität eines BWS ist gemäss Art. 3 AMZV zu dokumentieren. Relevante Leitlinien der ICH sowie der EMA sind zu berücksichtigen (siehe Kapitel 9). Die Vorgaben der Ph. Eur. und Ph. Helv. sind zu erfüllen. Werden andere Methoden verwendet, so ist deren Äquivalenz zu den Methoden der Ph. Eur. / Ph. Helv. zu belegen.

Die Präsentation analytischer, chemischer und pharmazeutischer Daten wird durch die ICH-Richtlinie *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality* beschrieben.

Betreffend den Umfang der Dokumentation siehe Kapitel 5.1 bis 5.4 und Kapitel 9.2 Übersichtstabellen.

#### **6.3.2 Anmerkung zum Wirkstoff**

Bei der Verwendung von mehreren Wirkstoffherstellern sind von der Gesuchstellerin konsolidierte Spezifikationen zu beantragen, die für sämtliche Hersteller gültig sind. Für den Fall eines Prüfpunktes mit mehreren Akzeptanzkriterien oder Methoden sind die herstellereinspezifischen Prüfungen auf den entsprechenden Hersteller zu referenzieren (z.B. Restlösungsmittel, „bei Hersteller X“). (*Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 and CHMP/QWP/227/02*).

Betreffend weiterer Vorgaben bezüglich Verwendung eines Drug Master Files (DMF)/Active Substance Master File (ASMF) oder der Verwendung eines Certificate of Suitability siehe Anhang *Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 and CHMP/QWP/227/02*.

#### **6.3.3 Verunreinigungen**

In Wirkstoff und im Fertigprodukt auftretende Verunreinigungen sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte sind zu diskutieren. Allfällige Unterschiede im Verunreinigungsprofil zwischen dem Referenzarzneimittel und dem angemeldeten Arzneimittel sind zu

bewerten (siehe Kapitel 6.3.5). Die geltenden Arzneibuchmonographien und aktuellen Guidelines der ICH sind zu berücksichtigen.

#### **6.3.4 Testarzneimittel**

Die Chargengrösse des in einer Bioverfügbarkeits- oder klinischen Studie eingesetzten Testarzneimittel liegt bei festen Formen in der Regel nicht unter 10% der Produktions-Chargengrösse oder 100'000 Stück, wobei der jeweils grössere der beiden Werte zu berücksichtigen ist. Falls eine Produktionscharge weniger als 100'000 Stück umfasst, muss eine volle Produktionscharge eingesetzt werden. Ausnahmen sind zu begründen.

Im Falle von Bioäquivalenzstudien sollte der Gehaltsunterschied zwischen Test- und Referenzarzneimittel (bestimmt mit der Prüfmethode der Chargenfreigabe) nicht grösser sein als 5%.

Folgende Angaben und Unterlagen sind für das Testarzneimittel notwendig:

- Zusammensetzung, Hersteller und Herstellort, Chargengrösse, Herstell-, Ablauf- oder Retestdatum, Chargennummer, Studiennummer unter Angabe des Studienzweckes/Studientitel.
- Chargennummer und Hersteller des für die Herstellung des Testarzneimittels verwendeten Wirkstoffes inklusive Untersuchungsergebnisse oder das Analysenzertifikat.
- Nachweis der Batchkonsistenz zwischen Bio-, Scale-up-, Validierungs-, Stabilitäts- und Produktionschargen. Bei Bioäquivalenzstudien gleicher Darreichungsformen ist zusätzlich ein Vergleich von Test- und Referenzarzneimittel erforderlich. Dies erfolgt bei festen Arzneiformen durch Vergleich der *in vitro* Wirkstofffreisetzungprofile. Die vergleichende Untersuchung sollte folgende Typen von Chargen umfassen: Test- gegen Referenzarzneimittel sowie Test- gegen Validierungs-, Stabilitäts- und/oder Produktionsbatches. Ein Vergleich von Test- und Referenzarzneimittel unterschiedlicher Darreichungsformen sollte soweit möglich ebenfalls erfolgen (z. B. bezüglich Gehalt, Reinheit). Diese Untersuchungen sind im Einklang mit den relevanten Guidelines durchzuführen und zu dokumentieren. Die Ergebnisse sind in einer übersichtlichen Darstellung zusammenzufassen.
- Das Analysenzertifikat des verwendeten Testarzneimittels.
- Eine unterzeichnete Erklärung, dass das in der Studie verwendete Testarzneimittel identisch ist mit dem bei Swissmedic angemeldeten Arzneimittel. Falls dies nicht zutrifft, sollen die Unterschiede beschrieben und bewertet werden (siehe Kapitel 1.1.3 Testarzneimittel).

#### **6.3.5 Ergebnisse toxikologischer und klinischer Untersuchungen**

Die Ergebnisse allfälliger toxikologischer Untersuchungen (z.B. abweichende Wirkstoffformen, Verunreinigungen) und klinischer Untersuchungen (z.B. Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie oder *in vitro* oder *in vivo* Korrelationsstudien) sind in Modul 3 (z.B. in 3.2.S.4.5 Justification of Specification / 3.2.P.2 Pharmaceutical development / 3.2.P.5.6 Justification of specification) zusammenzufassen, und es ist gegebenenfalls in Modul 4 bzw. 5 zu referenzieren.

