

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	2
1.1	Abkürzungen	2
2	Einleitung und Zielsetzung	2
3	Geltungsbereich	3
4	Rechtsgrundlage	3
5	Voraussetzungen für die Durchführung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens und Verfahrensfragen	3
5.1	Materielle Voraussetzungen	3
5.2	Formale Voraussetzungen für die Durchführung eines AAA	4
5.3	Bearbeitung des Antrags um Durchführung eines AAA	5
5.4	Ablauf des AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang)	5
5.5	Kombination Antrag um Durchführung eines AAA mit Anfrage VmVA	6
5.6	Gebühr für das AAA	6
5.7	Einreichung des Zulassungsgesuchs nach Gutheissung des Antrags um Durchführung eines BZV	6
6	Gesuch im beschleunigten Zulassungsverfahren	6
6.1	Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen	6
6.2	Begutachtungsphasen	7
6.3	Begutachtungsfristen	7
6.4	Labelling Phase zwischen Vorbescheid und Zulassungsverfügung	7
6.5	Musterprüfung	7
6.6	Phase nach der beschleunigten Zulassung	7
7	Fristen	7
8	Gebühren	7
9	Anhang 1	8
9.1	Anleitung Ablauf Accelerated Application Hearing (AAA)	8
10	Anhang 2	10
10.1	Ablauf AAA / Gesuch BZV	10
10.2	Anhang zu gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten („Tissue agnostic Indications“).....	12
10.3	Entscheidbaum	13
10.4	Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 7 Bst. c VAM bei einem Antrag um beschleunigte Zulassung im Rahmen eines AAA	14

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
7.0	01.07.2021	Präzisierung Prozess / Ablauf AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	Accelerated Application Hearing ersetzt Antrag BZV	fg/gf/ru/zsa
5.0	01.11.2020	Aufnahme eines Entscheidungsbaumes und Abgrenzungskriterien BZV vs. befristete Zulassung in den Anhängen 9.3 und 9.4	stb
4.0	23.09.2019	SMC Position zur tumor agnostischen Indikation	ru
3.0	01.08.2019	Kapitel 5.7: Für BZV-Gesuche zu Arzneimitteln mit ODS wird die Pauschalgebühr aufgrund des ODS erlassen, der BZV-Gebührensatz hingegen in Rechnung gestellt.	fg
2.0	12.06.2019	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	08.01.2019	Korrektur Fristen nach Gesuchseingang (Flowchart)	fg/rc
1.1	01.01.2019	Präzisierung Planung der Einreichung nach Gutheissung des Antrags Präzisierung Kriterien BZV	fba/fg/rc
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	fg

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Abkürzungen

AAA	Accelerated Application Hearing
AE	Adverse event
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)
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 erfüllt sind. Ein Gesuch im BZV muss dieselbe wissenschaftliche Dokumentation beinhalten und wird nach denselben Kriterien begutachtet wie ein Gesuch, das im «ordentlichen» Verfahren eingereicht wird. Durch die gezielte Vorausplanung der Ressourcen ist jedoch ein zeitlich gestraffter Ablauf der Begutachtung möglich. Im

Unterschied zum «ordentlichen» Zulassungsverfahren muss ein BZV daher vorgängig bei Swissmedic im Rahmen eines Accelerated Application Hearings (AAA) beantragt und die Durchführung eines Zulassungsverfahrens im BZV von Swissmedic gutgeheissen werden.

Diese WL beschreibt in **Kapitel 5** die Voraussetzungen und Kriterien, die erfüllt sein müssen, damit ein Gesuch um Durchführung eines Zulassungsverfahrens im BZV positiv beurteilt werden kann und legt den genauen Ablauf des für die Bearbeitung dieses Gesuchs vorgesehenen Firmenmeetings (AAA) dar (detaillierter Ablauf des AAA in Kapitel 9). In **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 für Humanarzneimittel.

4 Rechtsgrundlage

Das beschleunigte Zulassungsverfahren wird in Art. 7 VAM geregelt.

