

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	3
1.1	Abkürzungen	3
2	Einleitung und Zielsetzung	3
3	Geltungsbereich	4
4	Rechtsgrundlagen	4
5	Voraussetzungen für die Durchführung eines Verfahrens um befristete Zulassung und Verfahrensfragen	4
5.1	Grundsatz.....	4
5.1.1	Materielle Voraussetzungen	4
5.2	Formale Voraussetzungen für die Durchführung eines AAA	6
5.2.1	Scientific Advice	6
5.2.2	Einzureichende Unterlagen	6
5.3	Bearbeitung des Antrags um Durchführung eines AAA.....	7
5.4	Presubmission Meeting (fakultativ)	7
5.5	Ablauf eines AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang).....	7
5.6	Einreichung des Zulassungsgesuchs nach Gutheissung des Antrags um Durchführung einer befristeten Zulassung	8
6	Gesuch um befristete Zulassung	8
6.1	Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen	8
6.1.1	Kennzeichnung in der Fachinformation.....	8
6.2	Begutachtungsphasen	8
6.3	Begutachtungsfristen	8
6.4	Erteilung der befristeten Zulassung	9
6.5	Phase nach der befristeten Zulassung.....	9
6.5.1	Risk Management Plan und Post Marketing Aktivitäten	9
6.5.2	Zeitplan, Auflagen und Verlängerung von Amtes wegen.....	9
6.5.3	Verlängerung der befristeten Zulassung durch die Zulassungsinhaberin	9
6.5.4	Auflagenerfüllung und Überführung	9
7	Befristete Zulassung «von Amtes wegen»	9
8	Änderungen und Zulassungserweiterungen bei befristet zugelassenen Arzneimitteln	10
9	Anwendung von Art. 13 HMG	10
10	Fristen	11
11	Gebühren	11
12	Anhang 1	12
12.1	Anleitung Ablauf Accelerated Application Hearing (AAA).....	12
13	Anhang 2	14
13.1	Ablauf AAA / Gesuch bZul	14

13.2	Befristete Zulassung «von Amtes wegen»	15
13.2.1	Teilprozess befristete Zulassung «von Amtes wegen»	16
13.3	Gesuch um Aufhebung Auflage(n) zu einer befristeten Zulassung.....	17
13.4	Anhang zu gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauten („Tissue agnostic Indications“).....	18
13.5	Entscheidbaum.....	19
13.6	Auslegung bzgl. des Kriteriums von Art. 18 Bst. c VAZV bei einem Antrag um befristete Zulassung im Rahmen eines AAA	20

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autorin
7.0	01.07.2021	Präzisierung Prozess / Ablauf AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	Accelerated Application Meeting ersetzt Antrag befristete Zulassung Präzisierung in Kapitel 8 bzgl. Beibehaltung Status «befristet», wenn Indikationserweiterung mit komplettem Datensatz gutgeheissen wird.	fg/gf/ru/zsa stb
5.0	01.11.2020	Aufnahme eines Entscheidungsbaumes und Abgrenzungskriterien befristete Zulassung – vs. BZV in den Anhängen 12.5 und 12.6	stb
4.0	01.04.2020	Grundlegende Überarbeitung mit Präzisierungen in den Kapiteln 3, 6.1.1, 6.5, 7 (vormals 6.7) und 9 (vormals 6.8) und neuen Kapitel 8 (Änderungen und Zulassungserweiterungen bei befristet zugelassenen Arzneimitteln) und 10 (Fristen). Zudem neues Flowchart 12.2.1. im Anhang: - Sämtliche Unterlagen zur Auflagenerfüllung 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 6.5.2). - 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 8). - Aktualisierungen bezüglich der befristeten Zulassung «von Amtes wegen» (Kapitel 7) und der befristeten Zulassung in Anwendung von Art. 13 HMG (Kapitel 9).	fg / stb
3.0	23.09.2019	Präzisierung Kapitel 6.7 Befristete Zulassung von Amtes Kapitel 5.1.1 und 8.4: SMC Position zur tumor agnostischen Indikation	fg ru
2.0	12.06.2019	Kapitel 6.3, Begutachtungsfristen: Ergänzung Zeitkorridor für die Einreichung der Antworten auf die List of Questions	sjö
1.1	19.02.2019	Kapitel 8.1, Verfahren / Gesuch befristet Zulassung: Antwort auf VB von 90 KT auf 60 KT geändert.	sjö
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	sjö

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Abkürzungen

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
AE	<i>Adverse event</i>
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung) (SR 812.212.22)
BAG	Bundesamt für Gesundheit
bZul	Befristete Zulassung
BWS	Arzneimittel mit Bekanntem Wirkstoff
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)
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)
WL	Wegleitung

2 Einleitung und Zielsetzung

Um ein Arzneimittel gegen lebensbedrohende Krankheiten möglichst schnell betroffenen Patienten verfügbar zu machen, besteht unter gesetzlich festgelegten Voraussetzungen die Möglichkeit einer zeitlich befristeten Zulassung. Eine befristete Zulassung (bZul) hat gegenüber einem «ordentlichen» Verfahren reduzierte Anforderungen an die Vollständigkeit der klinischen Dokumentation. Im Unterschied zum «ordentlichen» Zulassungsverfahren muss ein Gesuch um befristete Zulassung vorgängig bei Swissmedic im Rahmen eines Accelerated Application Hearings (AAA) beantragt und die Durchführung eines Verfahrens für eine befristete Zulassung von Swissmedic gutgeheissen werden.