Im Nonclinical Overview und Clinical Overview ist ein Überblick über diese Zusammenfassung zu präsentieren mit Verweis auf das entsprechende Kapitel im Modul 3.

### 6.3.6 Vergleichbarkeit eines ausländischen Vergleichsarzneimittels mit dem schweizerischen Referenzarzneimittel (pharmazeutisches Bridging)

Wurde ein im Ausland bezogenes Arzneimittel verwendet, sind die Daten zum ausländischen Vergleichsarzneimittel im Modul 1 einzureichen und im Begleitbrief zu erwähnen. Alle nachfolgend aufgeführten Vergleichskriterien zwischen dem ausländischen Vergleichsarzneimittel und dem Schweizer Referenzarzneimittel sind heranzuziehen, tabellarisch gegenüber zu stellen und zu bewerten.

Ein im Ausland bezogenes Vergleichsarzneimittel kann als solches verwendet werden, sofern es folgende Kriterien zum Nachweis der Vergleichbarkeit zum Schweizer Referenzarzneimittel kumulativ erfüllt:

1. Das Arzneimittel ist in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle im Sinne von Art. 13 HMG zugelassen. Eine aktuelle Liste dieser Länder ist auf der Swissmedic Homepage publiziert.
2. Name und die Anschrift der Zulassungsinhaberin des verwendeten ausländischen Arzneimittels, Bezeichnung des Arzneimittels, Zulassungsland, Bezugsland, Angabe der Bezugsquelle (Adresse Grosshandel resp. Apotheke), Zulassungsnummer, Chargennummer, Verfalldatum und Analysenzertifikate des ausländischen Arzneimittels werden aufgeführt.
3. Im Falle des Einsatzes des ausländischen Vergleichsarzneimittels in einer Bioäquivalenzstudie wird zusätzlich der Nachweis einer vergleichbaren qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und der qualitativen Hilfsstoffzusammensetzung erbracht. Lässt die Datenlage Unterschiede offen oder bestehen diese nachweislich, so muss dargelegt werden, dass diese keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit haben. Es kann dabei auf die wissenschaftliche Literatur referenziert werden.
4. Bei festen Darreichungsformen, welche in einer Bioäquivalenzstudie eingesetzt wurden, sind Unterschiede bezüglich eingesetzter Arzneiform (Tablette, Filmtablette, Kapsel) etc. zu bewerten. Dimension und Gewicht, sowie bei Arzneimitteln mit veränderter (modifizierter) Freisetzung das Freisetzungsprinzip sind zu bestimmen.
5. Weiterhin sind zur Bestimmung der „similarity“ *in vitro* Wirkstofffreisetzungprofile bei verschiedenen pH-Bedingungen gemäss *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Abschnitt 4.2. In vitro dissolution tests und Appendix I* durchzuführen. Allfällige Unterschiede in den Wirkstofffreisetzungprofilen sind zu erklären bzw. zu begründen. In die Diskussion können dazu auch pharmakokinetische *in vivo* Ergebnisse oder Literaturdaten miteinbezogen werden, um diese Unterschiede im Freisetzungverhalten durch klinische Daten zu relativieren und den Verzicht des vollumfänglichen Nachweises einer pharmazeutischen Äquivalenz rechtfertigen zu können.

### 6.3.7 Teilbarkeitsprüfung von Tabletten

Sollen bei einem BWS Dosierungsempfehlungen mit halben Tabletten erzielt werden, so ist die Dosierungsgenauigkeit durch die Prüfung der Teilbarkeit nach den Vorgaben der Pharmacopoea Europaea zu zeigen.

## 6.4 Nicht-klinische und toxikologische Dokumentation (Modul 4)

Die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen eines BWS ist gemäss Art. 4 AMZV zusammenzustellen und muss dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Die Präsentation nicht-klinischer Daten wird in ICH-Richtlinie M4S beschrieben.

Bei der Durchführung der Studien sind die relevanten Leitlinien von ICH sowie EMA zu berücksichtigen (siehe Anhang). Falls es sich um sicherheitsrelevante Studien handelt, sind diese unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis nach der [Verordnung vom 18. Mai 2005 über die Gute Laborpraxis \(GLPV; SR 813.112.1\)](#) durchzuführen (vgl. Art. 67 VAM).

Die Studienberichte aus experimentellen nicht-klinischen Untersuchungen sowie die bibliographischen Dokumente sind im Modul 4 einzureichen.

## 6.5 Klinische Dokumentation (Modul 5)

### 6.5.1 Allgemeines

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 (z.B. Bioäquivalenzstudien, vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien, Phase 3 Studien zum Beleg neuer Indikationen) sollten gemäss ICH *E3 Guideline (Structure and Content of Clinical Study Reports)* wie für NAS verfasst sein.