5 Voraussetzungen für die Durchführung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens und Verfahrensfragen

5.1 Materielle Voraussetzungen

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 oder bei denen nicht-medikamentöse Behandlungen (wie Operation) nicht kurativ sind.
 - Unbefriedigende Behandlungsmöglichkeiten:
Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln können in mehrfacher Hinsicht unbefriedigend sein, wie zum Beispiel ungenügende Wirkung, unbefriedigende Sicherheit, keine etablierte Standardtherapie (ST) mit zugelassenen Arzneimitteln. 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.*
 - Hoher therapeutischer Nutzen:
Der therapeutische Nutzen übersteigt klinisch relevant den Nutzen der bisher zugelassenen Therapie/Standardtherapie (Vergleichsbasis). Dies soll anhand der eingereichten klinischen Unterlagen schon ohne detaillierte Daten-Evaluation als wahrscheinlich abschätzbar sein. Bei der Beurteilung der klinischen Daten wird als Vergleichsbasis nicht nur der Kontrollarm der klinischen Studie bewertet, sondern auch alle bei Einreichung des Antrags um Durchführung

eines AAA in der Schweiz verfügbaren Therapien mit zugelassenen Arzneimitteln (als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt) für die beantragte(n) Indikation(en). Die Firma muss die Studienergebnisse zur Wirksamkeit (regulatorisch akzeptierte Endpunkte) und Sicherheit (neben TEAEs zusätzlich tabellarisch Grad 3-5 TEAEs; SAE und TEAEs, die zum Tode führten) in tabellarischer Übersicht den in der Schweiz verfügbaren Therapien mit zugelassenen Arzneimitteln gegenüberstellen. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass für die vorgelegte klinische Studie kein Kontrollarm existiert. Als ST gilt die Therapie mit den in der Schweiz ordentlich oder befristet zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel in der entsprechenden Indikationsstellung. Als der für die Beurteilung des hohen therapeutischen Nutzens massgebliche Zeitpunkt gilt das Einreichungsdatum des Antrags um Durchführung eines AAA. Falls sich die ST zwischen Studiendurchführung und Zeitpunkt des Antrags um Durchführung eines AAA verändert, muss die Gesuchstellerin darlegen, dass das für das BZV beantragte Arzneimittel einen höheren therapeutischen Nutzen als die neue (aktuelle) ST aufweist.

▪ Klinische Relevanz der Studie:

Der hohe therapeutische Nutzen in klinischen Studien muss durch einen oder mehrere primäre Endpunkte gezeigt werden.

Folgende drei Aspekte müssen dabei erfüllt sein:

1. Die gewählten Studienendpunkte müssen klinisch relevant sein.
2. Die den Studienendpunkten zugeordneten Ereignisse müssen ausreichend häufig auftreten, um eine Beurteilung der Effektgrösse zu erlauben.
3. Es muss eine Kausalität zwischen Behandlung und klinischem Effekt erkennbar sein.

Die Beurteilung der klinischen Relevanz richtet sich nach dem jeweiligen Krankheitsbild und der damit in Zusammenhang stehenden klinischen und wissenschaftlichen Praxis. Die Zielpopulation gemäss der beantragten Indikation soll Patienten mit der entsprechenden, etablierten und klar definierten Krankheitsentität beinhalten. Nur falls klinisch harte Endpunkte wie das Gesamtüberleben nicht mit vertretbarem Aufwand untersucht werden können, können auch klinisch etablierte, wissenschaftlich validierte und durch internationale Richtlinien anerkannte Surrogat-Parameter geeignet sein, eine klinische Relevanz zu demonstrieren. Dies können im entsprechenden klinischen Kontext beispielsweise die Funktionsfähigkeit im Alltag oder die Progression einer Erkrankung sein.

