

Wegleitung

Befristete Zulassung Humanarzneimittel

Identifikationsnummer: ZL109_00_001

Version: 14.0

Gültig ab Datum: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	3
1.1	Definitionen	3
1.1.1	Befristete Zulassung.....	3
1.1.2	Zulassung.....	3
1.2	Abkürzungen	3
2	Einleitung und Zielsetzung	4
3	Geltungsbereich	5
4	Rechtsgrundlagen	5
5	Antrag um Durchführung einer befristeten Zulassung	5
5.1	Grundsatz.....	5
5.2	Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung.....	5
5.3	Formale Voraussetzungen.....	7
5.4	Scientific Advice	8
5.5	Einzureichende Unterlagen	8
5.6	Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE.....	9
5.7	Ablauf des AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang 1)	9
5.8	Presubmission Meeting	10
5.9	Planung Einreichung Zulassungsgesuchs nach Gutheissung Antrag.....	11
6	Gesuch um befristete Zulassung	11
6.1	Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen	11
6.1.1	Kennzeichnung in der Fachinformation.....	11
6.2	Begutachtungsphasen.....	11
6.3	Begutachtungsfristen	11
6.4	Erteilung der befristeten Zulassung	11
6.5	Phase nach der befristeten Zulassung.....	12
6.5.1	Risk Management Plan und Post Marketing Aktivitäten	12
6.5.2	Auflagenerfüllung und Überführung	12
6.5.3	Verlängerung der befristeten Zulassung oder Verzicht durch die Zulassungsinhaberin	12
7	Befristete Zulassung «von Amtes wegen»	13
8	Änderungen und Zulassungserweiterungen bei befristet zugelassenen Arzneimitteln	14
9	Anwendung von Art. 13 HMG	14
10	Fristen	14

11	Gebühren	14
Anhang 1		15
	Ablauf <i>Accelerated Application Hearing</i> (AAA).....	15
Anhang 2		17
A.	Ablauf Antrag und Gesuch befristete Zulassung	17
B.	Befristete Zulassung «von Amtes wegen»	18
C.	Gesuch um Aufhebung Auflage(n) zu einer befristeten Zulassung.....	19
D.	Anhang zu gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten („Tissue agnostic Indications“).	20
E.	Entscheidbaum.....	21
F.	Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 18 Bst. c. VAZV bei einem Antrag um befristete Zulassung im Rahmen eines AAA	22

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen

1.1.1 Befristete Zulassung

Die **befristete Zulassung** (befristete Neuzulassung: bZul und befristet zugelassene Indikationserweiterung: bIE) stützt sich auf Art. 9a HMG in Verbindung mit Art. 18 - 22 VAZV ab, beinhaltet eine zum Zulassungszeitpunkt noch unvollständige Dokumentation und wird für maximal 2 Jahre mit besonderen Auflagen erteilt (Art. 21 VAZV). Die befristete Zulassung resultiert entweder aus einem befristeten Zulassungsverfahren, welches vorgängig mittels Antrag gutgeheissen wurde, oder wird «von Amtes wegen» durch Swissmedic verfügt.

1.1.2 Zulassung

Die Zulassung eines Arzneimittels basiert auf vollständiger Dokumentation und resultiert entweder aus einem ordentlichen Verfahren nach Art. 11 HMG (in dieser WL auch *Standardverfahren* genannt) oder nach Überführung einer befristeten Zulassung in eine Zulassung ohne besondere Auflagen (Art. 21a Abs. 2 VAZV). Die Zulassungsdauer beträgt initial 5 Jahre (Art. 16 Abs. 2 HMG).

Mit *zugelassen* synonym verwendet wird *nicht befristet zugelassen* oder *ohne besondere Auflagen zugelassen*.

1.2 Abkürzungen

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
AE	<i>Adverse event</i>
AI	Arzneimittelinformation

AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung) (SR 812.212.22)
bIE	Befristet zugelassene Indikationserweiterung
BWS	Bekannter Wirkstoff
bZul	Befristete Neuzulassung
BZV	Beschleunigtes Zulassungsverfahren
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
EDI	Eidgenössisches Departement des Innern
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FK	Formale Kontrolle
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren vom 14. September 2018 (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz; SR 812.21)
IE	Indikationserweiterung
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
LoQ	<i>List of Questions</i>
NAS	Neue aktive Substanz
SAE	<i>Serious adverse event</i>
ST	Standardtherapie
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
VAM	Verordnung über die Arzneimittel vom 21. September 2018 (SR 812.212.21)
ULS	Unterlagenschutz
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV SR 812.212.23)
VB	Vorbescheid
WL	Wegleitung
ZL	Zulassung

2 Einleitung und Zielsetzung

Um ein Arzneimittel gegen lebensbedrohende Krankheiten möglichst schnell betroffenen Patientinnen und Patienten verfügbar zu machen, besteht unter gesetzlich festgelegten Voraussetzungen die Möglichkeit einer zeitlich befristeten Zulassung. Eine befristete Zulassung hat reduzierte Anforderungen an die Vollständigkeit insb. der klinischen Dokumentation und das befristete Zulassungsverfahren hat einen beschleunigten Fristenlauf. Im Unterschied zum Standardverfahren erfordert das befristete Zulassungsverfahren zwingend einen vorgängig gutgeheissenen Antrag um Durchführung dieses Verfahrens. Erst mit gutgeheissenem Antrag ist im Anschluss die Einreichung eines Gesuchs um bZul resp. bIE möglich. Wird ein Arzneimittel oder eine Indikationserweiterung im Standardverfahren zur Zulassung beantragt und die eingereichten Daten sind aber aus Sicht Swissmedic nicht ausreichend für die Zulassung, kann Swissmedic der Gesuchstellerin eine befristete

Zulassung «von Amtes wegen» vorschlagen, sofern die Kriterien gemäss Art. 9a HMG i.V.m. Art. 18 VAZV erfüllt sind.

Diese WL beschreibt in **Kapitel 5 Antrag um Durchführung einer befristeten Zulassung** die Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, damit ein **Antrag** um Durchführung einer bZul resp. bIE gutgeheissen werden kann und legt den genauen Ablauf des für die Bearbeitung und Bewertung dieses Antrags vorgesehenen Firmenmeetings (AAA) dar (detaillierter Ablauf des AAA in Anhang 1, 2 A und 2 B). In **Kapitel 6 Gesuch um befristete Zulassung** werden die formalen und inhaltlichen Anforderungen an ein **Gesuch** um bZul resp. bIE sowie der Ablauf der Begutachtung beschrieben.

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

Sofern die Kriterien gemäss Art. 9a HMG i.V.m. Art. 18 VAZV erfüllt sind, ist eine befristete Zulassung möglich für:

- Neuzulassungen von Humanarzneimitteln mit neuer aktiver Substanz (NAS)
- Neuzulassungen von Humanarzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff (BWS), wenn eine bisher nicht zugelassene Indikation beantragt wird (BWS mit Innovation)
- Indikationserweiterungen bei Humanarzneimitteln

4 Rechtsgrundlagen

Die befristete Zulassung wird in Artikel 9a HMG geregelt.

Die Artikel 18 - 22 VAZV regeln im Detail die Voraussetzungen für die Erlangung einer bZul resp. bIE.

5 Antrag um Durchführung einer befristeten Zulassung

5.1 Grundsatz

Die bZul resp. bIE soll dann zur Anwendung kommen, wenn die in Kapitel 5.2 beschriebenen Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind. Dabei soll die bei der Begutachtung des Gesuchs um bZul resp. bIE unvollständige Dokumentation erst nach Verfügungsentscheid vervollständigt werden. Diese als verfügte Auflagen geforderten Daten werden von Swissmedic nachträglich geprüft und bei positiver Bewertung der Unterlagen kann – auf entsprechendes Gesuch hin – die befristete Zulassung in eine Zulassung ohne besondere Auflagen überführt werden.