Diese WL beschreibt in **Kapitel 5** die Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, damit ein Gesuch um Durchführung eines Zulassungsverfahrens für eine bZul 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 12). In **Kapitel 6** werden die formalen und inhaltlichen Anforderungen an ein **Gesuch** um bZul eines Arzneimittels 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

Die befristete Zulassung ist nur für Neuzulassungen von Humanarzneimittel möglich, welche eine neue aktive Substanz (NAS) enthalten. Sie gilt **nicht** für Indikationserweiterungen oder Zulassungserweiterungen.

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.

5 Voraussetzungen für die Durchführung eines Verfahrens um befristete Zulassung und Verfahrensfragen

5.1 Grundsatz

Die bZul soll dann zur Anwendung kommen, wenn die in Kapitel 5.1.1 detaillierten Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind. Dabei soll die, bei der Begutachtung des befristeten Zulassungsgesuches unvollständige klinische 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 in eine ordentliche Zulassung überführt werden.

5.1.1 Materielle Voraussetzungen

Damit ein Humanarzneimittel für eine bZul begutachtet werden kann, müssen gemäss Art. 18 Bst. a. bis e. VAZV folgende Kriterien **kumulativ** erfüllt sein:

- 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 sollen 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 12.4](#) 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.*
 - Trifft zu für Erkrankungen, für welche keine Verhütungs- oder Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln bestehen und bei denen nicht-medikamentöse Behandlungen (wie Operation) nicht kurativ sind.
 - Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Arzneimitteln reduzieren das Risiko der schweren Invalidität oder der möglichen Todesfolge nicht ausreichend.
- 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 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 AAA soll es schon ohne Evaluation der detaillierten Daten abschätzbar sein, dass der therapeutische Nutzen klinisch relevant den Nutzen der bisher zugelassenen Therapie/Standardtherapie (Vergleichsbasis) übersteigt. 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 für eine bZul 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 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 ordentlich oder befristet zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel in der entsprechenden Indikationsstellung. Als der für die Beurteilung des grossen 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 die bZul beantragte Arzneimittel einen grösseren therapeutischen Nutzen als die neue (aktuelle) ST aufweist.
 - 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 im Hinblick auf eine ordentliche Zulassung nachzureichen.*
- Vor Ablauf der bZul 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 vom Ethikkommission/IRB gutgeheissen Version) der entscheidenden Studie muss mit dem Gesuch für die bZul vorgelegt werden, zusammen mit einer Bestätigung der obenerwähnten Verpflichtung zur Nachreichung, sollte eine bZul erfolgen. Das voraussichtliche Datum des *Data cut-off Point* und das Datum der Einreichung des Berichts sollen verbindlich vorgelegt 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.

In jedem Fall muss für eine positive Beurteilung des Gesuchs um Durchführung eines Zulassungsverfahrens für eine bZul 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 der gesamten Geltungsdauer der bZul 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.

5.2 Formale Voraussetzungen für die Durchführung eines AAA

Für ein Zulassungsverfahren für eine bZul ist die vorgängige Durchführung eines AAA grundsätzlich zwingend. Der Antrag um Durchführung eines AAA ist 2 bis 12 Monate vor dem Zulassungsgesuch einzureichen.

Die Gesuchstellerin soll mit diesem Antrag nachweisen, dass die Voraussetzungen für ein Gesuch um bZul gemäss Art. 18 VAZV erfüllt sind.

5.2.1 Scientific Advice

Die Gesuchstellerin kann bei Bedarf mit Swissmedic eine Vorbesprechung des vorhandenen Datenmaterials als Scientific Advice Meeting beantragen (vgl. WL *Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4*).

5.2.2 Einzureichende Unterlagen

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 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 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 Punkt 5.1.1). 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 5.1.1).
- e) Übersicht über das für das Gesuch um bZul 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 eingereicht werden. Dies bezieht sich auf die Arzneimittel, welche befristet zugelassen werden sollen.
- g) Entwurf eines Risikomanagement-Plans (RMP) für das zur bZul vorgesehene Arzneimittel mit den Risikoaspekten des Arzneimittels, den geplanten Pharmacovigilance-Aktivitäten sowie risikomindernden Massnahmen. Die Grundlagen des im Rahmen einer bZul 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 Merkblatt „RMP / ICH E2E - Informationen für die Einreichung“ beschrieben.
- h) Entwurf der Arzneimittel-Fachinformation oder *Summary of Product Characteristics*.

Der Prozess betreffend eines Gesuchs um Durchführung eines Verfahren für eine bZul ergibt sich aus [Anhang 12.1](#).

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

5.3 Bearbeitung des Antrags um Durchführung eines AAA

Der Eingang des Antrags um Durchführung eines 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 einer bZul 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 für eine bZul aus. Die Gutheissung wird im Entscheidprotokoll festgehalten. Dieses wird der Verfügung als integraler Bestandteil beigelegt.

5.4 Presubmission Meeting (fakultativ)

Wenn der Antrag um Durchführung eines Verfahrens für eine bZul gutgeheissen wurde, kann bei Bedarf ein bis zwei Monat(e) vor Einreichung des Gesuchs um bZul 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 ZL HMV4*)
- 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 ZL HMV4*.