Im Rahmen eines Antrags um Durchführung eines AAA für ein geplantes Zulassungsverfahren im BZV sind Biomarker alleine im Allgemeinen nicht geeignet zur Definition eines etablierten Krankheitsbildes mit Ausnahme von klar abgegrenzten Subgruppen, z.B. bei Subgruppen von Tumoren einer Entität mit spezifischen Mutationen. Swissmedic erkennt an, dass die molekulare Diagnostik vor allem in der Onkologie zunehmend an klinischer Bedeutung gewinnt und überprüft seine regulatorischen Prozesse kontinuierlich. Bezüglich der Fragestellung zu Gesuchen mit sogenannten gewebeunabhängigen bzw. tumor-agnostischen Indikationen (*Tissue Agnostic or Tissue Independent Indication*) siehe Anhang 9.2

In jedem Fall muss für eine positive Beurteilung des Gesuchs um Durchführung eines Zulassungsverfahrens im 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-Kandidats im Vergleich mit zugelassenen Therapien/ST) kumulativ erfüllt sind.

5.2 Formale Voraussetzungen für die Durchführung eines AAA

Für ein Zulassungsverfahren im BZV ist die vorgängige Durchführung eines AAA grundsätzlich zwingend. Der Antrag um Durchführung eines AAA ist 2 bis 12 Monate vor dem Zulassungsgesuch einzureichen, damit die Planungs- und Verfahrenssicherheit gewährleistet werden kann. Der Antrag um Durchführung eines AAA ist schriftlich von der Gesuchstellerin oder einer von ihr bevollmächtigten Person 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*.

5.3 Bearbeitung des Antrags um Durchführung eines AAA

Der Eingang des Antrags um Durchführung für ein AAA wird der Gesuchstellerin bestätigt und anschliessend wird die Dokumentation formal kontrolliert. Innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der formalen Kontrolle des Gesuchs entscheidet Swissmedic, ob die Kriterien für die Durchführung eines AAA erfüllt sind. Der Entscheid über die Durchführung eines AAA und ggf. die Terminbestätigung werden der Gesuchstellerin spätestens 10 Tage bevor das Meeting stattfindet mitgeteilt. Das AAA findet in den Räumlichkeiten von Swissmedic oder ggf. als Telefonkonferenz statt.

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 Zulassungsverfahrens im BZV aus. Die Gutheissung wird im Entscheidprotokoll festgehalten. Dieses wird der Verfügung als integraler Bestandteil beigefügt.

5.4 Ablauf des AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang)

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 AAA eingereichten Unterlagen sowie der der Gesuchstellerin am Hearing vorgebrachten ergänzenden Argumentation, entscheidet Swissmedic noch am AAA verbindlich, ob ein Zulassungsverfahren im BZV akzeptiert werden kann oder nicht.

Der von Swissmedic gefällte Entscheid wird im Protokoll schriftlich festgehalten und gegebenenfalls rechtsgenügend begründet. Die Gesuchstellerin bestätigt mit ihrer Unterschrift (ggf. elektronisch) auf dem Entscheidprotokoll, über alle Gründe des Entscheids von Swissmedic im Rahmen des AAA informiert worden zu sein. Die Gesuchstellerin bestätigt, ihre Stellungnahme zum vorgesehenen Entscheid in mündlicher Form abgegeben und damit das rechtliche Gehör in ausreichendem Masse

erhalten zu haben. Das Entscheidprotokoll wird sowohl durch Swissmedic als auch durch die Gesuchstellerin unterzeichnet. Swissmedic setzt daher voraus, dass mind. eine entscheid- und zeichnungsberechtigte Person / Vertretung auf Seiten der Gesuchstellerin am AAA teilnimmt.

Im Anschluss an das AAA wird der Gesuchstellerin der Entscheid in Form einer Verfügung schriftlich eröffnet. Das am AAA erstellte und von Swissmedic und der Gesuchstellerin unterzeichnete Entscheidprotokoll (= Begründung für den Entscheid) wird als integraler Bestandteil der Verfügung betreffend Antrag um Durchführung eines Zulassungsverfahrens im BZV als Anhang beigefügt.