5.2 Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung

Die Kriterienerfüllung gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV wird mit Antrag um Durchführung einer befristeten Zulassung ein erstes Mal von Swissmedic geprüft. Die Kriterien müssen in der Folge bis und mit Zeitpunkt des Zulassungsentscheides weiterhin kumulativ erfüllt sein.

Kriterien

- a. *Das Arzneimittel dient der Erkennung, Verhütung oder Behandlung einer Krankheit, die zu einer schweren Invalidität, schwerem Leiden mit möglicher Todesfolge oder kurzfristig zum Tod einer Patientin oder eines Patienten führen kann.*
- Die Zielpopulation soll Patientinnen und Patienten darstellen, die ein etabliertes Krankheitsbild aufweisen. Möglich ist auch die Bezugnahme auf eine Subgruppe, die sich im Rahmen der Grundkrankheit in einem bestimmten Stadium befindet oder eine anerkannte molekular-pathogenetische Entität mit spezifischen Charakteristika bezüglich Verlauf, Prognose oder Behandlung aufzeigt. Hinsichtlich der durch die molekulare Diagnostik (insb. in der Onkologie) zunehmend relevanten gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Gesuche (*Tissue Agnostic or Tissue independent Indication*) wird auf Anhang 2 D Anhang zu *gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten* („*Tissue agnostic Indications*“) in Anhang 2 verwiesen.
 - Das Risiko der schweren Invalidität oder der möglichen Todesfolge soll für alle in der Zielpopulation erfassten Patientinnen und Patienten zutreffen.
 - Die Zielpopulation soll explizit in der Indikation reflektiert sein.
- b. *Es ist kein alternativ anwendbares und gleichwertiges Arzneimittel in der Schweiz zugelassen oder verfügbar.*
- Trifft insbesondere zu für Erkrankungen, für welche keine Verhütungs- oder Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln bestehen.
 - Zugelassene bzw. verfügbare Arzneimittel sind Arzneimittel, die mit vollständiger resp. vervollständigter Dokumentation zugelassen sind; d.h. entweder im Standardverfahren (ordentliches Verfahren nach Art. 11 HMG) zugelassen oder aus einer befristeten Zulassung überführt wurden (Zulassung ohne besondere Auflagen nach Art. 21a Abs. 2 VAZV; vgl. auch Kapitel 1.1.2 *Zulassung*).
 - Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln reduzieren das Risiko der schweren Invalidität oder der möglichen Todesfolge nicht ausreichend.
 - Kriterien zur Prüfung der Gleichwertigkeit von Arzneimitteln sind unter anderem: Indikation, Zielpopulation, Wirkmechanismus, Anwendungsfreundlichkeit (Verabreichungsweg, Darreichungsform, Dosierungsempfehlung, Verfügbarkeit, etc.) und/oder das Nutzen-Risiko-Profil.
- c. *Von der Anwendung des zur Zulassung beantragten Arzneimittels ist ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten.*
- 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 Marker* 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 einer befristeten Zulassung 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 einer befristeten Zulassung 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 einer befristeten Zulassung 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 eine bZul 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.

d. *Die Gesuchstellerin ist voraussichtlich in der Lage, die erforderlichen Daten im Sinne des 2. Abschnittes der AMZV vor Ablauf der Befristung nachzureichen.*

- Vor Ablauf der bZul resp. bIE werden eine oder mehrere für die Zulassung entscheidende(n) Studie(n) zeitgerecht abgeschlossen und entsprechende Berichte (gemäss ICH E3) Swissmedic eingereicht.
- Das finale Studienprotokoll (d.h. die von Ethikkommission/IRB gutgeheissene Version) der entscheidenden Studie muss mit dem Gesuch für die bZul resp. bIE vorgelegt werden. Dies zusammen mit einer Bestätigung der oben erwähnten Verpflichtung zur Nachreichung. Das voraussichtliche Datum des *Data cut-off Point* und das Datum der Einreichung des Berichts sollen verbindlich angegeben werden.

e. *Das Sammeln aller erforderlichen Daten sowie die Verarbeitung und Evaluation der Daten nach Buchstabe d. im Rahmen eines ordentlichen Zulassungsverfahrens nach Art. 11 HMG dauert so lange, dass dadurch bei Patienten und Patientinnen irreversible Schädigungen auftreten oder sich verstärken würden oder für diese mit schwerem Leiden verbunden wären.*

- Die oben erwähnte Zielpopulation muss sich in unmittelbarer Gefahr einer Invalidität oder eines kurz bevorstehenden Todes befinden. Krankheiten welche mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet sind, aber als «chronisch» bezeichnet werden, sind nicht im *Scope* einer bZul resp. bIE.

In jedem Fall muss für eine positive Beurteilung des Antrags um Durchführung eines AAA für eine geplante bZul resp. bIE für jede beantragte Indikation separat ausgewiesen werden, dass die Kriterien a. bis e. kumulativ erfüllt sind. Die Kriterien a. bis e. gemäss Art. 18 VAZV müssen während des gesamten Prozesses für die befristete Zulassung erfüllt sein. Swissmedic kann die Zulassung jederzeit entziehen, wenn eine der Voraussetzungen nicht mehr erfüllt ist oder die Zulassungsinhaberin die besonderen Auflagen nach Art. 21 Abs. 1 VAZV nicht erfüllt.

5.3 Formale Voraussetzungen

Mit dem Antrag auf eine bZul resp. bIE soll die Gesuchstellerin nachweisen, dass die Voraussetzungen gemäss Art. 18 VAZV erfüllt sind. Kapitel 5.6 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.

5.4 Scientific Advice

Der Gesuchstellerin steht die Möglichkeit der Vorbesprechung des vorhandenen Datenmaterials im Rahmen eines Scientific Advice Meeting offen (vgl. WL *Firmenmeeting im Bereich Zulassung*). Diese Möglichkeit wird von Swissmedic ausdrücklich unterstützt.