5.5 Ablauf eines AAA (detaillierter Ablauf siehe Anhang)

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 möglich ist. Die Gesuchstellerin kann zur Argumentation der Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, die die Durchführung einer bZul 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 für eine bZul 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 für eine befristete Zulassung als Anhang beigelegt.

5.6 Einreichung des Zulassungsgesuchs nach Gutheissung des Antrags um Durchführung einer befristeten Zulassung

Das Gesuch um bZul kann frühestens zwei Monate und muss spätestens zwölf Monate nach der Verfügung Gutheissung des Antrags betreffend Durchführung des Zulassungsverfahrens für eine bZul eingereicht werden. Die Gesuchstellerin muss Swissmedic so früh wie möglich, jedoch mindestens einen Monat vor Einreichung des Zulassungsgesuches, schriftlich bekanntgeben, an welchem Tag (genaues Datum) sie das Zulassungsgesuch einreichen beabsichtigt.

6 Gesuch um befristete Zulassung

6.1 Formale Aspekte und einzureichende Unterlagen

Die Gesuchstellerin reicht das Gesuch um bZul mit allen dem Gesuchstyp 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 Gesuchseinreichung) empfohlen, um Verzögerungen aufgrund technischer Mängel zu vermeiden.

6.1.1 Kennzeichnung in der Fachinformation

Die Anforderungen an die Fachinformation richten sich nach der Wegleitung *Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4*. In der hier vorliegenden Wegleitung sind ausschliesslich die Besonderheiten für befristet zugelassene Arzneimittel aufgeführt.

Nach dem Hinweis bzgl. zusätzlicher Überwachung (▼ *Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung...*) muss folgender Satz ergänzt werden:

„NAME“ ist befristet zugelassen, siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen».

In der Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen» des Anhang 4 Ziffer 3 AMZV muss für befristet zugelassene Arzneimittel unter dem Titel «Befristete Zulassung» folgender Hinweis aufgenommen werden:

Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Zulassungsgesuches unvollständigen klinischen Datenlage, wird das Arzneimittel „NAME“ befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführt werden.

6.2 Begutachtungsphasen

Der Prozess zur Begutachtung eines Gesuchs um bZul wird wie im [Anhang 12.1](#) beschrieben durchgeführt. Die Begutachtung läuft gemäss Prozess ZL 101 für Humanarzneimittel ab (vgl. *WL Zulassung Humanarzneimittel mit neuer aktiver Substanz HMV4*).

6.3 Begutachtungsfristen

Die Fristen richten sich nach der *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 Erteilung der befristeten Zulassung

Bei der Gutheissung des Gesuches um bZul wird **kein Unterlagenschutz** vergeben und auf der Zulassungsbescheinigung wird vermerkt: „Befristete Zulassung gemäss Artikel 9a HMG“.

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 Sicherheitsspezifizierungen, dem weiteren Sammeln von Pharmacovigilance-Daten und Umsetzen von Risikominimierungsmassnahmen können daher auferlegt werden.

6.5.2 Zeitplan, Auflagen und Verlängerung von Amtes wegen

Die bZul wird für maximal zwei Jahre erteilt. Die Überführung in eine ordentliche Zulassung ist an die Erfüllung der verfügten Auflagen gebunden. Sämtliche Unterlagen zur Auflagenerfüllung müssen innert maximal zwei Jahren nach Verfügung Gutheissung der bZul zusammen mit einem Gesuch um Erteilung einer ordentlichen Zulassung der Swissmedic zur Begutachtung unterbreitet werden. Liegen Swissmedic die Unterlagen zur Auflagenerfüllung innert dieser Frist vor, so verlängert sie die bZul für die Dauer der Begutachtung der neuen Dokumentation (i.d.R. 540 KT). Der Prozess zur Erfüllung der Auflagen zu befristet zugelassenen Arzneimitteln ist gleich wie jener ordentlich zugelassener Arzneimittel.

Kommt Swissmedic nach Begutachtung der Unterlagen zur Auflagenerfüllung zum Schluss, dass die Auflagen nicht vollständig erfüllt sind, so wird die bZul grundsätzlich widerrufen, resp. erlischt, da keine Überführung in eine ordentliche Zulassung möglich ist.

6.5.3 Verlängerung der befristeten Zulassung durch die Zulassungsinhaberin

Wenn die Unterlagen zur Erfüllung der Auflagen einer bZul nicht innert der geforderten Frist von maximal zwei Jahren eingereicht werden können, ist es in wissenschaftlich begründeten Ausnahmefällen nach Art. 21 Abs. 3 VAZV möglich, die bZul auf begründetes Gesuch hin zu verlängern. Dieses Gesuch um Verlängerung der bZul muss mindestens drei Monate vor Ablauf der Befristung oder spätestens zusammen mit einer Stellungnahme zu einem allfälligen negativen Vorbescheid betreffend Auflagenerfüllung durch die Zulassungsinhaberin eingereicht werden und muss zwingend einen Zwischenbericht über den Stand und Fortgang der Erfüllung der angeordneten besonderen Auflagen beinhalten.

6.5.4 Auflagenerfüllung und Überführung

Mit den Unterlagen zur Auflagenerfüllung muss die Zulassungsinhaberin zeitgleich ein Gesuch um Überführung der bZul in eine ordentliche Zulassung stellen. Wird dieses Gesuch in der Folge gutgeheissen, hat dann die Zulassung eine Gültigkeit von fünf Jahren und der entsprechende Unterlagenschutz wird gewährt. Die Zulassungsnummer und Packungscodes werden übernommen.

