

Wegleitung

Beschleunigtes Zulassungsverfahren

Identifikationsnummer: ZL104_00_002

Version: 10.0

Gültig ab Datum: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Einleitung und Zielsetzung	3
3	Geltungsbereich	4
4	Rechtsgrundlage	4
5	Antrag um Durchführung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens	4
5.1	Materielle Voraussetzungen für ein BZV	4
5.2	Formale Voraussetzungen.....	5
5.3	Antrag um Durchführung eines BZV	6
5.4	Ablauf des AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang 1)	7
5.5	Kombination Antrag um Durchführung eines BZV mit Anfrage VmVA.....	7
5.6	Gebühr für einen Antrag um Durchführung eines BZV	8
5.7	Einreichung des Zulassungsgesuchs nach Gutheissung des Antrags um Durchführung eines BZV.....	8
6	Gesuch im beschleunigten Zulassungsverfahren	8
6.1	Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen	8
6.2	Begutachtungsphasen.....	8
6.3	Begutachtungsfristen	8
6.4	Labelling Phase zwischen Vorbescheid und Zulassungsverfügung	8
7	Fristen	9
8	Gebühren	9
Anhang 110		
	Ablauf Accelerated Application Hearing (AAA).....	10
Anhang 212		
A.	Ablauf Antrag BZV / Gesuch BZV	12
B.	Anhang zu gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten („Tissue agnostic Indications“).....	14
C.	Entscheidbaum.....	15
D.	Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 7 Bst. c VAM bei einem Antrag um beschleunigte Zulassung im Rahmen eines AAA	16

1 Abkürzungsverzeichnis

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
AE	<i>Adverse event</i>
bZul	Befristete Zulassung
BZV	Beschleunigtes Zulassungsverfahren
GebV-Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
LoQ	<i>List of Questions</i>
NAS	Neue aktive Substanz
ODS	Orphan Drug Status
SAE	<i>Serious adverse event</i>
ST	Standardtherapie
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
VB	Vorbescheid
VF	Verfügung
VmVA	Verfahren mit Voranmeldung
WL	Wegleitung

2 Einleitung und Zielsetzung

Für die Zulassung eines Humanarzneimittels kann ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (BZV) durchgeführt werden, sofern die in Art. 7 VAM aufgeführten Kriterien kumulativ erfüllt sind. Im Unterschied zum Standardverfahren erfordert das BZV deshalb zwingend einen vorgängig gutgeheissenen Antrag um Durchführung dieses Verfahrens. Erst mit gutgeheissenem Antrag ist im Anschluss die Einreichung eines BZV möglich.

Ein Gesuch im BZV muss dieselbe wissenschaftliche Dokumentation beinhalten und wird nach denselben Kriterien begutachtet wie ein Gesuch, das im Standardverfahren eingereicht wird. Durch die gezielte Vorausplanung der Ressourcen ist jedoch ein zeitlich gestraffter Ablauf der Begutachtung möglich.

Diese WL beschreibt in **Kapitel 5** die Voraussetzungen und Kriterien, die erfüllt sein müssen, damit ein **Antrag** um Durchführung eines BZV positiv beurteilt werden kann und legt den genauen Ablauf des im Rahmen dieses Gesuchs vorgesehenen Firmenmeetings Accelerated Application Hearing (AAA) dar (detaillierter Ablauf des AAA in Anhang 1). **Kapitel 6** beschreibt die formalen und inhaltlichen Anforderungen an ein **Gesuch** um Zulassung eines Humanarzneimittels im BZV sowie den Ablauf der Begutachtung.

Diese WL dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

3 Geltungsbereich

Diese WL gilt für den Bereich Zulassung der Swissmedic für Gesuche betreffend Humanarzneimittel.

4 Rechtsgrundlage

Das beschleunigte Zulassungsverfahren wird in Art. 7 VAM geregelt.

5 Antrag um Durchführung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens

5.1 Materielle Voraussetzungen für ein BZV

Damit ein Humanarzneimittel oder dessen Änderungen in einem beschleunigten Zulassungsverfahren begutachtet werden kann, müssen gemäss Art. 7 VAM folgende **Kriterien kumulativ** erfüllt sein:

- a. *Es handelt sich um eine erfolversprechende Prävention oder Therapie gegen eine schwere, invalidisierende oder lebensbedrohliche Krankheit.*
Dieses Kriterium ist erfüllt, wenn anzunehmen ist, dass durch die betreffende Prävention oder Therapie resp. Behandlung der Krankheit die Gefahr der Invalidisierung oder Lebensbedrohung relevant reduziert wird. Dies muss in klinischen Studien durch einen oder mehrere primäre Endpunkte gezeigt werden (siehe Kriterium c).
- b. *Behandlungsmöglichkeiten mit bisher zugelassenen Arzneimitteln sind entweder nicht vorhanden oder unbefriedigend.*
 - Fehlende Behandlungsmöglichkeiten:
Trifft nur für Erkrankungen zu, für welche keine Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln bestehen.
 - Unbefriedigende Behandlungsmöglichkeiten:
Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln können in mehrfacher Hinsicht unbefriedigend sein, wie zum Beispiel ungenügende Wirkung, unbefriedigende Sicherheit oder keine etablierte Standardtherapie (ST) mit zugelassenen Arzneimitteln mit vollständiger Dokumentation. Die beantragte neue Behandlungsmöglichkeit soll die Behandlungsoptionen auf Grund neuer Erkenntnisse signifikant verbessern (siehe auch Punkt c).
- c. *Durch den Einsatz des neuen Arzneimittels wird ein hoher therapeutischer Nutzen erwartet.*
 - Ein grosser therapeutischer Nutzen soll in klinischen Studien in der Zielpopulation in einer klinisch-wissenschaftlich überzeugenden Weise belegt werden. Folgende drei Aspekte müssen dabei erfüllt sein:
 1. Der/die gewählte(n) Studienendpunkt(e) muss/müssen klinisch relevant sein, d.h., Überlebensraten, oder in der Zielpopulation wissenschaftlich validierte und anerkannte *Surrogate Markers* für das Überleben oder die Verhinderung einer schweren Invalidität sollen verfügbar sein;
 2. die dem/den Studienendpunkt(en) zugeordneten Ereignisse müssen ausreichend häufig auftreten, um eine Beurteilung der Effektgrösse zu erlauben; und