5.5 Einzureichende Unterlagen

Der Antrag auf bZul resp. bIE 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 mit Angabe der für die Schweiz beantragten Indikation(en). Der Indikationswortlaut soll sich auf die untersuchte oder in Untersuchung befindliche Patientenpopulation abstützen und durch Studienresultate belegt sein. Im Begleitschreiben muss ausserdem auf im Ausland hängige Zulassungsgesuche sowie das Vorliegen von Fragen oder Entscheiden anderer Behörden, sofern bestehend, hingewiesen werden.
- b) Begründung, weshalb nach Ansicht der Gesuchstellerin die Voraussetzungen für eine bZul resp. bIE erfüllt sind (5 bis maximal 15 Seiten). Es soll spezifisch Stellung genommen werden zu allen Kriterien gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV. (siehe Kapitel 5.2 *Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung*). Die Argumentation ist mit vorhandenen Daten und Referenzen zu belegen (z.B. Zusammenfassung der verfügbaren bzw. der nachzureichenden Daten der pivotalen Studien).
- c) Falls für das Arzneimittel mehrere Indikationen beantragt werden, muss für jede einzelne Indikation ausgewiesen werden, dass die Kriterien gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV kumulativ erfüllt sind.
- d) Verfügbare relevante Top-line1 Resultate laufender Studien als unterstützende Information (siehe auch Kriterium c. unter Kapitel 5.2 *Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung*).
- e) Übersicht über das für das Gesuch um bZul resp. bIE vorgesehene Datenpaket zum Zeitpunkt der Einreichung mit einer tabellarischen Auflistung und Kurzbeschreibung der laufenden Studien, Anzahl Patienten für Wirksamkeit und Sicherheitsresultate. Dabei kann als Vorlage das CTD-Modul 5.2 „Table of All Clinical Studies“ verwendet werden.
- f) Bestätigung, dass vollständige Daten in Bezug auf die pharmazeutische Qualität (Modul 3) vorliegen und mit dem Gesuch um bZul und ggf. bIE (sofern bspw. eine neue Darreichungsform oder neue Dosisstärke erforderlich ist) eingereicht werden. Dies bezieht sich auf die Arzneimittel, welche befristet zugelassen werden sollen.
- g) Entwurf eines Risikomanagement-Plans (RMP) für das zur bZul resp. bIE vorgesehene Arzneimittel mit den Risikoaspekten des Arzneimittels, den geplanten Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie risikomindernden Massnahmen. Die Grundlagen des im Rahmen einer bZul resp. bIE vorzulegenden RMP sind in den Dokumenten „ICH E2E Guideline - Pharmacovigilance Planning“, der European Medicines Agency (EMA) Guideline „Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems“ und dem Swissmedic Wegleitung *RMP/ICH E2E - Informationen Einreichung HAM* beschrieben.
- h) Falls vorhanden: Entwurf der Arzneimittel-Fachinformation oder des EU Summary of Product Characteristics oder FDA Prescribing Information.
- i) Formular Entscheidprotokoll Accelerated Application Hearing als pdf und im Word-Format inkl. Angabe zum vorgesehenen Eingangsdatum des Zulassungsgesuches (+/- 2 Kalenderwochen) .

¹ Statistisch gemäss Studienplan ausgewertete verfügbare Resultate, doch keine vollständigen Studien- oder Interim-Berichte gemäss ICH-E3 vorhanden

5.6 Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE

Nach Eingang des Antrags um Durchführung einer bZul resp. bIE 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 eine bZul resp. bIE gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV erfüllt sind.

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

a) Kriterien nach Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV sind erfüllt

Ist Swissmedic mit dem Antrag der Gesuchstellerin, ihr Zulassungsgesuch im Rahmen einer bZul resp. bIE 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 einer bZul resp. bIE aus. Die Gutheissung wird im Entscheidungsprotokoll festgehalten. Dieses wird der Verfügung als integraler Bestandteil beigelegt.

b) Kriterien nach Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV sind nach Begutachtung des Briefingdokuments nicht abschliessend beurteilbar

Sind die Kriterien für eine bZul resp. bIE 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 einer bZul resp. bIE möglich ist. Der finale Entscheid zum Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE wird der Gesuchstellerin im Rahmen des AAA mitgeteilt.

c) Kriterien nach Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV sind nicht erfüllt

Sofern die Evaluation der eingereichten Unterlagen ergibt, dass die Kriterien nach Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV 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 einer bZul resp. bIE in Form einer beschwerdefähigen Verfügung.

5.7 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. 18 Bst. a. bis e. VAZV erfüllt sind und eine bZul resp. bIE möglich ist. Die Gesuchstellerin kann zur Argumentation der Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, die die Durchführung eines Verfahrens für eine bZul resp. bIE rechtfertigen.

Basierend auf dem provisorischen Ergebnis der Begutachtung der mit dem Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE eingereichten Unterlagen sowie der von der Gesuchstellerin am AAA vorgebrachten ergänzenden Argumentation, entscheidet Swissmedic noch am AAA verbindlich, ob der Antrag auf bZul resp. bIE gutgeheissen werden kann oder nicht. Der von Swissmedic gefällte Entscheid wird im Entscheidprotokoll schriftlich festgehalten und begründet.

Die relevanten Diskussionspunkte werden durch die Gesuchstellerin im Entscheidprotokollkonkiz 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 auf bZul resp. bIE als Anhang beigefügt.

In Anhang 1 ist der detaillierte Ablauf des AAA zusätzlich beschrieben.

5.8 Presubmission Meeting

Wenn der Antrag auf bZul resp. bIE gutgeheissen wurde, kann bei Bedarf ein bis zwei Monate vor Einreichung des Gesuchs um bZul resp. bIE ein Presubmission Meeting stattfinden. In diesem Meeting soll geklärt werden, ob alle für die Bearbeitung des Gesuchs erforderlichen Unterlagen vorhanden sind. Es werden hierbei insbesondere die folgenden formalen Aspekte des einzureichenden Zulassungsgesuches erörtert:

- Index der wissenschaftlichen Dokumentation und der administrativen Unterlagen
- Ggf. offene Fragen zur unvollständigen klinischen Dokumentation und zu deren Einreichungszeitpunkten

Am Presubmission Meeting wird der definitive Einreichungstermin festgelegt.

Folgende Angaben resp. Unterlagen müssen bis spätestens 2 Wochen vor der Durchführung des Presubmission Meetings mit einem entsprechenden Begleitschreiben an Swissmedic gesendet werden:

- Fragenkatalog: Darstellung der im Rahmen des Presubmission Meeting zu klärenden Fragen, in der Regel in Form eines Briefing Books (siehe Kapitel 3.2 Fragenkatalog/Dokumentation der WL *Firmenmeeting im Bereich Zulassung*)
- Agenda-Entwurf mit den zu diskutierenden Punkten
- Vorschlag der Form der Besprechung: Sitzung, Telefon- oder Videokonferenz
- Teilnehmerliste mit Angabe der Funktionen

Des Weiteren gilt die WL *Firmenmeeting im Bereich Zulassung*.

5.9 Planung Einreichung Zulassungsgesuchs nach Gutheissung Antrag

Wird der Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE 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) bekanntgeben, an welchem sie das Zulassungsgesuch einreichen wird.

6 Gesuch um befristete Zulassung

6.1 Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen

Die Gesuchstellerin reicht das Zulassungsgesuch bZul resp. bIE mit allen dem Gesuchtyp entsprechenden Unterlagen und Dokumenten zum vereinbarten Termin bei Swissmedic ein. Bis und mit Zeitpunkt des Abschlusses des Gesuches um befristete Zulassung müssen die Kriterien gemäss Art. 18 Bst a. bis e. VAZV weiterhin kumulativ erfüllt sein (vgl. Kapitel 5.2 *Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung*).

6.1.1 Kennzeichnung in der Fachinformation

Die spezifischen Anforderungen an die Fachinformation von befristet zugelassenen Arzneimitteln richten sich nach der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel*.

6.2 Begutachtungsphasen

Der Prozess zur Begutachtung eines Gesuchs um bZul resp. bIE ist in Anhang 2 A *Ablauf Antrag und Gesuch befristete Zulassung* beschrieben. Die Begutachtung läuft gemäss Prozess Neuzulassung resp. Änderungen und Zulassungserweiterungen für Humanarzneimittel ab (vgl. WL *Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz* und WL *Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM*).

Zu den Zeitpunkten Vorbescheid und Verfügung des Gesuchs um befristete Zulassung müssen die Kriterien gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV kumulativ erfüllt sein (vgl. Kapitel 5.2 *Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung*).

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 List of Questions (LoQ) und auf den Vorbescheid (VB) 14 Kalendertage nach Erhalt der LoQ resp. des VB ankündigen.

6.4 Erteilung der befristeten Zulassung

Die bZul resp. bIE wird für maximal zwei Jahre erteilt. Bei der Gutheissung des Gesuches um bZul resp. bIE wird **kein Unterlagenschutz** vergeben und auf der Zulassungsbescheinigung wird

vermerkt: „Befristete Zulassung gemäss Artikel 9a HMG“ resp. „Neue Indikation befristet zugelassen gemäss Art. 9a (SR 812.21) (Arzneimittelinformation: Stand der Information Monat Jahr)“.