Eigene Studien müssen entsprechend der GCP Richtlinien durchgeführt sein. Darüber hinaus sind die relevanten Leitlinien der ICH sowie der EMA zu berücksichtigen.

Die Möglichkeiten für einen Nachweis der Übertragbarkeit von Prüfungsergebnissen des Referenzarzneimittels auf ein neu angemeldetes BWS oder dessen Änderung wie in Kapitel 5.6 dargelegt, werden im Folgenden ausführlicher beschrieben. Insbesondere wird dargelegt, welche Punkte für die klinische Dokumentation speziell zu beachten sind.

### 6.5.2 Pharmakokinetische Vergleichbarkeit (pharmakokinetisches Bridging)

Für ein BWS mit gleicher Indikation, Dosisstärke, Dosierungsempfehlung und gleichem Verabreichungsweg wie beim Referenzarzneimittel kann das pharmakokinetische Bridging zur Anwendung kommen. Der pharmakokinetische Nachweis der Übertragbarkeit der klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse des Referenzarzneimittels beruht im Wesentlichen auf Bioäquivalenzstudien bzw. vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudien.

Das erforderliche Ausmass der Übereinstimmung ist sowohl von der Darreichungsform, dem Verabreichungsweg, der Art des Wirkstoffs (seinen physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften), als auch der/den zur Zulassung beantragten Indikation(en) abhängig.

Für den Nachweis der Bioäquivalenz und die Durchführung von Bioverfügbarkeitsstudien oder die Erteilung eines Biowaivers gilt die *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1*. Darin werden auch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und die Evaluation von Bioäquivalenz-Studien für (orale) schnell freisetzende Darreichungsformen mit systemischer Wirkung umfassend beschreiben. Im Appendix II sind die

Voraussetzungen für die verschiedenen Darreichungsformen definiert, nach welchen entweder Bioäquivalenzstudien notwendig sind oder allenfalls ein Biowaiver erteilt werden kann. Für BCS-basierte Biowaiver ist die *ICH Harmonised Guideline M9 "Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers"* anzuwenden.

Berichte pharmakometrischer Analysen sind nach den in der *Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (CHMP/EWP/185990/06)* beschriebenen Vorgaben zu erstellen.

Sofern Bioäquivalenzstudien bzw. vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien nicht möglich sind, z.B. weil das Referenzarzneimittel nicht mehr auf dem Markt ist, können die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien des angemeldeten Arzneimittels mit Literaturergebnissen von Pharmakokinetikstudien des Referenzarzneimittels verglichen werden.

### **6.5.3 Pharmakodynamische Vergleichbarkeit (pharmakodynamisches Bridging)**

Voraussetzung für pharmakodynamisches Bridging ist das Vorhandensein eines quantifizierbaren Endpunkts für die klinische Wirksamkeit oder eines validierten, reproduzierbaren Biomarkers mit nachgewiesener Beziehung zum klinischen Effekt.

Bei der Begutachtung pharmakodynamischer Äquivalenzstudien achtet Swissmedic neben der Erfüllung der für alle klinischen Studien geltenden wissenschaftlichen und ethischen Grundsätze insbesondere auf Folgendes:

- Die Studie wurde in einer ausreichend grossen Stichprobe durchgeführt, die Zahl der einzuschliessenden Probanden wurde durch Vorversuche oder durch sorgfältige Literaturrecherche nach wissenschaftlichen und statistischen Kriterien festgelegt, die Planung ist gut dokumentiert.
- Vor Aufnahme in die klinische Prüfung sind die Teilnehmer voruntersucht worden, um solche auszuschliessen, die auf den Wirkstoff nicht ansprechen (non-responder). Diesbezügliches Vorgehen und die zur Anwendung kommenden Kriterien sind im Prüfplan prospektiv definiert worden.
- Sofern die Studie bei Patienten durchgeführt wurde, ist der natürliche Verlauf der Erkrankung bei der Planung des Designs der Studie berücksichtigt worden und die Reproduzierbarkeit der Ausgangsmessungen (baseline) wurde belegt.
- Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde prospektiv definiert und folgt anerkannten wissenschaftlichen Kriterien, wie sie z.B. auch für pharmakokinetische Studien Verwendung finden. Die Wahl der Akzeptanzgrenzen für die Äquivalenzentscheidung wurde von der Gesuchstellerin im Studienprotokoll wissenschaftlich, unter Beachtung der zu behandelnden Erkrankung begründet.
- Die verwendete Methodik der Messung der pharmakodynamischen Parameter ist bezüglich Präzision, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit, Spezifität und Robustheit validiert.
- Es wurden objektive Parameter verwendet, subjektive Endpunkte wie Skalen oder Scores (z.B. verbal rating scales oder visual analogue scales) wurden soweit möglich vermieden.
- Es wurde vorgängig eine Dosis-Wirkungskurve ermittelt. In der Studie selbst wurden mehrere über die Dosis-Wirkungskurve verteilte Dosen untersucht. Wird nur eine Dosis untersucht, ist der Vergleich von Test- und Referenzarzneimittel in einem Bereich erfolgt, in dem Änderungen der Dosis oder Konzentration deutliche Auswirkungen auf die pharmakodynamische Antwort haben. Weder Test- noch Referenzarzneimittel haben im Verlauf der Untersuchung eine maximale Antwort hervorgerufen, da sonst Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln nicht detektiert werden können.