3. eine Kausalität zwischen Behandlung und klinischem Effekt muss erkennbar sein. Durch die Verhütung resp. Behandlung der Krankheit wird die Gefahr der Invalidisierung oder Lebensbedrohung relevant reduziert.
- Anhand der eingereichten klinischen Unterlagen bei Antrag um Durchführung eines BZV soll es schon ohne vertiefte Evaluation der detaillierten Daten abschätzbar sein, dass der therapeutische Nutzen klinisch relevant den Nutzen der bisher zugelassenen Therapie/Standardtherapie (als Vergleichsbasis) übersteigt.
Bei der Beurteilung der klinischen Daten wird als Vergleichsbasis nicht nur der Kontrollarm der klinischen Studie bewertet, sondern für die beantragte(n) Indikation(en) auch alle bei Einreichung des Antrags um Durchführung eines BZV die in der Schweiz verfügbaren Therapien mit zugelassenen Arzneimitteln (als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt).
 - Zur Generierung der Vergleichsbasis muss die Firma die Studienergebnisse zur Wirksamkeit (regulatorisch akzeptierte Endpunkte) und Sicherheit (neben TEAEs zusätzlich tabellarisch Grad 3-5 TEAEs; SAE und TEAE AEs, die zum Tode führten) in tabellarischer Übersicht den in der Schweiz verfügbaren Therapien mit zugelassenen Arzneimitteln gegenüberstellen. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass die vorgelegte klinische Studie nicht randomisiert war und somit kein Kontrollarm existiert. Als Standardtherapie (ST) gilt die Therapie mit den in der Schweiz nicht befristet zugelassenen und verfügbaren Arzneimitteln in der entsprechenden Indikationsstellung.
 - Für den Antrag um Durchführung eines BZV gilt:
Als der für die Beurteilung des grossen therapeutischen Nutzens massgebliche Zeitpunkt gilt das **Einreichungsdatum**. Falls sich die ST (Kontrollarm bei Studiendurchführung) zwischenzeitlich geändert hat, muss die Gesuchstellerin darlegen, dass das für ein BZV beantragte Arzneimittel ebenfalls einen grösseren therapeutischen Nutzen im Vergleich zur aktuellen ST (bei Antragstellung) hat. Die Beurteilung der klinischen Relevanz richtet sich nach dem jeweiligen Krankheitsbild und der damit in Zusammenhang stehenden klinischen und wissenschaftlichen Praxis.

In jedem Fall muss für eine positive Beurteilung des Antrags um Durchführung eines BZV für jede beantragte Indikation separat ausgewiesen werden, dass die Kriterien a. und b. (Beschreibung/Bewertung des medizinischen Umfelds) und c. (Beschreibung/Bewertung des BZV-Kandidaten im Vergleich mit zugelassenen Therapien/ST) kumulativ erfüllt sind.

5.2 Formale Voraussetzungen

Mit dem Antrag um Durchführung eines BZV soll die Gesuchstellerin nachweisen, dass die Voraussetzungen gemäss Art. 7 VAM erfüllt sind. Kapitel 5.3 regelt die Prozesse des Antrags resp. die Durchführung eines AAA. Der Antrag ist 3 bis 12 Monate vor dem Zulassungsgesuch einzureichen, damit die Planungs- und Verfahrenssicherheit gewährleistet werden kann. Der Antrag um Durchführung eines BZV ist schriftlich von der Gesuchstellerin an Swissmedic zu richten. Der Antrag ist wissenschaftlich zu begründen und mit der erforderlichen Dokumentation zu belegen. Folgende Unterlagen sind einzureichen:

- a) Begleitbrief, in welchem die für die Schweiz vorgesehene(n) Indikation(en) möglichst präzise beschrieben ist/sind. Der Wortlaut der vorgesehenen Indikation(en) hat sich auf die untersuchte Studienpopulation abzustützen und ist durch Studienresultate zu belegen. Im Begleitschreiben

muss ausserdem auf Zulassungsgesuche oder das Vorliegen von Fragen oder Entscheiden anderer Behörden, sofern bestehend, hingewiesen werden.

- b) Argumentation, inwiefern das Arzneimittel, welches zur Zulassung angemeldet werden soll, alle Kriterien für ein BZV erfüllt. Es soll spezifisch Stellung genommen werden zu allen Kriterien gemäss Art. 7 Bst. a bis c VAM (siehe Punkt 5.1). Die Argumentation ist durch vorhandene Daten und durch Referenzen zu belegen (z.B. Zusammenfassung der pivotalen Studie) und soll in der Regel maximal 15 Seiten umfassen.
- c) Falls für das Arzneimittel mehrere Indikationen beantragt werden, muss für jede einzelne Indikation ausgewiesen werden, dass die Kriterien gemäss Art. 7 Bst. a bis c VAM kumulativ erfüllt sind.
- d) Relevante Top-line Resultate (noch keine vollständigen Studien- oder Interim-Berichte gemäss ICH-E3 vorhanden) laufender Studien sind, wenn verfügbar, mit einzureichen (siehe auch Kriterium c. unter Kapitel 5.1).
- e) Eine Übersicht über die für das zukünftige Zulassungsgesuch vorgesehenen Daten: tabellarische Auflistung mit einer Kurzbeschreibung der pivotalen Studien, Anzahl Patienten für Wirksamkeit und Sicherheitsresultate und Angabe, ob es sich um Interim- oder finale Studienberichte handelt. Dabei kann als Vorlage die Tabelle aus CTD-Modul 5.1 „Table of All Clinical Studies“ verwendet werden. Die pivotalen Studien sind dann bei Einreichung des Zulassungsgesuchs im ICH E3-Format vorzulegen.
- f) Entwurf der Arzneimittel-Fachinformation oder *Summary of Product Characteristics* oder der *US Prescribing Information*.
- g) Formular *Entscheidprotokoll Accelerated Application Hearing* als pdf und im Word-Format inkl. Angabe zum vorgesehenen Eingangsdatum des Zulassungsgesuches (+/- 2 Kalenderwochen).