7 Befristete Zulassung «von Amtes wegen»

Stellt Swissmedic im Rahmen der Begutachtung einer **ordentlichen Neuzulassung** fest, dass die klinische Dokumentation die beantragte(n) Indikation(en) nicht ausreichend stützt, prüft Swissmedic immer die Möglichkeit einer bZul «von Amtes wegen» (vgl. Anhang 12.2). Erscheinen Swissmedic auf der Grundlage einer summarischen Prüfung des Gesuchs die Voraussetzungen für die Erteilung einer bZul voraussichtlich gegeben, weist Swissmedic im Vorbescheid Abweisung für das ordentliche Neuzulassungsgesuch die Gesuchstellerin auf diese Option hin. Die Gesuchstellerin teilt dann in ihrer Antwort auf Vorbescheid Abweisung Swissmedic mit, ob sie mit einer bZul einverstanden ist oder

nicht. Diese Stellungnahme muss innerhalb von 30 KT bei Swissmedic eintreffen (vgl. Anhang 12.2.1).

Ist die Gesuchstellerin mit der Erteilung einer bZul **einverstanden**, stehen Swissmedic 90 KT zur Verfügung bis zur Ausstellung des Vorbescheids Gutheissung bZul, vgl. Weg B) in Anhang 12.2.1.

Ist die Gesuchstellerin mit der Erteilung einer bZul **nicht einverstanden**, bestehen folgende Optionen:

- Weg A) in Anhang 12.2.1:
Die Gesuchstellerin zieht ihr Gesuch um ordentliche Zulassung des Arzneimittels zurück.
- Weg C) in Anhang 12.2.1:
Die Gesuchstellerin reicht Swissmedic mit ihrer Stellungnahme eine Begründung ein, weshalb sie das Gesuch um ordentliche Zulassung aufrechterhalten will und das Gesuch gutgeheissen werden soll.
 - i) Falls Swissmedic mit der Begründung der Firma einverstanden ist, kann ein Vorbescheid Gutheissung für die ordentliche Zulassung erfolgen.
 - ii) Erachtet Swissmedic unter Berücksichtigung der Begründung der Firma die Datenlage für eine ordentliche Zulassung weiterhin als unzureichend, erlässt sie die anfechtbare Verfügung Abweisung.

Der Wechsel von einem ordentlichen in ein befristetes Zulassungsverfahren ist einzig Swissmedic vorbehalten. Seitens Gesuchstellerin kann diesen Wechsel nur erfolgen, wenn er ihr von Swissmedic vorgeschlagen wird. Hat die Firma den Wunsch von einem laufenden ordentlichen Zulassungsverfahren in ein befristetes Verfahren zu wechseln und wird ihr dies **nicht** von Swissmedic vorgeschlagen, so muss sie das laufende Gesuch mittels Rückzug abbrechen und ein Verfahren um Erteilung einer bZul mittels vorgängigem Antrag um Durchführung eines Zulassungsverfahrens für eine bZul im Rahmen eines AAA (vgl. Kapitel 5) und nachfolgendem Gesuch (vgl. Kapitel 6) 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. Auch Indikationserweiterungsgesuche (IE, C.I.6, Änderung vom Typ II) sind für ein befristet zugelassenes Arzneimittel möglich. Für diese IEs muss die klinische Entwicklung abgeschlossen sein und die kompletten Studiendaten (inkl. der entsprechenden Abschlussberichte) müssen vorliegen. Qualifiziert die IE für das beschleunigte Zulassungsverfahren (BZV), so wird sie nach entsprechend genehmigtem Antrag um Durchführung eines Verfahrens im BZV innerhalb verkürzter Fristen begutachtet. Ebenso kann für die IE eine Anfrage auf Verfahren mit Voranmeldung (VmVA) gestellt werden und dieses Verfahren gegebenenfalls zur Anwendung kommen.

Sollten Indikationserweiterungsgesuche mit komplettem Datensatz vor Ablauf der Befristung des Arzneimittels, d.h. vor Erfüllung aller Auflagen und Überführung in eine ordentliche Zulassung, gutgeheissen werden, so bleibt das Arzneimittel weiterhin befristet zugelassen. Dies bedeutet, dass ein befristet zugelassenes Arzneimittel auch mit Gutheissung einer weiteren vollständig dokumentierten Indikation befristet zugelassen bleibt und dieser Status für alle Indikationen so gilt.

9 Anwendung von Art. 13 HMG

Gesuche um Zulassung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff unterzieht Swissmedic grundsätzlich anhand aller vorgelegten Unterlagen einer eigenen, umfassenden wissenschaftlichen Begutachtung (Art. 18 Abs. 1 VAM). Swissmedic kann diese Begutachtung in begründeten Fällen auf Gesuch hin oder von Amtes wegen, gestützt auf entsprechende ausländische Prüfungsergebnisse, angemessen reduzieren (Art. 18 Abs. 2 VAM). Eine reduzierte Begutachtung unter Anwendung von Art. 13 HMG ist für ein Gesuch um bZul einerseits für Arzneimittel möglich, die durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA oder durch den Orphan Drug Act der FDA als „Orphan Drug“ eingestuft und zugelassen sind. Andererseits kann Swissmedic die Begutachtung eines Gesuchs um bZul eines Arzneimittels, für welches die EU-Kommission oder die US-FDA eine Zulassung bereits

erteilt hat, unter Anwendung von Art. 13 HMG in Verbindung mit Art. 18 Abs. 2 VAM auf Gesuch hin angemessen reduzieren, wenn nachfolgende Bedingungen kumulativ erfüllt sind:

- a) Das Arzneimittel dient der Verhütung einer übertragbaren Infektionskrankheit, welche zu einem gravierenden Schaden oder schwerem Leiden mit möglicher Todesfolge führen kann.
- b) Die Indikation des Arzneimittels ist identisch mit der von der Referenzbehörde genehmigten Indikation.