- Die Messung des Endpunktes oder Biomarkers erfolgte wiederholt und über einen angemessenen Zeitraum.
- Sofern die pharmakodynamische Antwort auf den Wirkstoff kontinuierlich gemessen werden kann, schliesst die Auswertung in Analogie zu pharmakokinetischen Studien die Parameter Fläche unter der Effekt-Zeit-Kurve (area under the effect-time curve), die maximale Antwort und die Zeit bis zur maximalen Antwort mit ein.
- Die Studien wurden in doppelblindem Design durchgeführt. Dies ist bei pharmakodynamischen Untersuchungen im Allgemeinen entscheidender als bei pharmakokinetischen Studien, da PD-Parameter leichter zu beeinflussen sind.
- In Situationen, in denen ein deutlicher Placeboeffekt zu erwarten ist, wurde das Studiendesign um eine Placebogruppe erweitert.
- Sofern es möglich war, wurde ein cross-over Design gewählt und einem Parallelgruppenvergleich vorgezogen.
- Es fand keine post-hoc Anpassung der Äquivalenzkriterien statt.

Während selten alle aufgeführten Kriterien in einer Studie erfüllbar sind, erhöht die Beachtung der oben genannten Punkte die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse einer Studie von Swissmedic als akzeptabel für die Feststellung einer ausreichenden Gleichwertigkeit von Test- und Referenzarzneimittel angesehen werden können.

#### **6.5.4 Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit in klinischen Wirksamkeits-/ Sicherheitsstudien**

Obwohl der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz (siehe Kapitel 1.1.4) das eigentliche Ziel eines Nachweises zur Übertragbarkeit der Prüfungsergebnisse nach Kapitel 5.6 ist, wird dieser Nachweis in den meisten Fällen über Surrogatparameter, wie z.B. Plasmaspiegel (pharmakokinetisches Bridging, siehe Kapitel 6.5.2) geführt, weil die dazu notwendigen Studien (Bioäquivalenz- resp. Bioverfügbarkeitsstudien) einfacher und einem allgemein anerkannten Schema folgend durchführbar sind.

In den Fällen, in denen Plasmaspiegel nicht messbar sind oder keine Relevanz für die therapeutische Wirkung des Wirkstoffs haben (z.B. topisch angewendete Arzneimittel) und auch keine sinnvollen oder validierten pharmakodynamischen Parameter (siehe Kapitel 6.5.3) zur Verfügung stehen, müssen therapeutische Vergleichsstudien an Patienten für die Erbringung der erforderlichen Nachweise vorgelegt werden. Die Ergebnisse therapeutischer Vergleichsstudien müssen mit Hilfe geeigneter statistischer Tests verglichen werden und dabei vordefinierte und medizinisch und wissenschaftlich begründete Noninferioritätsgrenzen eingehalten werden.

Für die Methodologie klinischer Vergleichsstudien können folgende Grundsätze vorgegeben werden:

- Der primäre Zielparame-ter für den Nachweis der Noninferiorität durch die statistische Analyse ist ein für die untersuchte Indikation klinisch relevanter Endpunkt, dessen Veränderung im Verlauf der Therapie mit den beiden Vergleichsarzneimitteln (und evt. Placebo) möglichst objektiv erfassbar ist. Oft wird dies der Parameter sein, der in den klinischen Studien verwendet wurde, die zur Zulassung des Referenzarzneimittels geführt haben. In jedem Fall ist die Wahl des Parameters ausführlich wissenschaftlich zu begründen.
- Die Wahl der Noninferioritätsmargen ist für jeden Einzelfall begründet worden, wobei die Art und Schwere der mit dem Arzneimittel zu behandelnden Indikationen (einschliesslich des natürlichen Verlaufs der Erkrankungen), die zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen und deren

Wirksamkeit und die spezifischen pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs (inkl. der therapeutischen Breite) sowie auch in Richtlinien definierte bzw. aus der Literatur als üblich bekannte Vorgaben in die Überlegungen einbezogen wurden.

- Es ist essentiell nachzuweisen, dass die untersuchten Wirksamkeits- (und eventuell Sicherheits-) Parameter es erlauben, einen vorhandenen Unterschied der untersuchten Arzneimittel bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit sicher zu erkennen (Assay-Sensitivity). Insbesondere wenn der Unterschied der Wirksamkeit des Referenzarzneimittels zum Placebo gemäss Literatur nur klein ist, wird zur klaren Demonstration der Assay-Sensitivity eine dreiarmlige Studie unter Einschluss einer Placebogruppe erforderlich sein. Es wird für eine ausreichende Assay-Sensitivity sprechen, wenn in der durchgeführten Studie ein statistisch signifikanter und mit Literaturdaten übereinstimmender Unterschied der Wirkung des Referenzarzneimittels zum Placebo nachgewiesen werden kann. Die für die Studie vordefinierten maximalen Delta-Limiten für Noninferiorität müssen diesen zu erwartenden Unterschied berücksichtigen.