5.3 Antrag um Durchführung eines BZV

Nach Eingang des Antrags um Durchführung eines BZV wird die Dokumentation innerhalb von 5 Kalendertagen formal kontrolliert. Innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der formalen Kontrolle des Gesuchs entscheidet Swissmedic, ob die Kriterien für ein BZV gemäss Art. 7 VAM erfüllt sind.

Abhängig vom Ergebnis der Begutachtung des Briefing Dokuments und der eingereichten Unterlagen kommt einer der 3 folgenden Prozesse a), b) oder c) zur Anwendung:

a) Kriterien nach Art. 7 VAM sind erfüllt

Ist Swissmedic mit dem Antrag der Gesuchstellerin, ihr Zulassungsgesuch im Rahmen eines BZV zu begutachten, vorbehaltlos einverstanden und ergeben sich aus der Evaluation der eingereichten Dokumentation keine klärungsbedürftigen Aspekte, kann Swissmedic auf die Durchführung eines AAA verzichten. In diesem Fall stellt Swissmedic direkt eine Verfügung Gutheissung betreffend Antrag um Durchführung eines BZV aus. Die Gutheissung wird im Entscheidprotokoll festgehalten. Dieses wird der Verfügung als integraler Bestandteil beigelegt.

b) Kriterien nach Art. 7 VAM sind nach Begutachtung des Briefingdokuments nicht abschliessend beurteilbar

Sind die Kriterien für ein BZV nach Begutachtung des Briefingdokuments durch Swissmedic nicht abschliessend beurteilbar, informiert Swissmedic die Gesuchstellerin spätestens 30 Tage nach Abschluss der formalen Kontrolle darüber und teilt ihr den Termin für die Durchführung eines AAA mit. Die Gesuchstellerin wird darüber informiert, welches Kriterium noch nicht abschliessend beurteilbar ist. Es wird der Gesuchstellerin zudem mitgeteilt, welche offenen Fragen im Rahmen des AAA geklärt resp. welche Aspekte erfüllt sein müssen, damit eine abschliessende Beurteilung des Antrags um Durchführung eines BZV möglich ist. Der finale Entscheid zum Antrag um Durchführung eines BZV wird der Gesuchstellerin im Rahmen des AAA mitgeteilt.

c) Kriterien nach Art. 7 VAM sind nicht erfüllt

Sofern die Evaluation der eingereichten Unterlagen ergibt, dass die Kriterien nach Art. 7 VAM nicht erfüllt sind, stellt Swissmedic der Gesuchstellerin einen Vorbescheid Abweisung zu. Der Gesuchstellerin wird eine Frist von 10 Tagen gewährt, um eine schriftliche Stellungnahme einzureichen oder Swissmedic mitzuteilen, ob sie an der Durchführung eines AAA festhalten möchte. Verzichtet die Gesuchstellerin auf die Durchführung eines AAA, eröffnet Swissmedic der Gesuchstellerin nach Begutachtung der Stellungnahme den finalen Entscheid zum Antrag um Durchführung eines BZV in Form einer beschwerdefähigen Verfügung.

5.4 Ablauf des AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang 1)

Im Rahmen des AAA bespricht Swissmedic mit der Gesuchstellerin auf Grundlage der eingereichten Unterlagen, ob die Voraussetzungen nach Art. 7 Bst. a bis c VAM erfüllt sind und ein BZV möglich ist. Die Gesuchstellerin kann zur Argumentation der Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, die die Durchführung eines BZV rechtfertigen.

Basierend auf dem provisorischen Ergebnis der Begutachtung der mit dem Antrag um Durchführung eines BZV eingereichten Unterlagen sowie der von der Gesuchstellerin am AAA vorgebrachten ergänzenden Argumentation, entscheidet Swissmedic noch am AAA verbindlich, ob die Durchführung eines BZV akzeptiert wird oder nicht. Der von Swissmedic gefällte Entscheid wird im Entscheidprotokoll schriftlich festgehalten und begründet.

Die relevanten Diskussionspunkte werden durch die Gesuchstellerin im Entscheidprotokoll konzis dokumentiert. Die Gesuchstellerin bestätigt über alle Gründe des Entscheids von Swissmedic im Rahmen des AAA informiert worden zu sein sowie das rechtliche Gehör in ausreichendem Masse erhalten und ihre Stellungnahme zum vorgesehenen Entscheid in mündlicher Form abgegeben zu haben.

Die Gesuchstellerin hat die Möglichkeit, das Entscheidprotokoll im Anschluss an das AAA zu finalisieren. Das finalisierte Entscheidprotokoll wird spätestens drei Werktage nach Stattfinden des AAA durch die Gesuchstellerin über das eGov-Portal an Swissmedic übermittelt. Swissmedic prüft das Entscheidprotokoll und pflegt, falls notwendig, Korrekturen und Ergänzungen ein.

Im Anschluss an das AAA wird der Gesuchstellerin der Entscheid in Form einer Verfügung schriftlich eröffnet. Das finale Entscheidprotokoll (= Begründung für den Entscheid) wird als integraler Bestandteil der Verfügung betreffend Antrag um Durchführung eines BZV als Anhang beigelegt.