Zudem muss Swissmedic den vorangehenden Antrag um Durchführung eines Zulassungsverfahrens für eine bZul im Rahmen eines AAA, gutgeheissen haben. Im Weiteren gelten die Ausführungen der *WL Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV4*.

10 Fristen

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

11 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

Für die Durchführung eines AAA 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 Aufhebung von Auflagen zur bZul werden nach Aufwand berechnet.

12 Anhang 1

12.1 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. 18 Bst. a bis e VAZV für das geplante Verfahren für eine bZul 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 Zulassungsverfahrens für eine bZul.
- 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. 18 Bst. a bis e VAZV auf der Grundlage ihres provisorischen Begutachtungsergebnisses erfüllt sind und das von der Gesuchstellerin beantragte Verfahren für eine bZul akzeptiert werden kann.
- Die Gesuchstellerin kann zur Argumentation Swissmedic Stellung beziehen und gegebenenfalls Gegenargumente einbringen, die die Durchführung des beantragten Zulassungsverfahrens für eine bZul 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 Entscheidfindung 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 Zulassungsverfahrens für eine bZul die Einreichung des Zulassungsgesuchs im Rahmen eines anderen Verfahrens empfehlen.

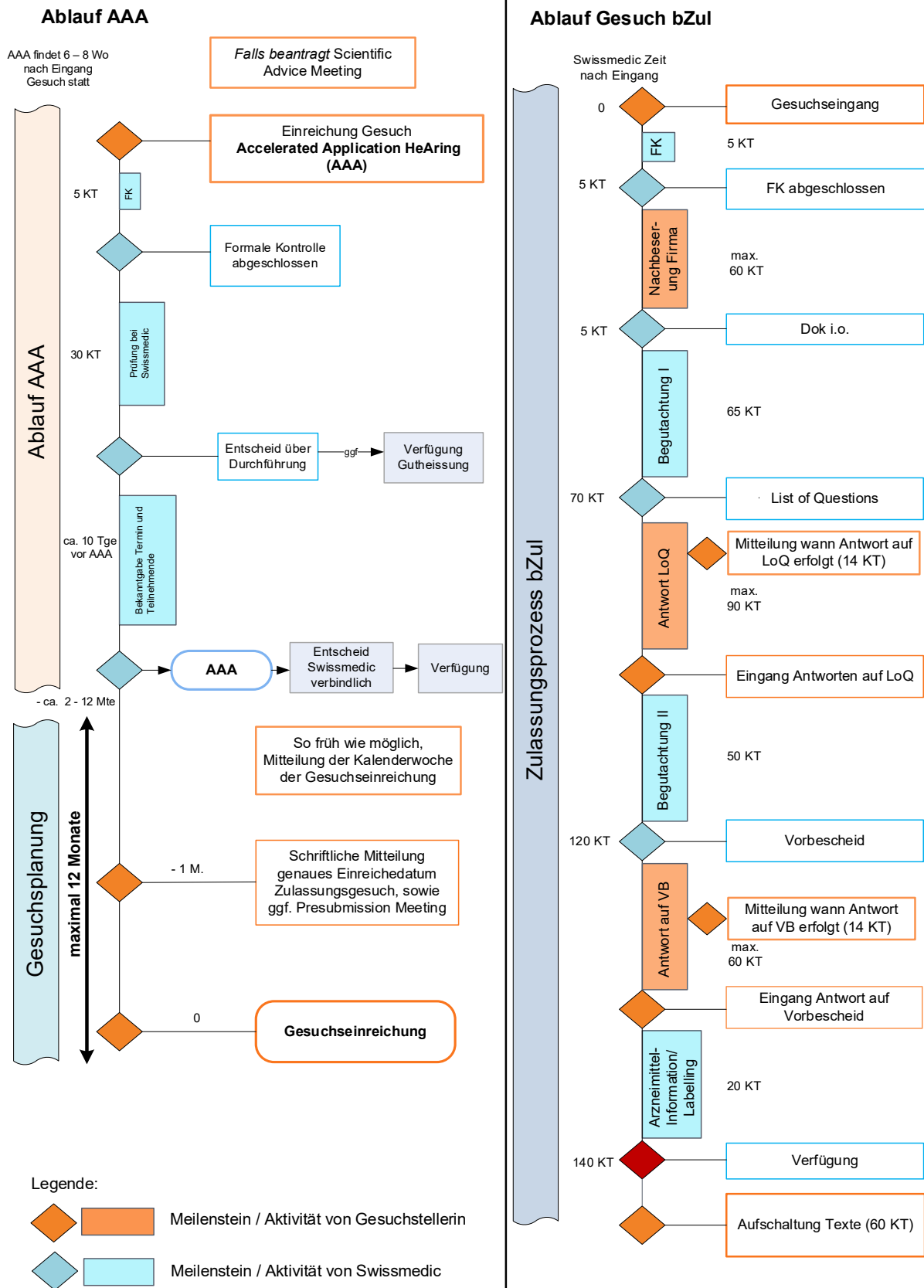
- Nach Eröffnung des Entscheids durch Swissmedic, wird der Gesuchstellerin ein Timeout von 15 Minuten gewährt. Die Gesuchstellerin erhält damit die Gelegenheit, den Entscheid und ggf. den Vorschlag zur Einreichung eines anderen Zulassungsverfahrens ohne Anwesenheit von Swissmedic zu besprechen.
- Das 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