5.5 Kombination Antrag um Durchführung eines AAA mit Anfrage VmVA

Mit einem Antrag um Durchführung eines AAA für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (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 AAA für ein BZV und die Anfrage VmVA gleichzeitig eingereicht werden. Sofern Swissmedic im Rahmen des AAA das Verfahren um Durchführung eines BZV ablehnt, braucht die Gesuchstellerin im Falle eines Ablehnens ihres BZV-Antrags nicht erst nachgeschaltet eine Anfrage betreffend Durchführung eines VmVA zu stellen.

Swissmedic fordert, dass die Gesuchstellerin im Falle einer VF Ablehnung des Antrags um Durchführung eines BZV die Aufrechterhaltung des gewünschten VmVA innerhalb von 7 Tagen nach Eingang der VF Ablehnung bestätigt.

Im Fall einer negativen Beurteilung des Verfahrens BZV am AAA, hat die Gesuchstellerin ebenfalls im Nachgang an das AAA die Möglichkeit, eine Anfrage um Durchführung eines VmVA zu stellen. Des Weiteren gelten die Angaben in der *WL Anfrage um Durchführung eines VmVA HMV4*.

5.6 Gebühr für das AAA

Swissmedic stellt der Gesuchstellerin für die ihr mit dem AAA entstandenen Kosten Rechnung. Grundlage dafür ist der ihr entstandene administrative und wissenschaftliche Aufwand. Die Bemessung erfolgt nach Massgabe von Art. 4 der GebV-Swissmedic.

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

Wird die Einreichung eines Zulassungsverfahrens im BZV gutgeheissen, kann das Zulassungsgesuch frühestens zwei Monate und muss spätestens zwölf Monate nach der Verfügung Gutheissung des Antrags um Durchführung des Zulassungsverfahrens im BZV eingereicht werden. Die Gesuchstellerin muss so früh wie möglich, jedoch mindestens einen Monat vor Einreichung des Zulassungsgesuches, Swissmedic schriftlich ein Datum (genauer Tag) bekanntgeben, 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 Fachreviewer für die Begutachtung des Gesuchs rekrutieren kann. Swissmedic wird prüfen, ob die benötigten personellen Ressourcen im 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 möglichst vollständig ist und zu keinen formalen Beanstandungen führt (vgl. *WL Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4*).

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. Ist eine Einreichung im eCTD-Format geplant, wird Gesuchstellerinnen mit keiner oder nur wenig eCTD-Erfahrung die rechtzeitige Einreichung einer *Test-Sequence* (mindestens 3 Wochen vor Gesucheinreichung) empfohlen, um Fristüberschreitungen aufgrund technischer Mängel zu vermeiden.

6.2 Begutachtungsphasen

Die Begutachtung läuft gemäss den in der *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4 oder WL Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* beschriebenen Prozessen ab.

6.3 Begutachtungsfristen

Es gelten die Fristen gemäss *WL Fristen Zulassungsgesuche HMV4*. 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 den Vorbescheid ankündigen.

6.4 Labelling Phase zwischen Vorbescheid und Zulassungsverfügung

Die Gesuchstellerin übernimmt die von Swissmedic überarbeiteten resp. korrigierten Texte der Arzneimittelinformation und der Packmitteltexte. Diskussionen über Swissmedic Korrekturen der Arzneimittelinformationstexte können zu einer Verzögerung im Zulassungsprozess führen.

6.5 Musterprüfung

Auf eine experimentelle Musterprüfung durch Swissmedic wird in dieser Phase verzichtet. Der Gesuchstellerin wird jedoch mit dem Vorbescheid mitgeteilt, welche Muster und Unterlagen gegebenenfalls nach der Zulassung für eine Untersuchung durch Swissmedic einzureichen sind.

6.6 Phase nach der beschleunigten Zulassung

Die Gesuchstellerin stellt Swissmedic gegebenenfalls Muster der ersten Charge, welche nach der Zulassung des Humanarzneimittels in der Originalverpackung in Verkehr gebracht wird (= erste Handelscharge) und aller für die Durchführung der Analyse benötigten Substanzen sowie Analysenzertifikate gemäss der mit Vorbescheid erhaltenen Aufstellung, unaufgefordert zu. Swissmedic analysiert die Muster und informiert die Zulassungsinhaberin über das Ergebnis. Die Zulassungsinhaberin erfüllt termingerecht die in der Verfügung ausgesprochenen Auflagen.