5.5 Kombination Antrag um Durchführung eines BZV mit Anfrage VmVA

Mit dem Antrag um Durchführung eines BZV gemäss Artikel 7 VAM kann gleichzeitig eine Anfrage um Durchführung eines VmVA eingereicht werden. Hierzu sollen sämtliche erforderlichen Angaben resp. Unterlagen für den Antrag um Durchführung eines BZV und die Anfrage VmVA gleichzeitig eingereicht und der voraussichtliche Einreichzeitpunkt des BZV bzw. VmVA angegeben werden. Durch Kombination des Antrags BZV mit einer Anfrage VmVA kann das Gesuch zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingereicht werden. Ein Antrag VmVA als separates Gesuch ist jederzeit möglich, auch im Nachgang an eine negative Beurteilung des Antrags BZV. Letzteres zieht aber aufgrund der sequentiell geschalteten Prozesse eine verzögerte Gesuchseinreichung nach sich. Des Weiteren gelten die Angaben in der *WL Anfrage um Durchführung eines VmVA*.

5.6 Gebühr für einen Antrag um Durchführung eines BZV

Swissmedic stellt der Gesuchstellerin die ihr mit dem Antrag um Durchführung eines BZV entstandenen Kosten in Rechnung. Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

5.7 Einreichung des Zulassungsgesuchs nach Gutheissung des Antrags um Durchführung eines BZV

Wird der Antrag um Durchführung eines BZV gutgeheissen, kann das Zulassungsgesuch zum geplanten, mit dem auf dem Entscheidprotokoll angegebenen Termin, eingereicht werden. Die Gesuchstellerin muss Swissmedic jedoch mindestens einen Monat vor Einreichung des Zulassungsgesuches, schriftlich das genaue Datum (genauer Tag) bestätigen, an welchem sie das Zulassungsgesuch einzureichen beabsichtigt. Gleichzeitig soll die Gesuchstellerin angeben, ob Unterlagen zur Qualität, zur Präklinik (ERA und/oder Module 2.4/2.6/4) und ein RMP eingereicht werden, damit Swissmedic alle benötigten Fachassessoren für die Begutachtung des Gesuchs rekrutieren kann. Swissmedic wird prüfen, ob die benötigten personellen Ressourcen im vorgesehenen Begutachtungszeitraum vorhanden sind und das Einreichungsdatum bestätigen oder ggf. ein alternatives Datum vorschlagen. Die Gesuchstellerin kann bei Bedarf mit Swissmedic eine Vorbesprechung des Dossiers als Presubmission Meeting beantragen. Ein solches Presubmission Meeting soll dazu beitragen, dass das Zulassungsgesuch bei der Einreichung vollständig ist und zu keinen formalen Beanstandungen führt (vgl. *WL Firmenmeeting im Bereich ZL*).

6 Gesuch im beschleunigten Zulassungsverfahren

6.1 Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen

Die Gesuchstellerin reicht das Zulassungsgesuch im BZV mit allen dem Gesuchtyp entsprechenden Unterlagen und Dokumenten zum vereinbarten Termin bei Swissmedic ein (vgl. *WL Formale Anforderungen* und *VZ Tabelle einzureichende Unterlagen*).

6.2 Begutachtungsphasen

Die Begutachtung läuft gemäss den in der *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz oder WL Änderungen und Zulassungserweiterungen* beschriebenen Prozessen ab.

6.3 Begutachtungsfristen

Es gelten die Fristen gemäss *WL Fristen Zulassungsgesuche*. Für die Einreichung der Antworten auf die LoQ sind die auf der Homepage der Swissmedic publizierten Einreichkorridore zu beachten. Um eine termingerechte Gesuchbearbeitung sicherstellen zu können, soll die Gesuchstellerin Swissmedic zudem das Einreichungsdatum der Antworten auf die LoQ und auf den Vorbescheid 14 Kalendertage nach Erhalt der LoQ resp. des VB ankündigen.

6.4 Labelling Phase zwischen Vorbescheid und Zulassungsverfügung

Als Antwort auf den Vorbescheid Gutheissung reicht die Gesuchstellerin die bereinigten

Arzneimittelinformationstexte und Packungselemente ein. Diskussionen über Swissmedic Korrekturen der Arzneimittelinformationstexte können im Rahmen von Labellingrunden zu einer Verzögerung im Zulassungsprozess führen.

7 Fristen

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

8 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

Für Neuzulassungsgesuche von Arzneimitteln mit Orphan Drug Status (ODS) im BZV wird nur der Zuschlag verrechnet, jedoch nicht die Gebührenpauschale.

Anhang 1

Ablauf Accelerated Application Hearing (AAA)

Vor dem AAA

- Das AAA findet 6 - 8 Wochen nach Eingang des Antrags um Durchführung eines geplanten BZV statt. Das AAA dauert inklusive der beiden möglichen Timeouts maximal 1.5 Stunden. Die für die abschliessende Beurteilung über die Durchführung eines BZV zu klärenden Aspekte und die Terminbestätigung für die Durchführung eines AAA werden der Gesuchstellerin spätestens 30 Tage nach Abschluss der formalen Kontrolle schriftlich mitgeteilt.
- Die Argumentation der Gesuchstellerin zur Begründung der Erfüllung der Kriterien nach Art. 7 Bst. a bis c VAM für das geplante Zulassungsgesuch im BZV ist auf Präsentationsfolien zu präsentieren. Sofern der Indikationswortlaut aufgrund der Fragen Swissmedic angepasst wird, ist dieser auf den Präsentationsfolien zu dokumentieren. Während dem AAA wird keine weitere Änderung des Indikationswortlautes akzeptiert. Die finalen Präsentationsfolien werden spätestens 10 Kalendertage vor dem AAA durch die Gesuchstellerin als pdf über das eGov-Portal an Swissmedic übermittelt.
- Swissmedic stellt der Gesuchstellerin den Entwurf des Entscheidprotokolls im Word-Format ca. eine Stunde vor Beginn des AAA via eGov-Portal für die Bearbeitung durch die Gesuchstellerin zur Verfügung.