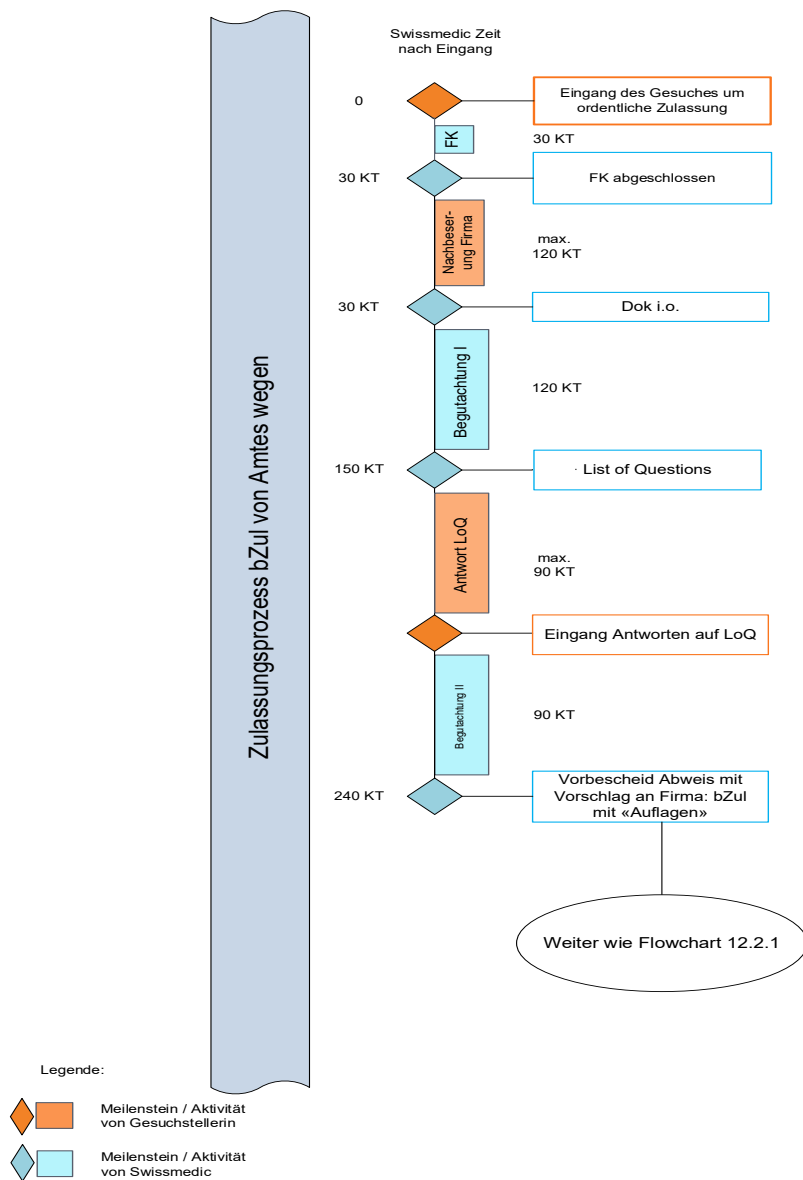
- Nach dem AAA eröffnet Swissmedic der Gesuchstellerin den am AAA getroffenen und verbindlichen Entscheid in Form einer schriftlichen Verfügung. Das am AAA erstellte und unterzeichnete Entscheidprotokoll wird als integraler Bestandteil der Verfügung betreffend Antrag um Durchführung eines Zulassungsverfahrens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