6.5 Phase nach der befristeten Zulassung

Die Phase nach der Zulassung mit Befristung ist geprägt von den folgenden Charakteristika:

6.5.1 Risk Management Plan und Post Marketing Aktivitäten

Im Risikomanagement-Plan (RMP) sind die Risikoaspekte des Arzneimittels, die geplanten Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie die risikomindernden Massnahmen dargestellt. Aufgrund der zum Zeitpunkt der Begutachtung des Zulassungsgesuchs noch unvollständigen Kenntnisse über die Risikoaspekte sind auch die Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie die risikomindernden Massnahmen noch nicht abschliessend plan- und beurteilbar. Spezifische Auflagen betreffend Sicherheitspezifizierungen, dem weiteren Sammeln von Pharmacovigilance-Daten und Umsetzen von Risikominimierungsmassnahmen können daher auferlegt werden.

6.5.2 Auflagenerfüllung und Überführung

Die Überführung in eine Zulassung ist an die Erfüllung der verfügten Auflagen zur Überführung in eine Zulassung gebunden.

- **Auflagenerfüllung:**
Sämtliche Unterlagen zur Auflagenerfüllung müssen **spätestens 90 Kalendertage vor Ablauf der Befristung** Swissmedic zur Begutachtung unterbreitet werden.
- **Überführung:**
Mit den Unterlagen zur Erfüllung der letzte(n) Auflage(n) reicht die Zulassungsinhaberin zeitgleich das Gesuch um Überführung ein. Wird dieses Gesuch gutgeheissen, wird eine Zulassung mit einer Gültigkeitsdauer von fünf Jahren erteilt sowie ein entsprechender Unterlagenschutz gewährt. Die Zulassungsnummer und Packungscodes bleiben unverändert. Die Regelungen zum Unterlagenschutz in Zusammenhang mit den Überführungen finden sich in der Wegleitung *Unterlagenschutz*.
Für die Anpassung der AI (Fachinformation) im Rahmen der Überführung sind die entsprechenden Texte mit den Unterlagen zur Überführung einzureichen.
- **Verlängerung der Befristung «von Amtes wegen»:**
Liegen Swissmedic die Unterlagen zur Auflagenerfüllung fristgerecht vor, so verlängert sie ggf. die bZul resp. bIE für die Dauer der Begutachtung der neuen Dokumentation.
- **Anpassung der Arzneimittelinformation:**
Falls aufgrund der Auflagenerfüllung eine Anpassung der Arzneimittelinformation (AI) erforderlich ist, sind die entsprechenden Texte mit den Unterlagen zur Auflagenerfüllung einzureichen. Ein zusätzliches Gesuch um Anpassung der AI ist nicht erforderlich.

Kommt Swissmedic nach Begutachtung der Unterlagen zur Auflagenerfüllung zum Schluss, dass die Auflagen nicht vollständig erfüllt sind resp. nicht erfüllt werden können, so wird die bZul resp. bIE widerrufen, resp. diese erlischt.

6.5.3 Verlängerung der befristeten Zulassung oder Verzicht durch die Zulassungsinhaberin

Wenn die Unterlagen zur Erfüllung der Auflagen einer bZul resp. bIE nicht innert der geforderten Frist eingereicht werden können, ist es in wissenschaftlich begründeten Ausnahmefällen nach Art. 21 Abs.

3 VAZV möglich, die bZul resp. bIE zu verlängern. Dieses Gesuch um Verlängerung der bZul resp. bIE muss Swissmedic **spätestens 90 Kalendertage vor Ablauf der Befristung** zur Begutachtung unterbreitet werden. Für das Verlängerungsgesuch wird ein Zwischenbericht über die in der Verfügung dargestellten Auflagen mit besonderem Augenmerk auf die geforderten Analysen bzw. Studienergebnisse erstellt. Weiter soll die Zulassungsinhaberin in ihrem Antrag um Verlängerung der bZul resp. bIE neue Einreichfristen für die Unterlagen zur Auflagenerfüllung vorschlagen.

Bei einer Verlängerung der Befristung müssen die Kriterien gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV weiterhin kumulativ erfüllt sein (vgl. Kapitel 5.2 *Materielle Voraussetzungen für die befristete Zulassung*). Wurde zwischenzeitlich ein gleichwertiges Arzneimittel zugelassen, kann die initiale Befristung (i.d.R. 2 Jahre) auf Antrag Firma hin nicht verlängert werden.

Möchte die Zulassungsinhaberin auf die bZul resp. bIE verzichten, so sendet sie **spätestens 90 Kalendertage vor Ablauf der Befristung** ein Gesuch um Verzicht auf Zulassung resp. Streichung einer therapeutischen Indikation (OT Verzicht Präparat resp. ein Änderungsgesuch Typ IB: AE IB C.I.6 b)) an Swissmedic. Dieses Gesuch beinhaltet neben einer Begründung für den Verzicht auch einen Plan, wie bereits therapierte Patientinnen und Patienten weiterbehandelt resp. auf andere Therapien umgestellt werden.

7 Befristete Zulassung «von Amtes wegen»

Stellt Swissmedic im Rahmen der Begutachtung eines Zulassungsgesuchs fest, dass die klinische Dokumentation die beantragte(n) Indikation(en) nicht ausreichend stützt, prüft Swissmedic immer die Möglichkeit einer bZul resp. bIE «von Amtes wegen» (vgl. Anhang 2 B *Befristete Zulassung von Amtes wegen*). Sind die Kriterien gemäss Art. 18 VAZV erfüllt, stellt Swissmedic einen Vorbescheid Gutheissung mit Teilabweisung aus. In Abhängigkeit davon, ob die Firma die bZul resp. bIE «von Amtes wegen» akzeptiert oder nicht, hat sie folgende Optionen:

1. Befristete Zulassung resp. befristete IE «von Amtes wegen»: JA:

Die Gesuchstellerin akzeptiert eine befristete Zulassung resp. eine befristete IE und reicht als Antwort auf den Vorbescheid eine entsprechende Bestätigung und ggf. ausstehende Unterlagen ein.

Mit dem Wechsel zu einer bZul resp. bIE «von Amtes wegen» läuft das ursprüngliche Fristenmuster weiter und es kommen keine verkürzten Fristen zur Anwendung.

2. Befristete Zulassung resp. befristete IE «von Amtes wegen»: NEIN:

- a. Die Gesuchstellerin akzeptiert eine befristete Zulassung resp. eine befristete IE **nicht** und zieht mit Antwort auf Vorbescheid das Gesuch zurück resp. erklärt sich mit der Verfügung Abweisung einverstanden.
- b. Die Gesuchstellerin akzeptiert eine befristete Zulassung resp. eine befristete IE **nicht** und reicht als Antwort auf den Vorbescheid eine Stellungnahme ein und begründet anhand neuer Argumente/Evidenz, warum die Voraussetzungen für eine Zulassung ohne besondere Auflagen resp. IE erfüllt sind. Das Gesuch läuft im initial beantragten Verfahren weiter.

Der Wechsel in ein befristetes Zulassungsverfahren ist Swissmedic vorbehalten und wird der Gesuchstellerin wie oben beschrieben mit dem Vorbescheid eröffnet. Hat die Firma von sich aus den Wunsch, von einem laufenden Verfahren in ein befristetes Zulassungsverfahren zu wechseln, so muss sie das laufende Gesuch zurückziehen. Im Anschluss kann die Firma ein Verfahren um Erteilung einer bZul resp. bIE mittels vorgängigen Antrags (im Rahmen eines AAA, vgl. Kapitel 5

Antrag um Durchführung einer befristeten Zulassung) und nachfolgendem Gesuch um bZul resp. bIE (vgl. Kapitel 6 *Gesuch um befristete Zulassung*) starten.