Während des AAA

- Am AAA präsentiert die Gesuchstellerin die vorbereitete Präsentation zum Antrag um Durchführung eines BZV. Es dürfen keine inhaltlichen Änderungen an den Präsentationsfolien im Vergleich zur Version, die Swissmedic vorgängig zugestellt wurde, vorgenommen werden.
- Sofern Swissmedic präzisierende Fragen zur Klärung der eingereichten Daten gestellt hat, sind diese durch die Gesuchstellerin am AAA differenziert zu beantworten. Während des AAA werden jedoch keine zusätzlichen oder neuen Daten akzeptiert, welche nicht auf den vorgängig eingereichten Präsentationsfolien enthalten sind.
- Die Gesuchstellerin kann während des AAA Fragen stellen, zur Argumentation von Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, welche die Durchführung des beantragten BZV rechtfertigen.
- Die Gesuchstellerin protokolliert ihre Stellungnahme sowie relevante Diskussionspunkte konzis im Entscheidprotokoll.
- Basierend auf dem provisorischen Ergebnis der Begutachtung der eingereichten Unterlagen sowie der von der Gesuchstellerin am Hearing vorgebrachten ergänzenden Argumentation, fällt Swissmedic noch am AAA einen verbindlichen Entscheid. Zur Entscheidungsfindung kann Swissmedic nach Diskussion der Daten mit der Gesuchstellerin ein Timeout von 15 Minuten in Anspruch nehmen.
- Im Anschluss an das Timeout teilt Swissmedic der Gesuchstellerin ihren Entscheid mündlich mit. Der Entscheid wird durch die Gesuchstellerin schriftlich im Entscheidprotokoll festgehalten. Swissmedic kann der Gesuchstellerin im Falle einer negativen Beurteilung des Antrags um Durchführung eines BZV die Einreichung des Zulassungsgesuchs im Rahmen eines anderen Verfahrens (z.B. Befristete Zulassung (bZul)) empfehlen.

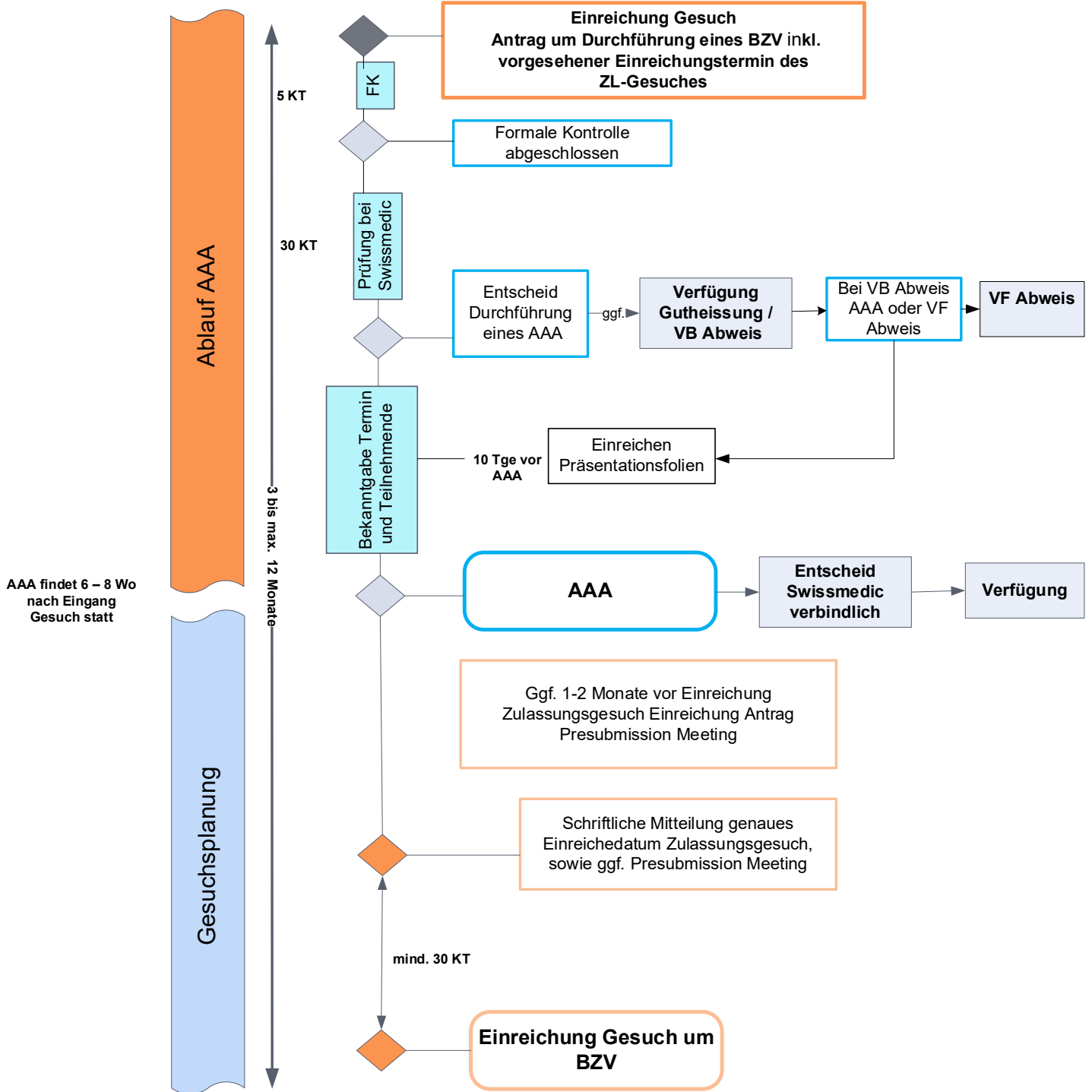
- Nach Eröffnung des Entscheids durch Swissmedic, wird der Gesuchstellerin, falls sie dies wünscht, ein Timeout von 15 Minuten gewährt. Die Gesuchstellerin erhält damit die Gelegenheit, den Entscheid und ggf. den Vorschlag zur Einreichung eines anderen Zulassungsverfahrens ohne Anwesenheit von Swissmedic zu besprechen.
- Sofern von Swissmedic vorgeschlagen, kann der Entscheid eines Wechsels zu einem Verfahren bZul von der Gesuchstellerin während des AAA getroffen werden. Wenn die Gesuchstellerin am AAA keinen Entscheid für einen Wechsel zu einer bZul treffen möchte, kann auch zu einem späteren Zeitpunkt ein Antrag um Durchführung eines Verfahrens um bZul gestellt werden. Ebenfalls kann die Gesuchstellerin im Fall einer negativen Beurteilung des BZV-Antrags am AAA auf ein VmVA wechseln, sofern sie dies bei Antrag um Durchführung des BZV im Entscheidprotokoll angegeben hat. Die Gesuchstellerin hat ebenfalls die Möglichkeit, nach dem AAA im Rahmen eines separaten Gesuchs eine Anfrage für ein VmVA zu stellen.