Zu den oben genannten Punkten sind die ICH-Richtlinien E 9: Statistical Principles for Clinical Trials und E-10 Choice of Control Group and Related Issues, hierbei insbesondere Kapitel 1.5 Assay Sensitivity sowie die CPMP Guideline: Choice of a Non-Inferiority Margin zu beachten.

#### **6.5.5 Anwendungsbeobachtungen**

Anwendungsbeobachtungen können eingereicht werden, nicht als Nachweis der Übertragbarkeit von Prüfungsergebnissen des Referenzarzneimittels, jedoch als Möglichkeit Sicherheit und Wirksamkeit des beantragten BWS zu belegen. Es ist essentiell, dass die Anwendungsbeobachtungen die folgenden Qualitätsmerkmale erfüllen:

- systematisch, objektiv und zielgerichtete Datenerhebung mit validen Kriterien, die geeignet sind, Sicherheit und Wirksamkeit zu messen
- ausreichend grosse, relevante und repräsentative Stichprobe der Zielpopulation
- standardisierte, wissenschaftliche Auswertung der Daten

„Registry relevante Anwendungsbeobachtungen“ an einer grossen Zahl von Patienten genügen im Allgemeinen diesen Anforderungen.

#### **6.5.6 Bibliographische Dokumentation**

Wirksamkeit und Sicherheit des beantragten BWS können auch durch bibliographische Dokumentation resp. wissenschaftliches Erkenntnismaterial belegt werden, sofern die Gesuchstellerin zeigen kann, dass die Ergebnisse auf das Arzneimittel übertragbar sind. Die zu erfüllenden Qualitätskriterien an dieses wissenschaftliche Erkenntnismaterial sind im Kapitel 5.11 beschrieben.

#### **6.5.7 Verträglichkeitsnachweis**

Der Nachweis der ausreichenden Verträglichkeit kann in der Regel im Rahmen der durchgeführten Studien erfolgen, Ausnahmen können bestehen (z.B. bei Transdermal Drug Delivery Systems, siehe unten).

### 6.5.8 Formulierungen mit transdermalen therapeutischen Systemen

Für Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS) braucht es in der Regel Single Dose- und Multiple Dose-Studien, insbesondere um eine allfällige Akkumulation zu quantifizieren. Es wird in der Regel ein „Replicate Design“ verlangt.

Ein Biowaiver für andere ausser für die grösste Dosisstärke, ist nur unter den Bedingungen möglich, dass die Formulierungen genau proportional sind und die Zusammensetzung identisch ist. Die Dosisstärke muss proportional sein zu der effektiven Hautfläche.

Da bei TDDS die effektive Freisetzungsrates definiert wird durch den Gradienten zwischen dem gelösten Wirkstoff im Test-Pflaster, welches in der Regel nicht identisch aufgebaut ist wie das Referenz-Pflaster, und der individuellen Haut als Absorptionsstelle, müssen auch die absoluten Freisetzungsrates bekannt und vergleichbar sein für einen allfälligen Biowaiver. Dies trifft insbesondere zu, wenn die absolute Freisetzungsrates die Dosisstärke explizit definiert.

Die lokale Verträglichkeit und Haftfähigkeit kann im Rahmen der Bioäquivalenzstudien untersucht werden. Insbesondere werden spezifische klinische Studien mit dem Test-Pflaster benötigt, um das phototoxische Potential und die Sensibilisierung im immunologischen Sinne zu untersuchen. Zur Abklärung des kontaktallergischen Potenzials sind spezifische Untersuchungen mit Langzeitanwendung wie z.B. Repeated Insult Patch Test (RIPT) bei einer grösseren Patientenzahl ( $n \approx 100$ ) notwendig.

## 7 Fristen

Die Fristen richten sich nach der Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche*.

## 8 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

## 9 Anhang

### 9.1 Grundsatz

Swissmedic zieht bei der Begutachtung eines Gesuchs um Zulassung eines BWS internationale Richt- und Leitlinien bei als Ausdruck des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik. Dies umfasst insbesondere die jeweils gültige Fassung der Leitlinien der ICH (<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>) und der European Medicines Agency (EMA) – *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>).