7 Fristen

Die Fristen richten sich nach der Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMV4*.

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.

9 Anhang 1

9.1 Anleitung Ablauf Accelerated Application Hearing (AAA)

Vor dem AAA

- Das Hearing findet 6 - 8 Wochen nach Eingang des Gesuchs um Durchführung eines AAA statt. Das AAA dauert inklusive der beiden Timeout maximal 2 Stunden. Die Terminbestätigung für die Durchführung eines AAA wird der Gesuchstellerin spätestens 10 Tage vor Stattfinden des Hearings schriftlich mitgeteilt. Swissmedic stellt der Gesuchstellerin die Anleitung zur Beantragung des Zugangs auf die Sharepoint-Plattform zu.
- Die Argumentation der Gesuchstellerin zur Begründung der Erfüllung der Kriterien nach Art. 7 Bst. a bis c VAM für das geplante Verfahren im BZV ist auf Präsentationsfolien zu präsentieren. Die Präsentationsfolien werden spätestens 5 Tage vor dem AAA durch die Gesuchstellerin auf die Sharepoint-Plattform hochgeladen.
- Swissmedic stellt den Entwurf des Entscheidprotokolls im Word-Format kurz vor Beginn des AAA auf der Sharepoint-Plattform für die Bearbeitung durch die Gesuchstellerin während des AAA zur Verfügung.

Am AAA

- Am Hearing präsentiert die für das Gesuch bevollmächtigte Person der Gesuchstellerin die vorbereitete Präsentation zum Antrag um Durchführung eines BZV.
- Sofern Swissmedic präzisierende Fragen zur Klärung der eingereichten Daten gestellt hat, sind diese durch die Gesuchstellerin am AAA differenziert zu beantworten. Im Rahmen des AAA werden jedoch keine zusätzlichen oder neuen Daten akzeptiert.
- Swissmedic legt der Gesuchstellerin dar, ob die Voraussetzungen nach Art. 7 Bst. a bis c VAM auf der Grundlage ihres provisorischen Begutachtungsergebnisses erfüllt sind und das von der Gesuchstellerin beantragte Verfahren im BZV akzeptiert werden kann.
- Die Gesuchstellerin kann zur Argumentation Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, die die Durchführung des beantragten Zulassungsverfahrens im BZV rechtfertigen.
- Die Gesuchstellerin protokolliert während dem AAA ihre Stellungnahme sowie relevante Diskussionspunkte konzis im Entscheidprotokoll auf dem Sharepoint.
- 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 nimmt Swissmedic nach Diskussion der Daten mit der Gesuchstellerin ein Timeout von 15 Minuten in Anspruch.
- Im Anschluss an das Timeout teilt Swissmedic der Gesuchstellerin den Entscheid mündlich mit. Der Entscheid wird 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 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.