Nach dem AAA





- Das finalisierte Entscheidprotokoll wird spätestens drei Werktage nach Stattfinden des AAA durch die Gesuchstellerin über das eGov-Portal an Swissmedic übermittelt. Swissmedic prüft das Entscheidprotokoll und pflegt, falls notwendig, Korrekturen und Ergänzungen ein.
- Nach dem AAA eröffnet Swissmedic der Gesuchstellerin den am AAA getroffenen Entscheid in Form einer schriftlichen Verfügung. Das finale Entscheidprotokoll wird als integraler Bestandteil der Verfügung betreffend Antrag um Durchführung eines BZV als Anhang beigefügt.

Anhang 2

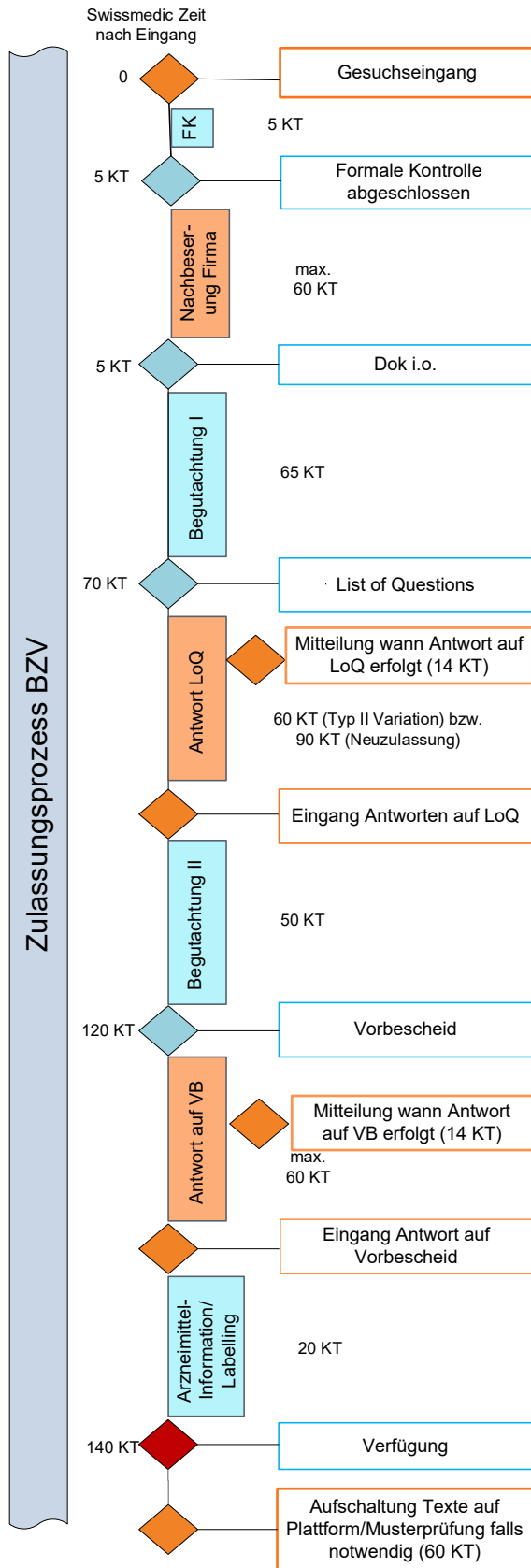
A. Ablauf Antrag BZV / Gesuch BZV



Legende

-   Meilenstein / Aktivität von Gesuchstellerin
-   Meilenstein / Aktivität von Swissmedic

Ablauf Gesuch BZV



B. Anhang zu gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten („Tissue agnostic Indications“)

Definition

Der gewebeunabhängige oder tumor-agnostische Indikationswortlaut ist dadurch charakterisiert, dass er eine Patientenpopulation mit einer bestimmten, molekularen Aberration beschreibt, die nicht auf eine lokalisierte, gewebespezifische Tumorentität beschränkt ist, sondern unabhängig von der Lokalisation gesamthaft für alle Tumorentitäten gelten soll (z. B.: „Arzneimittel A ist indiziert bei allen Patienten, deren Tumore die genetische Aberration xyz aufweisen“).

Antragsstellung

Ein BZV ist für ein Gesuch mit tumoragnostischer Indikation nicht prinzipiell ausgeschlossen, wird aber einer eingehenden Fall-zu-Fall Begutachtung hinsichtlich der Kriterien von Art. 7 Bst. a bis c VAM unterzogen (siehe nachfolgende Guidance).