8 Änderungen und Zulassungserweiterungen bei befristet zugelassenen Arzneimitteln

Nach Verfügung einer bZul des Arzneimittels ist die Zulassungsinhaberin gehalten, Änderungen nach den Art. 21 bis 24 VAM Swissmedic einzureichen.

IE sind mit komplettem Datensatz wie auch mit noch unvollständiger Dokumentation befristet möglich. Ggf. kann das Zulassungsverfahren einer vollständig dokumentierten IE vor Ablauf der Befristung des Arzneimittels mit einer Gutheissung abgeschlossen werden. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel zum Zeitpunkt der Gutheissung der IE überführt und der Unterlagenschutz verfügt wird. Die Regelungen dazu finden sich in der Wegleitung *Unterlagenschutz*.

Die befristet und nicht befristet zugelassenen Indikationen werden in der Arzneimittelinformation entsprechend ausgewiesen (vgl. dazu die Vorgaben in der *WL Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel*) und in den auf der Swissmedic Homepage publizierten Listen ab diesem Zeitpunkt geführt.

9 Anwendung von Art. 13 HMG

Die Regelungen zur Anwendung von Art. 13 HMG in Zusammenhang mit befristeten Zulassungen finden sich in der Wegleitung *Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG*.

10 Fristen

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

11 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

Für den Antrag um Durchführung einer bZul resp. bIE stellt Swissmedic der Gesuchstellerin den ihr damit entstandenen administrativen und wissenschaftliche Aufwand in Rechnung. Die Bemessung der Kosten erfolgt nach Massgabe von Art. 4 der GebV-Swissmedic.

Die Gebühren für die Begutachtung der Unterlagen zur Aufлагenerfüllung (inkl. Anpassung der AI) werden nach Aufwand berechnet.

Anhang 1

Ablauf *Accelerated Application Hearing* (AAA)

Vor dem AAA

- Das AAA findet 6 - 8 Wochen nach Eingang des Antrags auf bZul resp. bIE statt. Das AAA dauert inklusive der beiden Timeouts maximal 1.5 Stunden. Die für die abschliessende Beurteilung über die Durchführung einer bZul resp. bIE 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. 18 Bst. a bis e VAZV ist auf Folien 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 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 auf bZul resp. bIE. 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 Zulassungsverfahrens für eine bZul resp. bIE 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 AAA 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 auf bZul resp. bIE die Einreichung des Zulassungsgesuchs im Rahmen eines anderen

Verfahrens 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.

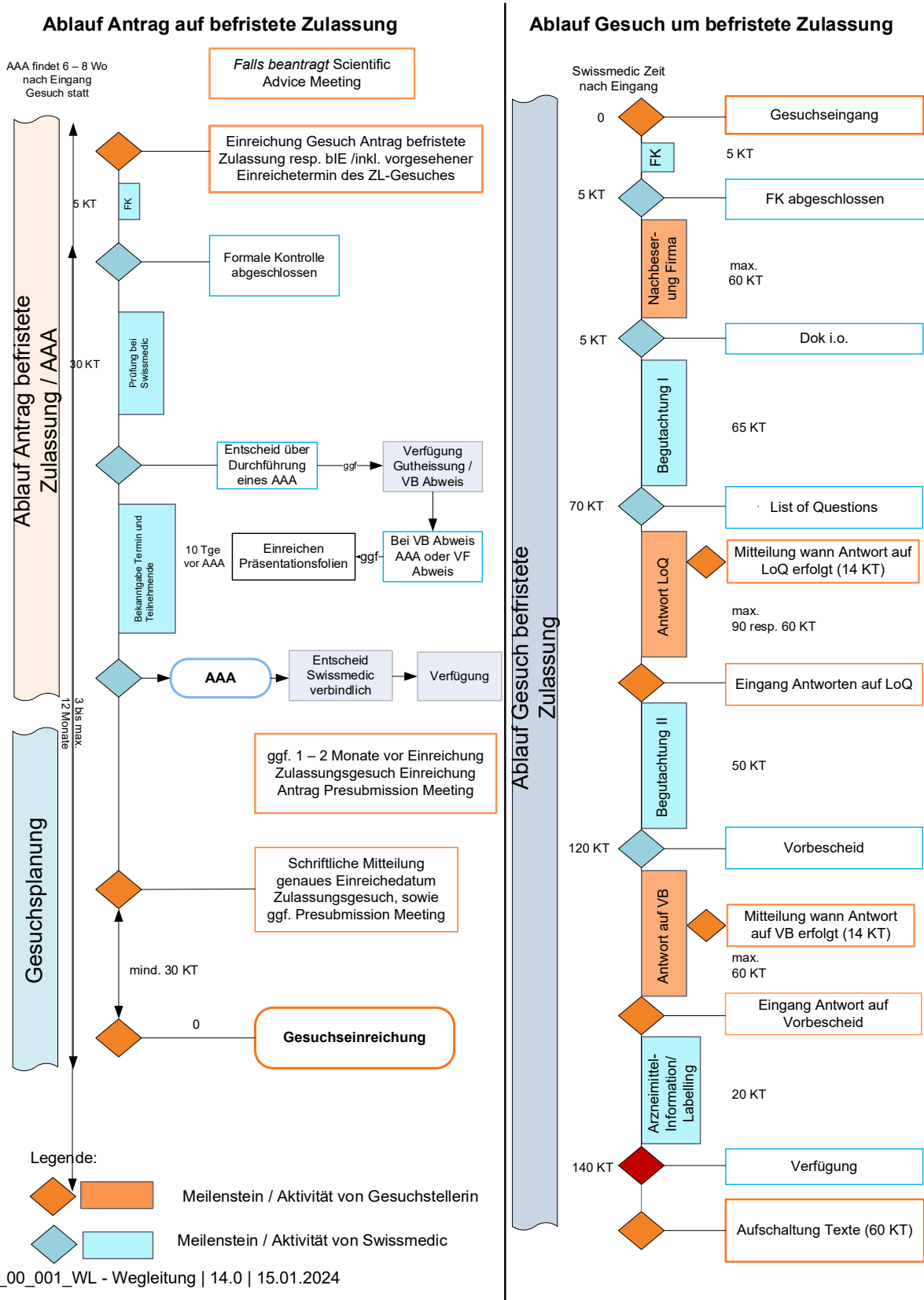
Nach dem AAA

- 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 Antrag auf bZul resp. bIE als Anhang beigefügt.