## 9.2 Übersichtstabellen zu den Anforderungen an die Unterlagen

**Tabelle 1:** Zulassungsgesuche für BWS ohne Innovation, die sich betreffend Indikation, Darreichungsform, Dosierungsempfehlung und Verabreichungsweg vollständig auf ein bereits von Swissmedic aktuell oder früher zugelassene(s) Referenzarzneimittel mit gleichem Wirkstoff abstützen

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>FI/PI</b>
1a) Bezugnahme auf Prüfungsergebnisse eines zugelassenen Referenzarzneimittels (kann einen oder mehrere bekannte Wirkstoffe enthalten)	Vollständige Qualitätsdokumentation bestehend aus Modul 2.3 + Modul 3; CEPs und DMFs werden akzeptiert <sup>1</sup>	Unterlagen die belegen, dass die Prüfungsergebnisse des Referenzarzneimittels auf das beantragte Arzneimittel übertragbar sind (Kapitel 5.6) <sup>1</sup>	Bibliographische Zusammenfassung in Modul 2.4; Begründung, weshalb keine experimentellen Studien eingereicht wurden; ggf. spezielle Evaluation zu Verunreinigungen und neuen oder kritischen Hilfsstoffen <sup>1</sup>	Analog FI/PI des Referenzarzneimittels. Allfällige Abweichungen müssen begründet werden.
1b) Bezugnahme auf ein Arzneimittel, das von Swissmedic oder IKS zugelassen war, sofern aktuell kein Referenzarzneimittel mehr zugelassen ist	Wie 1a)	Wie 1a) zusätzlich Literatur Update ab der Zeit als das Arzneimittel nicht mehr auf dem Markt war	Wie 1a) zusätzlich Literatur-Update ab der Zeit als das Arzneimittel nicht mehr auf dem Markt war	Neue referenzierte FI/PI erstellen auf Basis der alten FI/PI des Referenzarzneimittels unter Einbezug der aktuellen Literatur oder ausländischer Referenzarzneimittel.

<sup>1</sup>Bei Arzneimitteln mit komplexer, heterogener Struktur des Wirkstoffs (resp. der Formulierung) können in Abhängigkeit der Produktgruppe spezielle Anforderungen gelten. Siehe Kapitel 5.10.

**Tabelle 2:** Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation mit neuer resp. zusätzlicher Indikation, die beim Referenzarzneimittel nicht zugelassen ist oder war

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
2a) neue, zusätzliche Indikation bei bereits zugelassenem BWS	Wenn das Arzneimittel dasselbe bleibt, ist die Qualitätsdokumentation bei Swissmedic vorhanden. Bei Änderungen in der Qualitätsdokumentation aufgrund der neuen Indikation (z.B. Teilbarkeit von Tabletten), ist ein ergänztes Module 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex einzureichen.	Für die neue Indikation: Es sind Unterlagen gemäss WL <i>Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM</i> einzureichen, d.h. klinische Studien im neuen Indikationsgebiet.	Kritische sicherheitsrelevante Punkte in Modul 2.4 aufnehmen und Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf neue Indikation erstellen. Bei neu identifizierten Risiken oder Verlängerung der Anwendungsdauer sind in der Regel neue experimentelle Studien einzureichen.	Neue Indikation plus ggf. Auswirkungen auf sicherheitsrelevante Aspekte in bestehender FI/PI ergänzen; ansonsten müssen die Texte der FI/PI des zugelassenen Arzneimittels entsprechen.
2 b) neues BWS mit zusätzlicher Indikation gegenüber dem aktuell zugelassenen Referenzarzneimittel <sup>7</sup>	Wie 1a)	Kombination 2a) und 1a)	Kombination 2a) und 1a)	Kombination 2a) und 1a)
2 c) neues BWS mit zusätzlicher Indikation gegenüber nicht mehr zugelassenem Arzneimittel <sup>8</sup>	Wie 1a)	Kombination 2a) und 1b)	Kombination 2a) und 1b)	Kombination 2a) und 1b)

<sup>7</sup> Referenzarzneimittel ist zugelassen, hat aber diese zusätzliche Indikation nicht

<sup>8</sup> Referenzarzneimittel war zugelassen hatte aber diese zusätzliche Indikation nicht

**Tabelle 3:** Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation mit neuer resp. zusätzlicher Dosisstärke, die beim Referenzarzneimittel nicht zugelassen ist oder war

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
3a) neue, zusätzliche Dosisstärke bei bereits zugelassenem BWS	Es ist ein vollständiges Modul 3.2.P. einzureichen.	Begründung für neue Dosisstärke und Nachweis, dass diese angemessen ist und dass klinische Ergebnisse der bisherigen Dosisstärken auf neue übertragbar sind.	Kritische sicherheitsrelevante Punkte in Modul 2.4 aufnehmen (bei geringen Sicherheitsabständen zwischen tierexperimentellen und therapeutischen Expositionen)	Bestehende FI/PI mit neuer Dosisstärke ergänzen (meist in Kombination mit neuer Dosieranweisung). Nur bei neuen Sicherheitsabständen sind Änderungen in der Rubrik Präklinische Daten erforderlich.
3b) neues BWS mit zusätzlicher Dosisstärke gegenüber dem aktuell zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 3a) und 1a)	Kombination 3a) und 1a)	Kombination 3a) und 1a)
3c) neues BWS mit zusätzlicher Dosisstärke gegenüber dem nicht mehr zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 3a) und 1b)	Kombination 3a) und 1b)	Kombination 3a) und 1b)