13 Anhang 2

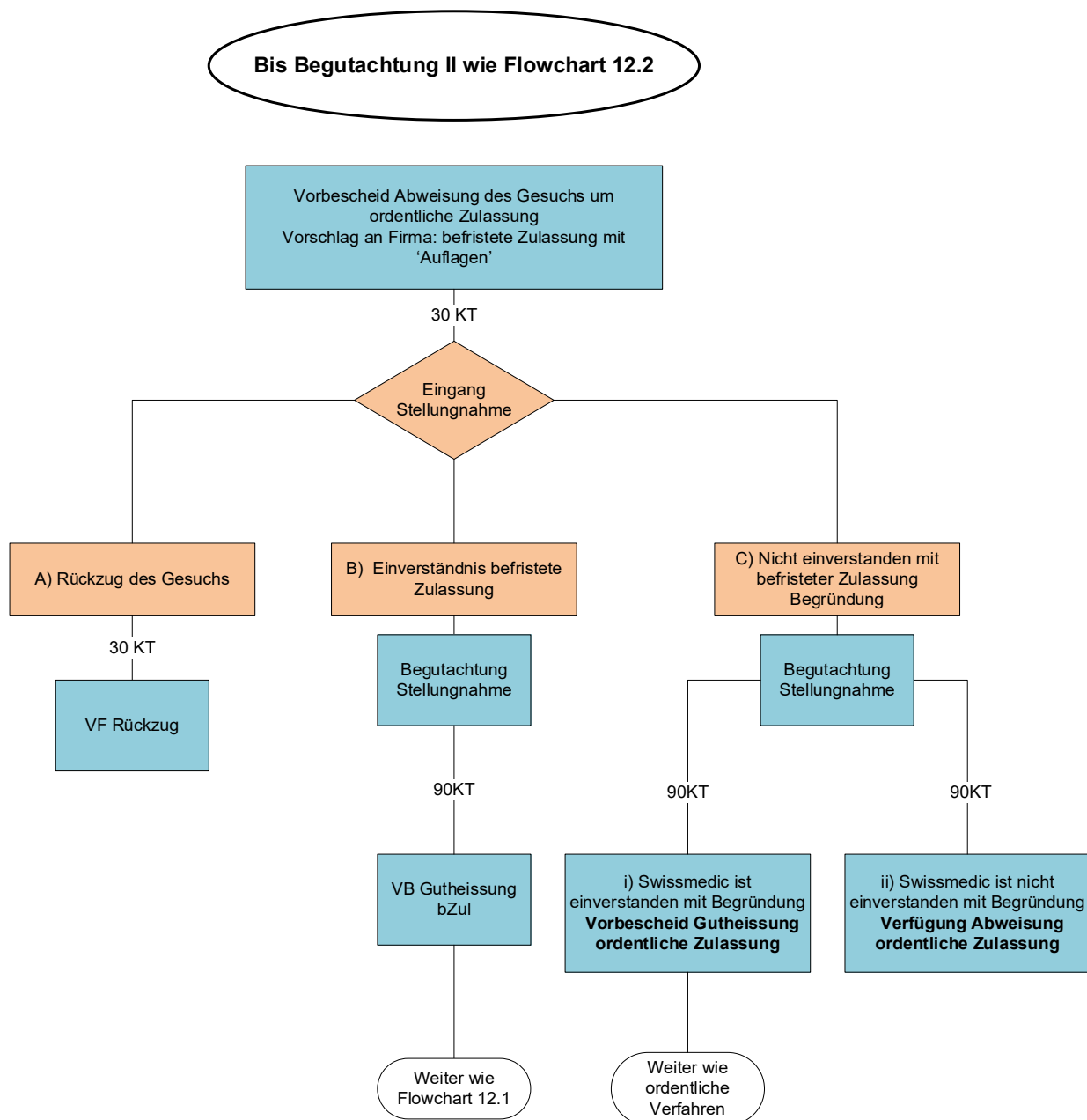
13.1 Ablauf AAA / Gesuch bZul



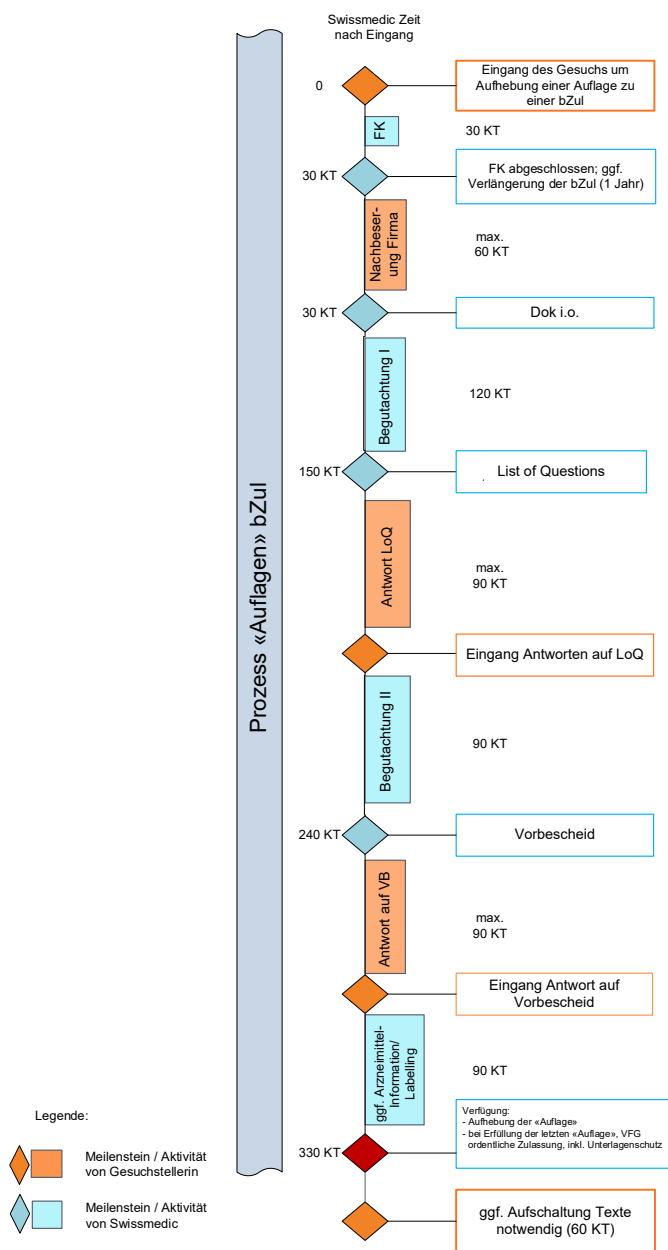
13.2 Befristete Zulassung «von Amtes wegen»



13.2.1 Teilprozess befristete Zulassung «von Amtes wegen»



13.3 Gesuch um Aufhebung Auflage(n) zu einer befristeten Zulassung



13.4 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 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.