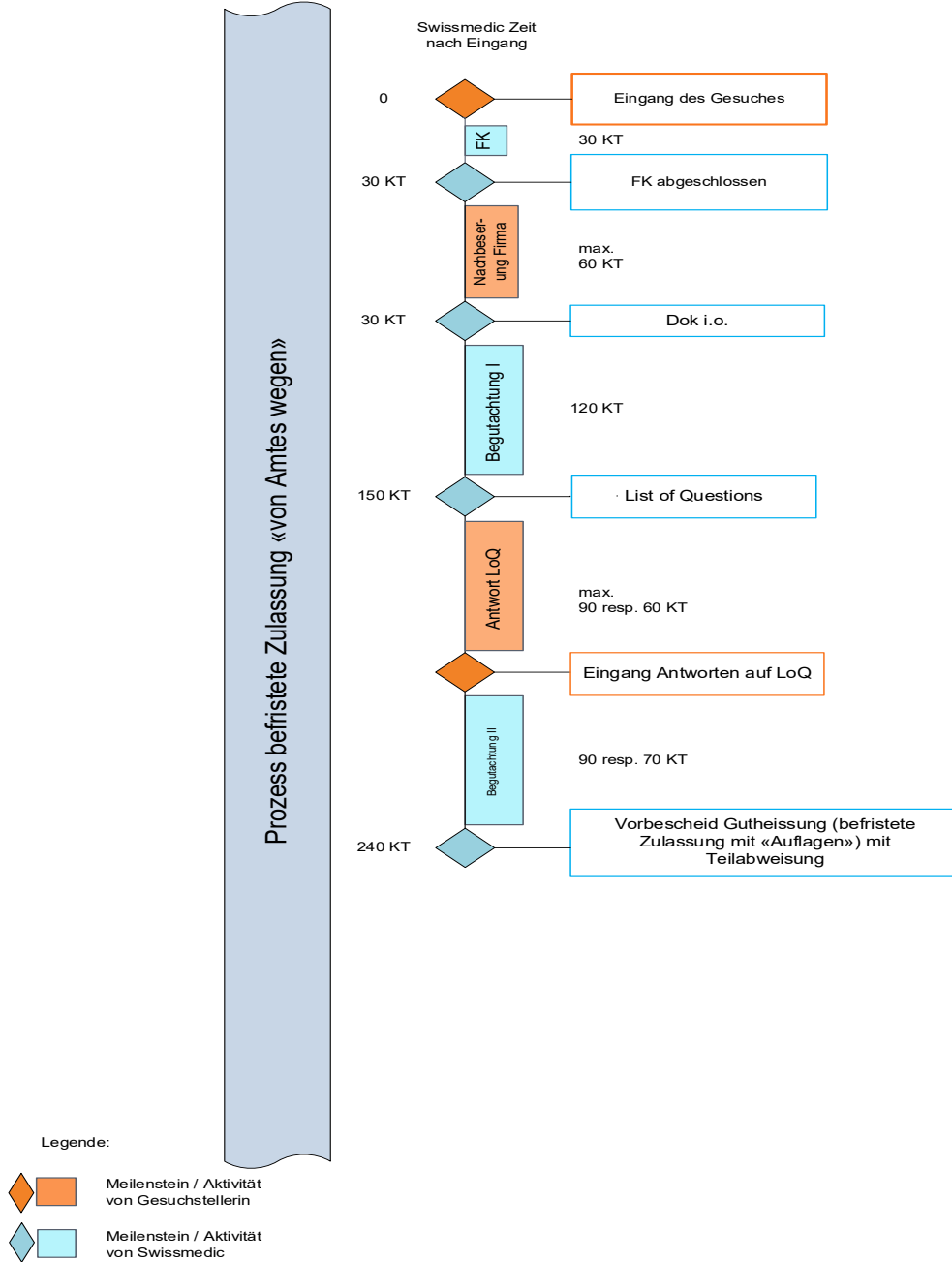
Anhang 2

In den nachfolgenden Darstellungen sind mit der befristeten Zulassung sowohl die befristete Neuzulassung, wie auch die befristet zugelassene Indikationserweiterung gemeint.

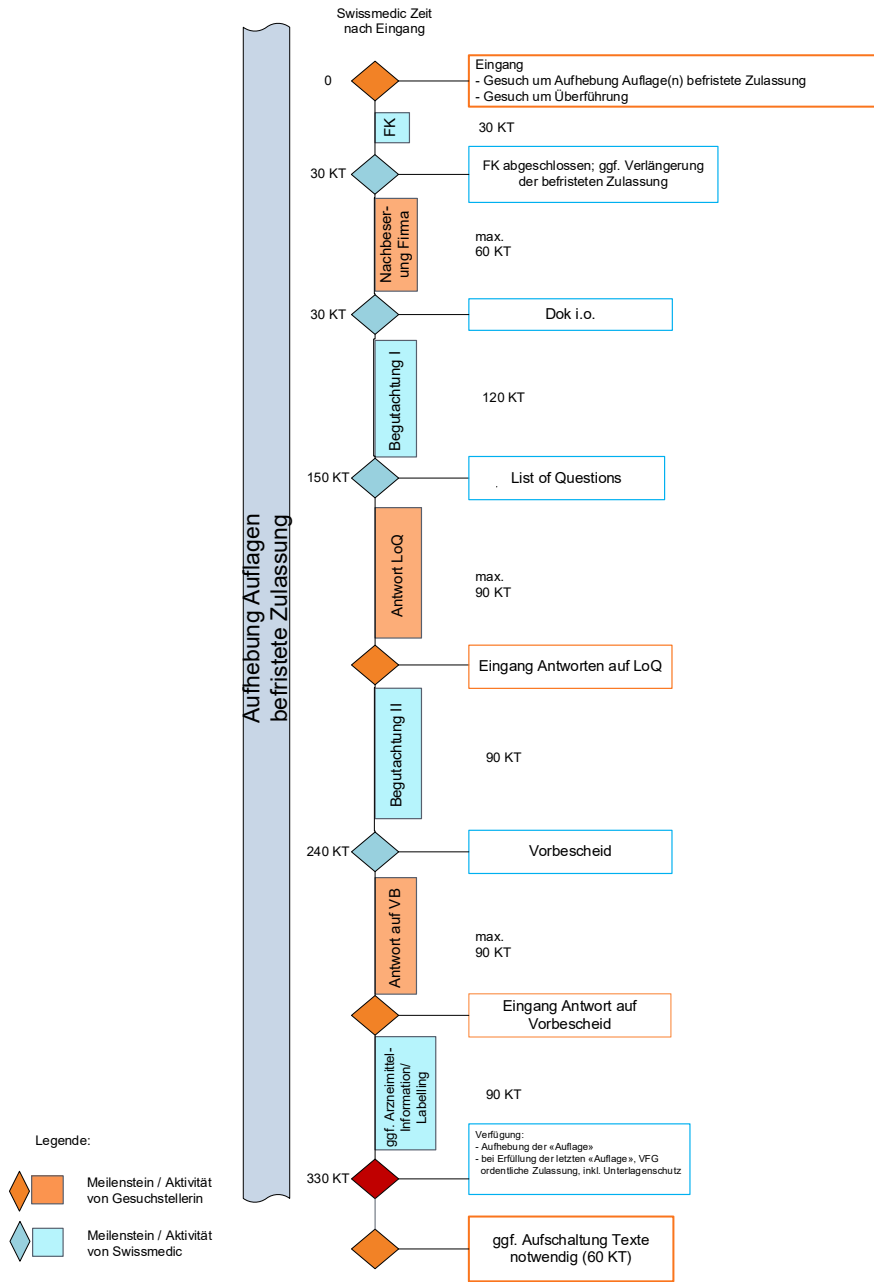
A. Ablauf Antrag und Gesuch befristete Zulassung



B. Befristete Zulassung «von Amtes wegen»



C. Gesuch um Aufhebung Auflage(n) zu einer befristeten Zulassung



D. 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

Prinzipiell gilt, dass für onkologische Arzneimittel mit gewebeunabhängigem oder tumor-agnostischem Indikationswortlaut im Rahmen eines AAA ein Antrag um Durchführung eines Verfahrens für eine bZul resp. bIE gestellt werden kann.

Guidance hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien von Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV

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 innerhalb einer Entität unterscheiden lässt und das Arzneimittel eine generelle Wirksamkeit zeigt. Es obliegt der Gesuchstellerin plausibel darzulegen, dass sich das molekulare Tumormerkmal gewebeunabhängig in allen Gewebetypen hinsichtlich Prognose und/oder durch die Behandlung im Vergleich zu den histologischen Subgruppen ohne dieses Merkmal unterschiedlich verhält. Die fachspezifischen relevanten Guidelines sollten hierfür miteinbezogen werden.