**Tabelle 4:** Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation mit neuer resp. zusätzlicher Darreichungsform<sup>9</sup>, die beim Referenzarzneimittel nicht zugelassen ist oder war

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
4a) neue Darreichungsform bei bereits zugelassenem BWS	Wie 1a)	Nachweis der Übertragbarkeit der klinischen Ergebnisse der zugelassenen Darreichungsform auf die neue Form gemäss Kapitel 5.6 oder eigenständige klinische Studie(n) zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit gemäss <i>WL Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM</i>	Wie 1a), ggf. experimentelle Studien zur Formulierung einreichen. Bei topischen Formen zusätzlich: besondere Berücksichtigung der lokalen Toleranz sowie der systemischen Exposition.	Wie 1a) plus ggf. notwendige Ergänzungen für die neue Darreichungsform.
4b) neues BWS mit neuer, zusätzlicher Darreichungsform gegenüber dem aktuell zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 4a) und 1a)	Kombination 4a) und 1a)	FI/PI des Referenzarzneimittels ergänzen mit Angaben zur neuen galenischen Form 4a) und 1a)
4c) neues BWS mit neuer, zusätzlicher Darreichungsform gegenüber dem nicht mehr zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 4a) und 1b)	Kombination 4a) und 1b)	Kombination 4a) und 1b)

<sup>9</sup> meist kombiniert mit neuer Dosisstärke, neuer Dosierungsanweisung und Indikationserweiterung

**Tabelle 5:** Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation mit neuer resp. zusätzlicher Dosierungsempfehlung, die beim Referenzarzneimittel nicht zugelassen ist oder war

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
5a) neue Dosierungsempfehlung bei bereits zugelassenem BWS	Wenn das Arzneimittel dasselbe bleibt, ist die Qualitätsdokumentation bei Swissmedic vorhanden. Bei Änderungen in der Qualitätsdokumentation aufgrund der der neuen Dosierungsempfehlung (z.B. Teilbarkeit von Tabletten) ist ein ergänztes Modul 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex einzureichen.	Für die neue Dosierungsempfehlung sind Unterlagen gemäss WL <i>Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM</i> , d.h. klinische Studien für die neue Dosierungsempfehlung einzureichen.	Kritische sicherheitsrelevante Punkte in Modul 2.4 aufnehmen und Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die neue Dosierungsempfehlung erstellen, unter besonderer Berücksichtigung der Sicherheitsabstände.	Wie 1a) plus Ergänzungen für neue Dosierungsempfehlung.
5 b) neues BWS mit neuer, zusätzlicher Dosierungsempfehlung gegenüber dem zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 5a) und 1a)	Kombination 5a) und 1a)	Kombination 5a) und 1a)
5c) neues BWS mit neuer, zusätzlicher Dosierungsempfehlung gegenüber dem nicht mehr zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 5a) und 1b)	Kombination 5a) und 1b)	Kombination 5a) und 1b)

**Tabelle 6:** Zulassungsgesuche für BWS mit Innovation mit neuem resp. zusätzlichem Verabreichungsweg, der beim Referenzarzneimittel nicht zugelassen ist oder war

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
6a) neuer Verabreichungsweg bei bereits zugelassenem BWS	Wenn das Arzneimittel dasselbe bleibt, ist die Qualitätsdokumentation bei Swissmedic vorhanden. Bei Änderungen in der Qualitätsdokumentation wegen neuem Verabreichungsweg (z.B. andere Injektionsnadel): ist ein ergänztes Modul 3.2.P zusammen mit einem Änderungsindex einzureichen.	Für den neuen Verabreichungsweg sind Unterlagen gemäss WL <i>Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM</i> einzureichen.	Wie 1a), ggf. experimentelle Studien zum neuen Verabreichungsweg einreichen. Bei topischen Formen zusätzlich: besondere Berücksichtigung der lokalen Toleranz, sowie der systemischen Exposition.	Wie 1a) plus Ergänzungen für neuen Verabreichungsweg.
6b) neues BWS mit neuem Verabreichungsweg gegenüber dem zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 6a) und 1a)	Kombination 6a) und 1a)	Kombination 6a) und 1a)
6c) neues BWS mit neuem Verabreichungsweg gegenüber dem nicht mehr zugelassenen Referenzarzneimittel	Wie 1a)	Kombination 6a) und 1b)	Kombination 6a) und 1b)	Kombination 6a) und 1b)