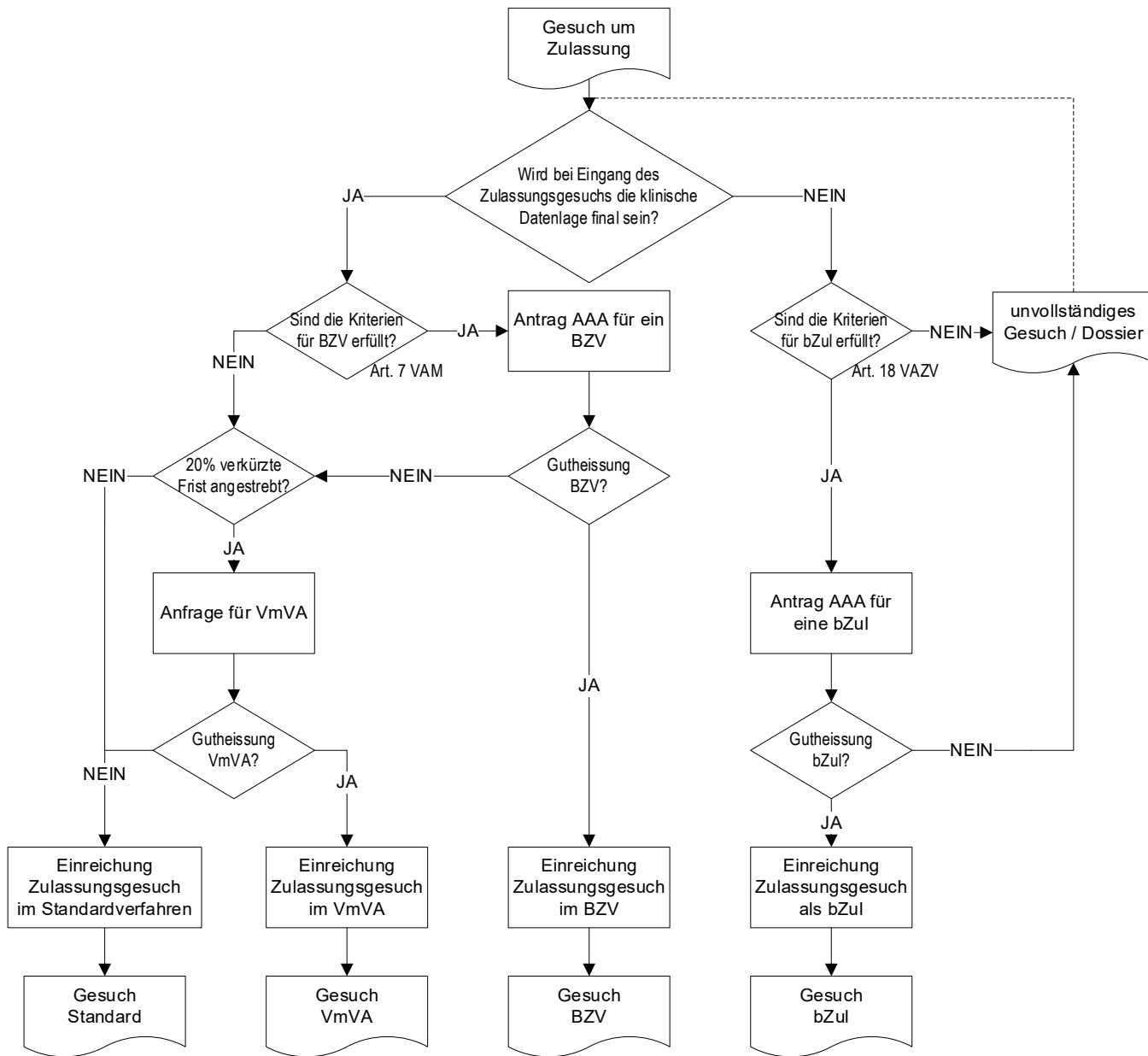
Zur Beurteilung eines gewebeunabhängigen oder tumor-agnostischen Indikationswortlauts hinsichtlich der Kriterien a. bis e. wird die vorgelegte Evidenzlage von Fall zu Fall geprüft. Hierzu muss an einer jeweils ausreichenden Zahl an Patienten bei Tumoren peripherer und zentralnervöser Lokalisation und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

Im Rahmen der bZul 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 HMV4* Anhang 9.2) 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 wird dann im Rahmen der Umwandlung in eine ordentliche Zulassung anhand der final eingereichten Evidenzlage entschieden, ob bei der ordentlichen Zulassung eine Aufrechterhaltung des Indikationswortlautes stattfindet, eine Anpassung des Indikationswortlautes nötig ist oder ggf. die bZul (ohne Überführung in eine ordentliche Zulassung) gemäss Artikel 21a Absatz 1 VAZV entzogen werden muss.

13.5 Entscheidungsbaum

Zentrales Abgrenzungskriterium zwischen bZul 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 ein bZul erforderlich.



13.6 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 im Vergleich mit einem Gesuch BZV (vgl. Kapitel 12.5) 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 grossen therapeutischen Nutzens (Kriterium c). Die Effektgrösse muss beim bZul-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) 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) eine abschliessende statistische Beurteilung, insbesondere aus noch laufenden Studien, noch ausstehen könnte.