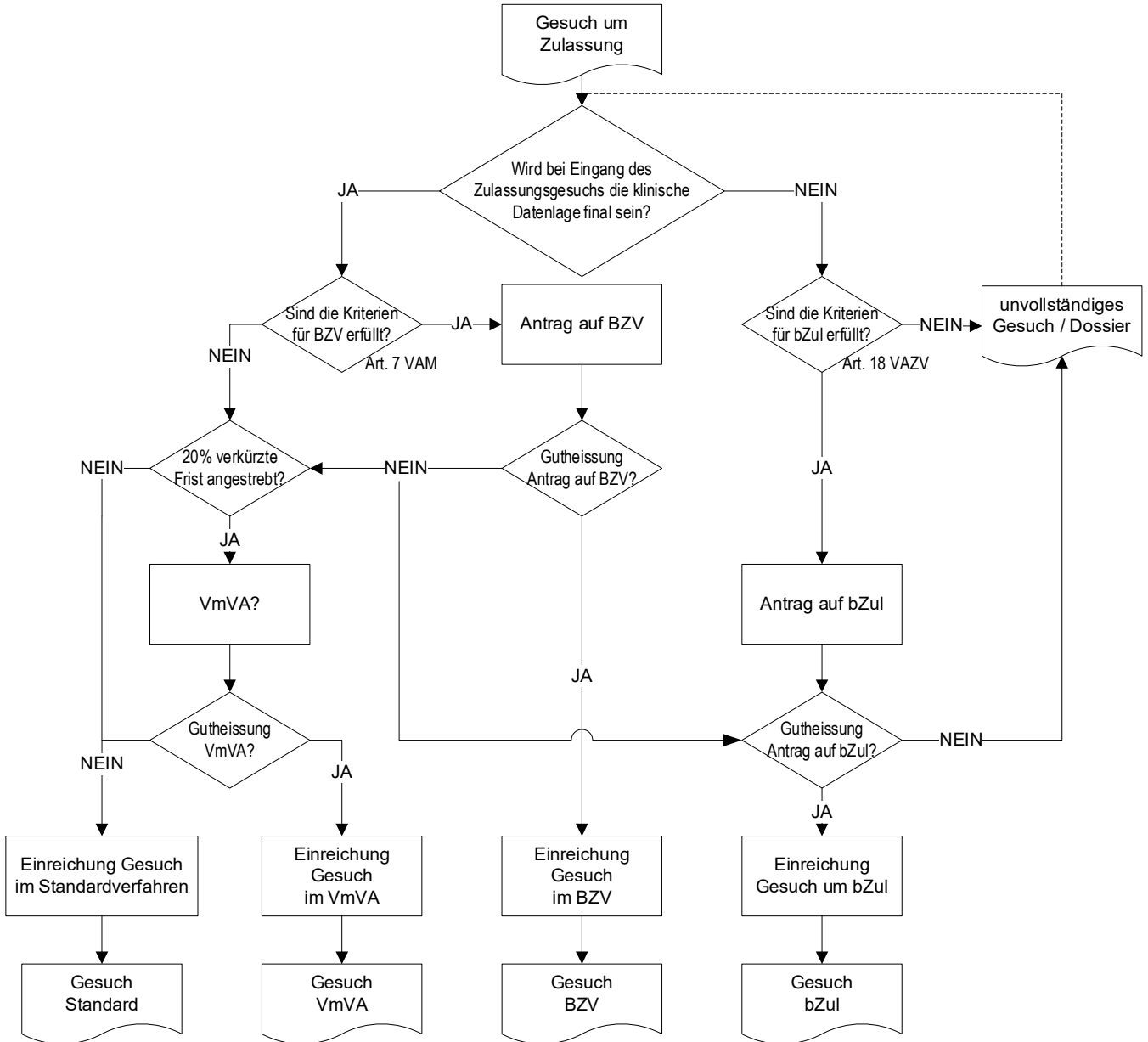
Zur Beurteilung eines gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauts hinsichtlich der Kriterien a. bis e. wird die vorgelegte Evidenzlage von Fall zu Fall geprüft. Hierzu muss an einer jeweils ausreichenden Zahl an Patienten bei Tumoren peripherer und zentralnervöser Lokalisation und unterschiedlichen Ursprungsgeweben (Sarkome, Karzinome, ggf. hämatologische Tumoren) ein überzeugender Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

Im Rahmen der bZul resp. bIE wird insbesondere geprüft und in den Entscheid miteinbezogen, in wie weit die Gesuchstellerin in der Lage sein wird, geforderten Daten nachzuliefern um adäquate Fallzahlen in den o.g. unterschiedlichen Tumorlokalisationen und Ursprungsgeweben zu erbringen (Kriterium d). Hierdurch wird insbesondere gewürdigt, dass die Beurteilung des Antrages auf befristete Zulassung (im Gegensatz zum Antrag auf beschleunigte Zulassung, siehe Wegleitung *Beschleunigtes Zulassungsverfahren H MV4* Anhang 2 B) nicht auf einer finalen Evidenzlage beruht, sondern eine vorläufige Evaluation darstellt.

Im Falle des positiven Bescheids des Antrags um Durchführung eines Zulassungsverfahrens für eine bZul resp. bIE wird dann im Rahmen der Überführung anhand der final eingereichten Evidenzlage entschieden, ob bei der Zulassung der Indikationswortlaut aufrechterhalten werden kann, eine Anpassung des Indikationswortlautes nötig ist oder ggf. die bZul resp. bIE (ohne Überführung) gemäss Artikel 21a Absatz 1 VAZV entzogen werden muss.

E. Entscheidungsbaum

Zentrales Abgrenzungskriterium zwischen der befristeten Zulassung und BZV 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 eine befristete Zulassung erforderlich.



F. Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 18 Bst. c. VAZV bei einem Antrag um befristete Zulassung im Rahmen eines AAA

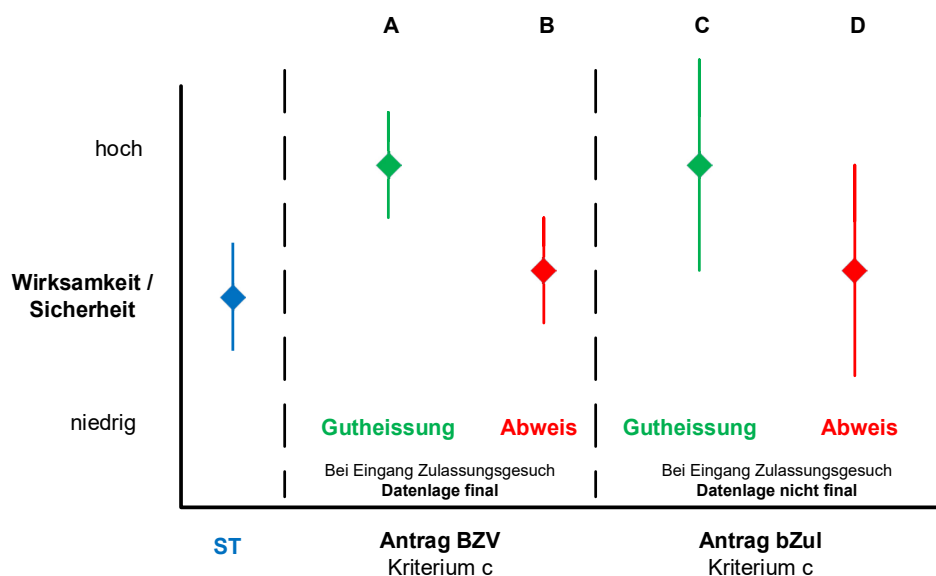
Bedingt durch den unterschiedlichen Finalisierungsgrad des klinischen Datenpakets bei Eingang eines Gesuchs bZul resp. bIE im Vergleich mit einem Gesuch BZV (vgl. Anhang 2 D) unterscheidet sich auch die Anforderung an den **Punktschätzer** (*point estimate*) bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit und seine **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 resp. bIE** ist wahrscheinlich, wenn der Punktschätzer bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit deutlich höher liegt als bei der ST. Ein Überlappen bei den Konfidenzintervallen (ST – bZul/bIE) ist jedoch hier möglich.
- D.** Eine **Abweisung des Antrags für eine bZul resp. bIE** 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 grossen therapeutischen Nutzens (Kriterium c). Die Effektgrösse muss beim bZul/bIE-Kandidaten zwar klinisch relevant höher sein als bei der ST. Hier wird jedoch gewürdigt, dass die Datenlage noch nicht final und ein grösseres Konfidenzintervall (ggf. mit Überlappung zur ST) akzeptabel ist (grössere *Unsicherheit*).