**Tabelle 7:** Kombinationspackung mit BWS

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Prälinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
7a) neue Kombinationspackung aus zwei oder mehr bereits zugelassenen Einzelarzneimitteln mit unveränderter Darreichungsform Kombinierte Anwendung noch nicht zugelassen	Falls keine Änderung an den Einzelarzneimitteln erfolgt, genügt der Verweis auf die Einzelarzneimittel und die Angabe der begründeten Haltbarkeitsfrist sowie des Lagerungshinweises für das Kombinationsarzneimittel. Bei Änderungen (z.B. Primärverpackung), sind zusätzlich die von diesen Änderungen betroffenen Module (z.B. 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 und 3.2.P.8) zusammen mit einem Änderungsindex einzureichen.	Begründung für die Kombinationspackung mit Berücksichtigung möglicher pharmakokinetischer, -dynamischer und klinischer Interaktionen und Nachweis der Überlegenheit der kombinierten Anwendung, wofür klinische Studien gemäss Wegleitung <i>Zulassung von Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz</i> und Art. 6 AMZV einzureichen sind.	Bibliographische Darlegung des potentiellen Nutzens und der Risiken (insbesondere Abklärung von potentiellen Interaktionsrisiken): Verweis auf präklinische und klinische Daten (ICH M3).	Aus den FI/PI's der Einzelarzneimittel ist eine neue FI/PI mit Referenzen zu erstellen.
7b) wie 7a) jedoch Kombinierte Anwendung ist zugelassen	Wie 7a)	Begründung für die Kombinationspackung	Begründung für die Kombinationspackung	Aus den FI/PI's der Einzelarzneimitteln ist eine neue FI/PI mit Referenzen zu erstellen
7c) neue Kombinationspackung aus zwei oder mehr Einzelarzneimitteln, die nicht mehr zugelassen sind, mit unveränderter Darreichungsform; Kombinierte Anwendung ist oder war zugelassen	Wie 1a)	Kombination 7b) und 1b)	Kombination 7b) und 1b)	Aus den FI/PI's der Einzelarzneimitteln ist eine neue FI/PI mit Referenzen zu erstellen
7d) dito Einzelpräparate BWS und NAS	Wie NAS	Wie NAS	Wie NAS	Wie NAS

**Tabelle 8:** Kombinationsarzneimittel mit BWS

<b>Gesuch</b>	<b>Anforderungen Qualität</b>	<b>Anforderungen Klinik</b>	<b>Anforderungen Präklinik</b>	<b>Anforderungen FI/PI</b>
8a) neues Kombinationsarzneimittel aus zwei oder mehr aktuell zugelassenen BWS, die neu in einer Darreichungsform kombiniert sind und deren kombinierte Anwendung noch nicht zugelassen ist	Wie 1a)	Nachweis der Überlegenheit der Kombination gegenüber den Einzelpräparaten, wofür i. A. klinische Studien gemäss <i>WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz</i> und Art. 6 AMZV einzureichen sind. (Kapitel 5.5).	Bibliographische Darlegung der potentiellen Nutzen und Risiken (insbesondere Abklärung von potentiellen Interaktionsrisiken): Verweis auf nicht-klinische und klinische Daten (ICH M3).	Anpassung FI/PI mit Bezug auf Referenzarzneimittel (neue FI / PI erstellen und referenzieren).
8b) neues Kombinationsarzneimittel aus zwei oder mehr aktuell zugelassenen BWS, deren kombinierte Anwendung bereits zugelassen ist	Wie 1a)	Begründung für das Kombinationsarzneimittel und Unterlagen die belegen, dass die Prüfungsergebnisse der Referenzarzneimittel auf das beantragte Arzneimittel übertragbar sind.	Bibliographische Darlegung der potentiellen Nutzen und Risiken; Verweis auf nicht-klinische und klinische Daten (ICH M3)	Neue FI/PI mit Referenzierung auf FI/PI der Einzelarzneimittel und ergänzt um Angaben zur Kombination.
8c) neues Kombinationsarzneimittel aus zwei oder mehr BWS, die nicht mehr zugelassen sind und deren kombinierte Anwendung zugelassen ist oder war	Wie 1a)	Kombination 8b) und 1b)	Kombination 8b) und 1b)	Kombination 8b) und 1b)
8d) Kombination BWS und NAS	Wie NAS	Wie NAS	Wie NAS	Wie NAS

## Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
5.1	Kapitel 1.1.1.1 – Rücksetzen Definition «BWS ohne Innovation» zu Wortlaut der Vorversion 4.3	stb
5.0	Kapitel 1.1 (ergänzt) und Kapitel 5.10 (neu) – Präzisierungen bzgl. Arzneimittel mit komplexer, heterogener Struktur des bekannten Wirkstoffs (resp. der Formulierung des bekannten Wirkstoffs) Entfernung von Suffix HMV4 Redaktionelle Anpassungen	stb, fua, umm, wak, dsc
4.3	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
4.2	Aktualisierung der Verweise auf Richtlinien sowie redaktionelle Präzisierungen in diversen Kapiteln.	fg
4.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
4.0	Aktualisierung bezüglich Guideline M9 der ICH «biopharmaceutics classification system-based biowaivers».	nor, fg
3.0	Kapitel 5.11: Präzisierungen zum Vorgehen, wenn die Gesuchsbearbeitung eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels vor Ablauf des ULS abgeschlossen ist	ze
2.0	Kapitel 6.3.6: Präzisierung: Allfällige Unterschiede in den Wirkstofffreisetzungprofilen sind zu erklären bzw. zu begründen. Kapitel 6.3.7: Präzisierung zur Teilbarkeitsprüfung	wer
1.0	Umsetzung HMV4	dts