Guidance hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien von Art. 7 Bst. a bis c VAM

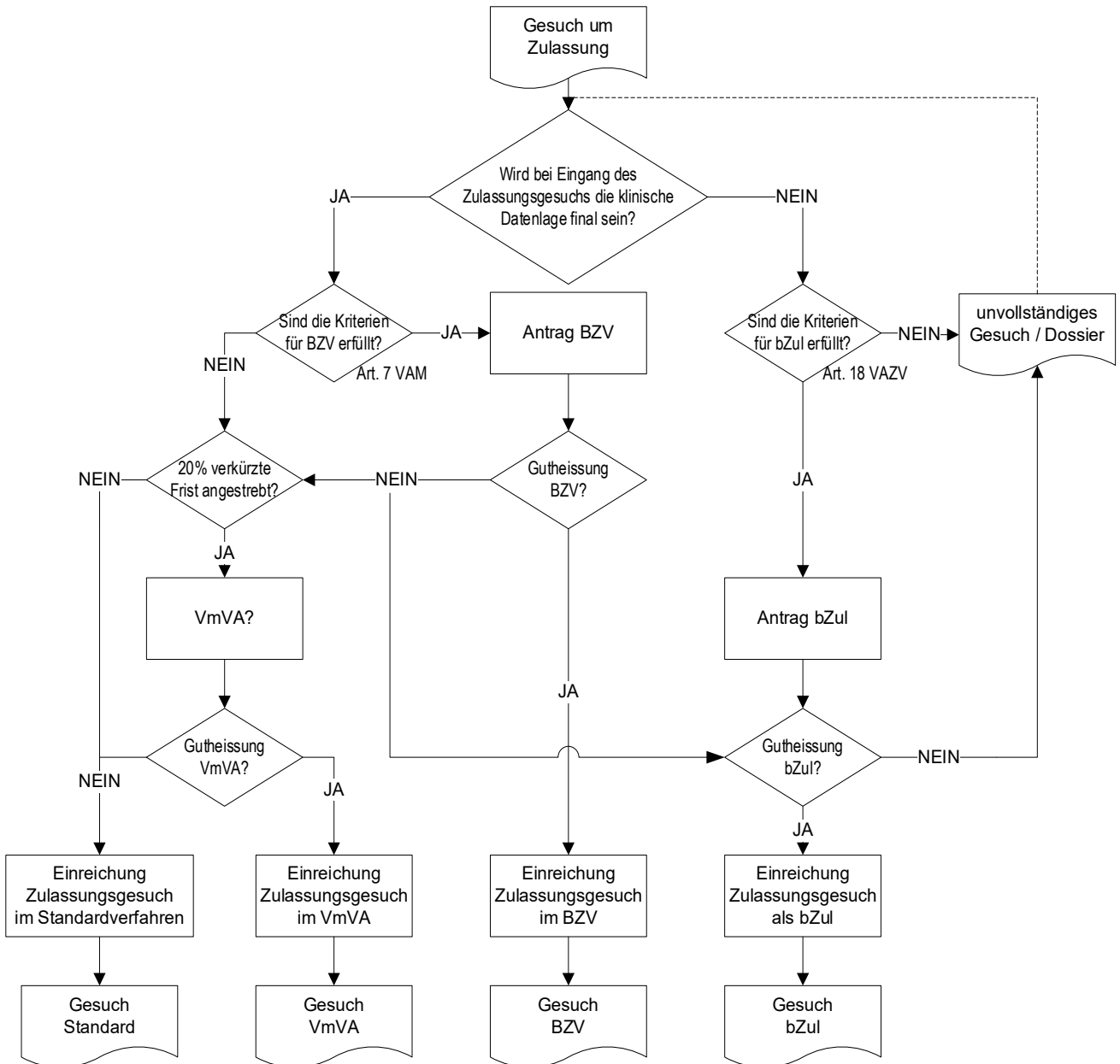
Als „anerkannt“ bzw. „etabliert“ kann eine Krankheit bzw. die Subgruppe einer Krankheit im Kontext des „gewebeunabhängigen“ Indikationswortlautes dann gelten, wenn sie sich hinsichtlich Prognose, Behandlung und Verlauf von anderen Subgruppen eindeutig unterscheiden lässt und das Arzneimittel eine generelle Wirksamkeit zeigt. Es obliegt der Gesuchstellerin, die entsprechende Evidenz vorzulegen. Die fachspezifischen relevanten Guidelines sollten hierfür miteinbezogen werden.

Die Validität eines gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauts hinsichtlich der Kriterien a. bis c. wird anhand der vorgelegten Evidenzlage fallweise geprüft. Die Evidenz für einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis des Arzneimittels, der durch den Wirkmechanismus auf die molekulare Aberration unabhängig von Tumortyp dominiert und zu einem klinischen Ansprechen führt, muss auf Daten einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit jeweiligen Tumoren peripherer und zentralnervöser Lokalisation und unterschiedlichen Ursprungsgeweben (Sarkome, Karzinome, ggf. hämatologische Tumoren) beruhen.

Da im Gegensatz zur befristeten Zulassung (bZul, siehe WL *Befristete Zulassung Humanarzneimittel*, Anhang 2 D) beim BZV eine Zulassung ohne besondere Auflagen erteilt werden soll, wird der o.g. Sachverhalt auf Vollständigkeit der Daten hinsichtlich des Wirksamkeitsnachweises in ausreichender Patientenzahl mit entsprechender Tumorlokalisierung und in unterschiedlichen Ursprungsgeweben eingehend geprüft.

C. Entscheidungsbaum

Zentrales Abgrenzungskriterium zwischen BZV und bZul ist der **Finalisierungsgrad des klinischen Datenpakets** bei Eingang des Zulassungsgesuchs. Werden zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung die zulassungsrelevanten klinischen Studien abgeschlossen und ausgewertet sein (inkl. CSR), so ist ein BZV möglich. Werden hingegen bei Gesuchseingang noch klinische Studien laufen, so ist ein bZul erforderlich.



D. Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 7 Bst. c VAM bei einem Antrag um beschleunigte Zulassung im Rahmen eines AAA

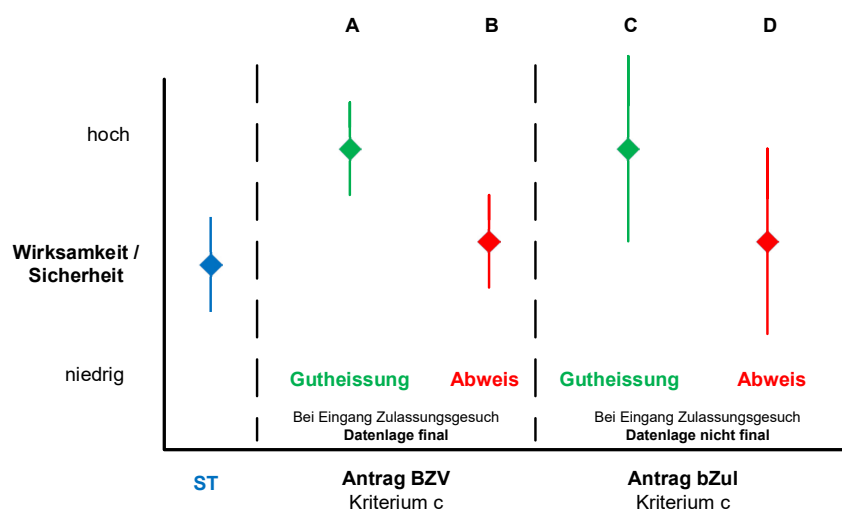
Bedingt durch den unterschiedlichen Finalisierungsgrad des klinischen Datenpakets bei Eingang eines Gesuchs BZV im Vergleich mit einem Gesuch bZul (vgl. Anhang 2 F) unterscheidet sich auch die Anforderung an den **Punktschätzer** (*point estimate*) bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit und seine **Streuung** (in der Regel das 95% Konfidenzintervall).

- A.** Eine **Gutheissung des Antrags für ein BZV** ist wahrscheinlich, wenn der Punktschätzer deutlich höher liegt als bei der ST und die Konfidenzintervalle **nicht überlappen**.
- B.** Eine **Abweisung des Antrags für ein BZV** ist wahrscheinlich, wenn der Punktschätzer zwar höher ist, die Konfidenzintervalle sich aber **überlappen**.
- C.** Eine **Gutheissung des Antrags für eine bZul** ist wahrscheinlich, wenn der Punktschätzer bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit deutlich höher liegt als bei der ST. Ein Überlappen bei den Konfidenzintervallen (ST – bZul) ist jedoch hier möglich.
- D.** Eine **Abweisung des Antrags für eine bZul** ist wahrscheinlich, wenn der Punktschätzer nur geringfügig höher liegt und sich die Konfidenzintervalle mit jenen der ST deutlich überlappen.

Wirksamkeit und Sicherheit der aktuellsten ST sind immer Vergleichsbasis zur Darlegung des hohen therapeutischen Nutzens (Kriterium c). Die Effektgrösse muss beim BZV-Kandidaten klinisch relevant höher sein als bei der ST, damit eine Gutheissung des Antrags im Rahmen eines AAA möglich wird. Die Konfidenzintervalle (ST – BZV) dürfen nicht überlappen.

Die erforderliche Differenz der Effektgrössen (ST vs. beantragtes Arzneimittel im BZV) ist punkto Sicherheit und Wirksamkeit abhängig von der klinischen Situation, der in der jeweiligen Indikationsstellung zugelassenen und sich auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sowie von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung. Bei Antrag BZV im Rahmen eines AAA und finaler Studienlage bei Gesuchseingang muss schon bei Vorlage der High Level Daten der hohe therapeutische Nutzen klar abschätzbar sein.

Grundsätzlich erwartet man bei finaler Datenlage (BZV) statistisch gesicherte Effekte, während bei präfinaler Datenlage (bZul) eine abschliessende statistische Beurteilung, insbesondere aus noch laufenden Studien, noch ausstehen könnte.



Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
10.0	Prozessoptimierung Antragsverfahren BZV	fg, pfc, rc, ru, zsa,
9.1	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
9.0	Kapitel: 5.4: Präzisierung Ablauf AAA; neue Frist zum Finalisieren des Entscheidprotokolls. Weitere redaktionelle Änderungen	fg/zsa/rc/pfc/ru
8.0	Kapitel 5.4 und 9.1: Neue Frist zum Finalisieren des Entscheidprotokolls, Dokumentenaustausch neu über das eGov-Portal. Redaktionelle Anpassungen	fg/rc
7.0	Präzisierung Prozess / Ablauf AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	Accelerated Application Hearing ersetzt Antrag BZV	fg/gf/ru/zsa
5.0	Aufnahme eines Entscheidbaumes und Abgrenzungskriterien BZV vs. befristete Zulassung in den Anhängen 9.3 und 9.4	stb
4.0	SMC Position zur tumor agnostischen Indikation	ru
3.0	Kapitel 5.7: Für BZV-Gesuche zu Arzneimitteln mit ODS wird die Pauschalgebühr aufgrund des ODS erlassen, der BZV-Gebührensuschlag hingegen in Rechnung gestellt.	fg
2.0	Kapitel 4.2: Präzisierung formale Anforderungen Kapitel 5.3: Ergänzung Zeitkorridor für die Einreichung der Antworten auf die List of Questions Kapitel 5.5 / 5.6: Präzisierung Musterprüfung	fg/rc
1.2	Korrektur Fristen nach Gesuchseingang (Flowchart)	fg/rc
1.1	Präzisierung Planung der Einreichung nach Gutheissung des Antrags Präzisierung Kriterien BZV	fba/fg/rc
1.0	Umsetzung HMV4	fg