Die erforderliche Differenz der Effektgrössen (ST vs. beantragtes Arzneimittel für bZul/bIE) 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.

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



Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
14.0	<p>Kapitel 5.2 – Kriterium b (Art. 18 VAZV): Präzisierung Kriterien zur Prüfung der Gleichwertigkeit von Arzneimitteln</p> <p>Kapitel 6: Präzisierung bzgl. Zeitpunkten, wann Kriterien für die befristete Zulassung gemäss Art. 9a HMG und Art. 18 VAZV erfüllt sein müssen (konkret: bei Eingang und Abschluss Gesuch und bei Verlängerung auf Antrag Firma hin).</p> <p>Prozessoptimierungen Antrag auf bZul resp. bIE</p>	stb, fg, ru, hv, nma, lm, tsc, fco
13.0	<p>Kapitel 5.2 – Kriterium b (Art. 18 VAZV): zugelassenes und verfügbares Arzneimittel heisst mit vollständiger oder vervollständigter Dokumentation zugelassenes Arzneimittel (nicht befristet zugelassen)</p> <p>Kapitel 6.5 – Harmonisierung Fristen für Gesuche vor Ablauf Befristung (in allen Fällen spätestens 90 KT vor Ablauf Befristung)</p> <p>Anpassung Terminologie (u.a. <i>Zulassung ohne besondere Auflagen</i> anstelle von <i>ordentliche Zulassung</i>).</p>	ru, nma, hv, lm, fg, stb, tsc, fco
12.0	Kapitel: 5.7: Präzisierung Ablauf AAA; neue Frist zum Finalisieren des Entscheidprotokolls. Weitere redaktionelle Änderungen	fg, zsa, rc, pfc, ru
11.1	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
11.0	Kapitel 6.1.7 und 8.1.1: Neue Frist zum Finalisieren des Entscheidprotokolls, Dokumentenaustausch neu über das eGov-Portal.	fg, rc
10.0	<p>Erweiterung Geltungsbereich (Kapitel 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Befristete Neuzulassungen auch bei BWS mit Innovation (neue Indikation) und - Befristete Indikationserweiterungen <p>bei Kriterienerfüllung gemäss Art. 9a HMG i.V.m. Art. 18 VAZV.</p> <p>Präzisionen u.a. bzgl. Aspekten AAA, Kennzeichnung in Fachinformation (Verweis auf WL <i>Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4</i>), Unterlagenschutz (Verweis auf WL <i>Unterlagenschutz HMV4</i>) und Anwendung von Art. 13 HMG in Zusammenhang mit erweitertem Geltungsbereich (Verweis auf WL <i>Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4</i>).</p>	lm, hv, nma, ru, stb, fg
9.1	Änderung Wortlaut bei VB von alt: Abweisung mit Teilguthesung zu neu: Guthesung mit Teilabweisung (Kapitel 6.3 und 8.2).	stb
9.0	<p>Kapitel 6.2.5.2 <i>Auflagenerfüllung und Überführung in eine ordentliche Zulassung</i> und 6.2.5.3 <i>Verlängerung der befristeten Zulassung oder Verzicht durch die Zulassungsinhaber:in</i>: Diverse Präzisionen. Die Inhalte von Kapitel 6.2.5.4 wurden in Kapitel 6.2.5.2 integriert und somit fällt Kapitel 6.2.5.4 weg.</p> <p>Kapitel 6.3 <i>Befristete Zulassung von Amtes wegen</i>: Präzisierung zu den Fristenläufen.</p> <p>Kapitel 6.7 <i>Gebühren</i>: Präzisierung zu den Gebühren</p>	lm, hv, vy, stb
8.0	<p>Präzisierung bzgl. Fristen vor Antrag und zwischen Verfügung Antrag und Eingang Gesuch bZul (Kapitel 6.1.3 und 6.1.8).</p> <p>Anpassung der WL aufgrund Prozessvereinfachung bei der bZul "von Amtes wegen" (Kapitel 6.3 und Anhang 2).</p> <p>Präzisierung Terminologie bzgl. Antrag auf bZul (Bearbeitung und Bewertung davon an AAA) und Gesuch um bZul (diverse Kapitel).</p> <p>Ergänzen der Definitionen «Ordentliche Zulassung» und «Befristete Zulassung» (Kapitel 1).</p>	stb, zsa, dts, fg
7.0	Präzisierung Prozess/Ablauf AAA	fg, gf, ru, zsa
6.0	<p>Accelerated Application Meeting ersetzt Antrag befristete Zulassung</p> <p>Präzisierung in Kapitel 6.4 bzgl. Beibehaltung Status «befristet», wenn Indikationserweiterung mit komplettem Datensatz gutgeheissen wird.</p>	fg, gf, ru, zsa, stb

5.0	Aufnahme eines Entscheidungsbaumes und Abgrenzungskriterien befristete Zulassung – vs. BZV in den Anhängen 8.1 und 8.2	stb
4.0	<p>Grundlegende Überarbeitung mit Präzisierungen in den Kapiteln 4, 6.2.1.1, 6.2.5, 7 (vormals 6.7) und 6.5 (vormals 6.8) und neuen Kapitel 6.4 (Änderungen und Zulassungserweiterungen bei befristet zugelassenen Arzneimitteln) und 6.6 (Fristen). Zudem neues Flowchart 8.2.1. im Anhang:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sämtliche Unterlagen zur Aufлагenerfüllung müssen zusammen mit einem Gesuch um Erteilung einer ordentlichen Zulassung (Überführung) Swissmedic innert maximal zwei Jahren nach Verfügung Gutheissung der befristeten Zulassung unterbreitet werden (Kapitel 6.2.5.2). - Änderungen und Zulassungserweiterungsgesuche bei befristet zugelassenen Arzneimitteln sind möglich (insbesondere Indikationserweiterungsgesuche). Dafür liegen jedoch alle klinischen Studienresultate vor, d.h. die Datenlage ist final (Kapitel 6.2.4). <p>Aktualisierungen bezüglich der befristeten Zulassung «von Amtes wegen» (Kapitel 6.3) und der befristeten Zulassung in Anwendung von Art. 13 HMG (Kapitel 6.5).</p>	fg, stb
3.0	<p>Präzisierung Kapitel 6.3 Befristete Zulassung von Amtes</p> <p>Kapitel 6.1.1. und 6.4: SMC Position zur tumor agnostischen Indikation</p>	fg, ru
2.0	Kapitel 6.2.3, Begutachtungsfristen: Ergänzung Zeitkorridor für die Einreichung der Antworten auf die List of Questions	sjo
1.1	Kapitel 6.4, Verfahren/Gesuch befristet Zulassung: Antwort auf VB von 90 KT auf 60 KT geändert.	sjo
1.0	Umsetzung HMOV4	sjo