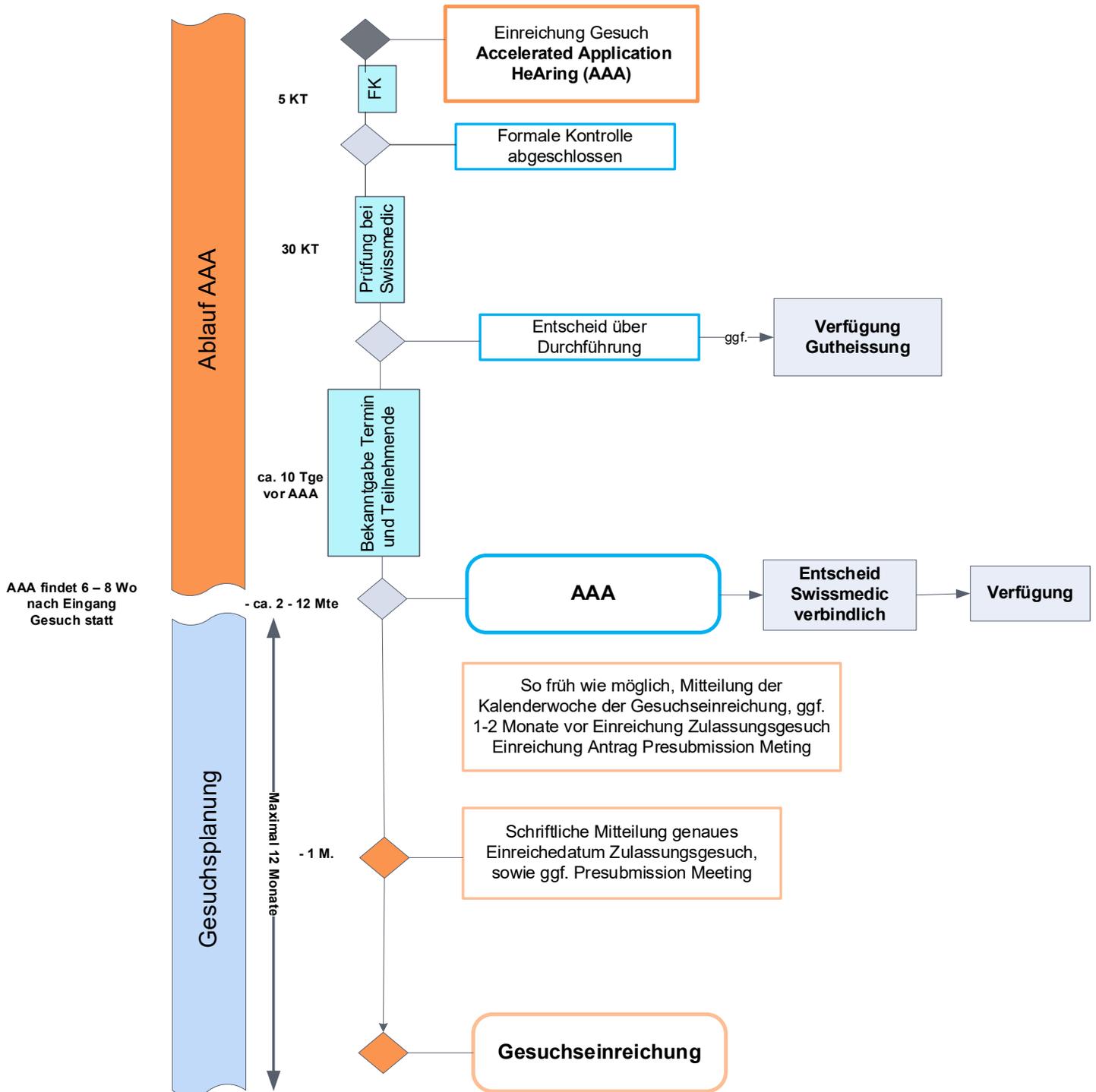
- Ein Entscheid eines Wechsels zu einem Verfahren bZul kann von der Gesuchstellerin während des AAA getroffen werden. Wenn die Gesuchstellerin am AAA keinen Entscheid für einen Wechsel zu einer bZul treffen möchte, kann auch zu einem späteren Zeitpunkt mit einem neuen Gesuch ein Antrag um Durchführung eines AAA für ein Verfahren um bZul gestellt werden. Ebenfalls kann die Gesuchstellerin im Fall einer negativen Beurteilung des Verfahrens BZV am AAA, später eine Anfrage auf Verfahren mit Voranmeldung (VmVA) stellen.
- Das von der Gesuchstellerin während des AAA erstellte Entscheidprotokoll wird von Swissmedic gegengelesen und ggf. ergänzt. Das finale Entscheidprotokoll wird noch am AAA von der Gesuchstellerin und von Swissmedic unterzeichnet.

Nach dem AAA

- Nach dem AAA eröffnet Swissmedic der Gesuchstellerin den am AAA getroffenen und verbindlichen Entscheid in Form einer schriftlichen Verfügung. Das am AAA erstellte und unterzeichnete Entscheidprotokoll wird als integraler Bestandteil der Verfügung betreffend Antrag um Durchführung eines Zulassungsverfahrens im BZV als Anhang beigefügt.

10 Anhang 2

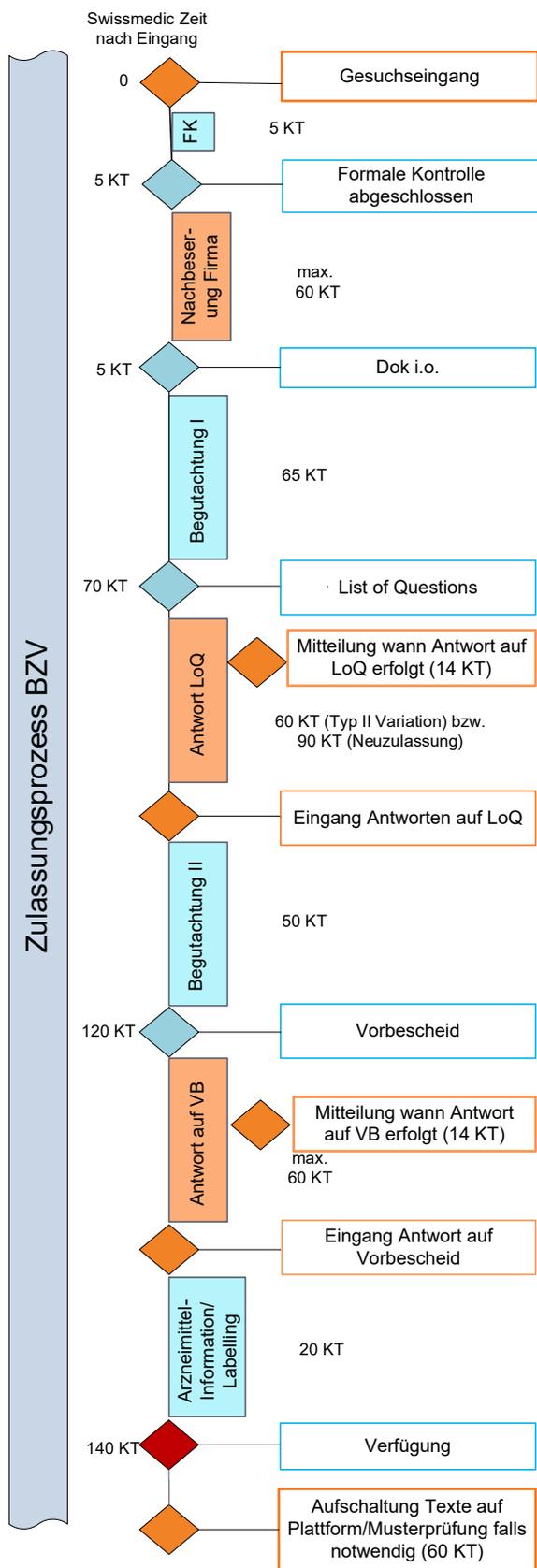
10.1 Ablauf AAA / Gesuch BZV



Legende

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

Ablauf Gesuch BZV



10.2 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

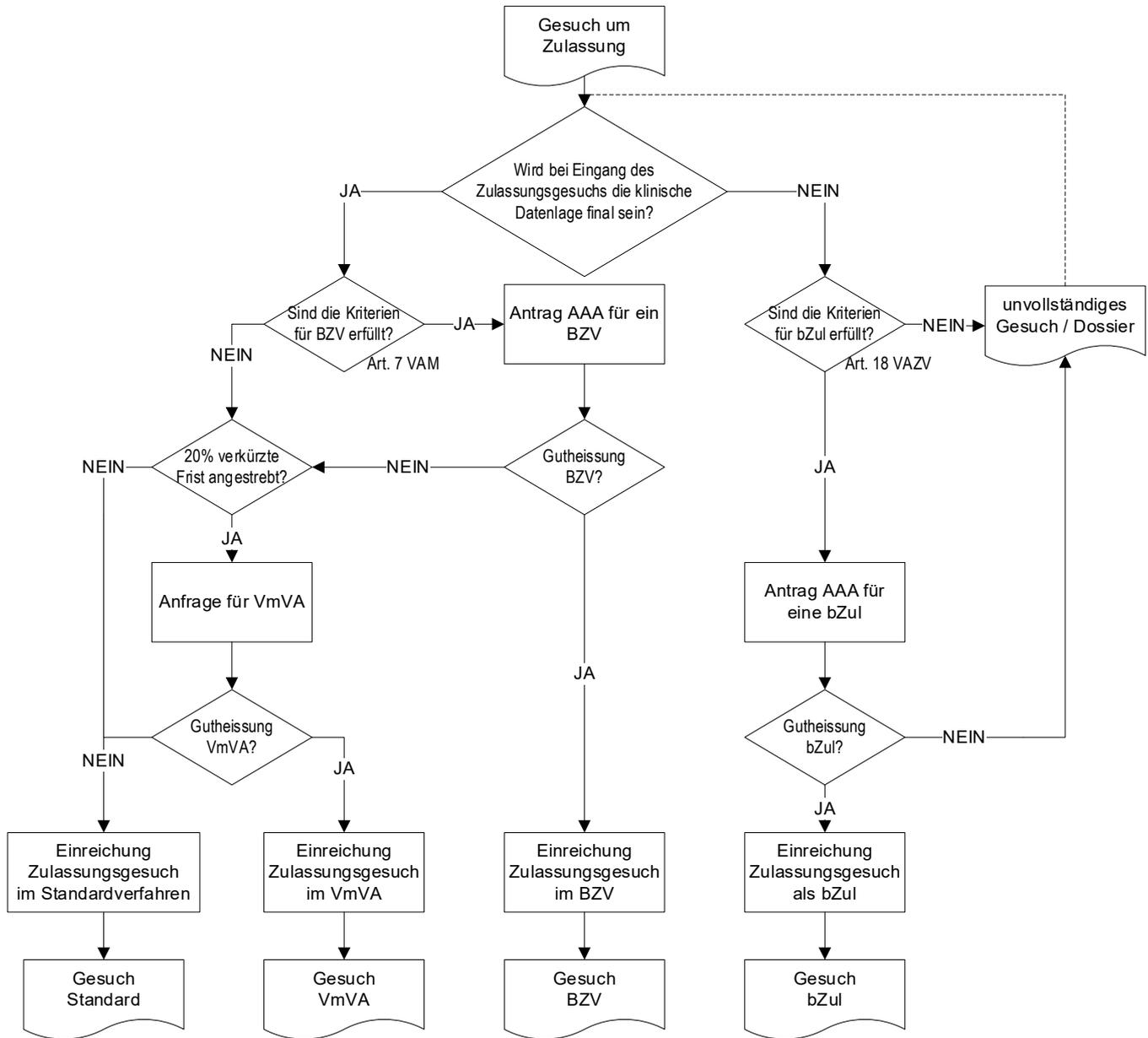
Als „anerkannt“ bzw. „etabliert“ kann eine Krankheit bzw. die Subgruppe einer Krankheit im Kontext des „gewebeunabhängigen“ Indikationswortlautes dann gelten, wenn sie sich hinsichtlich Prognose, Behandlung und Verlauf von anderen Subgruppen eindeutig unterscheiden lässt und das Arzneimittel eine generelle 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 HMV4*, Anhang 12.4) beim BZV eine ordentliche Zulassung erteilt werden soll, wird der o.g. Sachverhalt auf Vollständigkeit der Daten hinsichtlich des Wirksamkeitsnachweises in ausreichender Patientenzahl mit entsprechender Tumorlokalisation und in unterschiedlichen Ursprungsgeweben eingehend geprüft.

10.3 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.



10.4 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. Kapitel 9.3) 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.

