

# Variation Update

## 13. DGRA Jahreskongress

Bonn, 04.05.2011

Susanne Winterscheid  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn

# Inhalt

- Erfahrungen nach dem ersten Jahr
- Grouping
- Worksharing
- Häufige Fragen
- Anwendung bei nationalen Zulassungen
- Zukünftige Aufgaben

# Erfahrungen nach dem 1. Jahr

# Wichtigste Aspekte für die Revision

- Erleichterung bei der Handhabung von Variations und Reduktion des administrativen Aufwands
- Durch wachsende Zulassungszahlen auch stetig steigende Variation-Zahlen
- Einfache Umsetzung sicherheitsrelevanter Informationen (Paediatric Regulation, PhVWP recommendations, PSUR Worksharing)

# CMDh Erfahrungen

- Mitglieder und Antragsteller waren gut vorbereitet – dennoch viele Frage
- Best Practice Guide lag vor
- Variation Subgroup als Diskussionsforum zwischen MSs, CMDh/v und EMA
- Variations als monatliches Thema auf CMDh agenda, Worksharing, Art. 5, Q/A
- Abstimmung erfolgt für Art. 5 – Entscheidung nach Mehrheitsbeschluss



You are here: [Human Medicines](#) > [CMD\(h\)](#) > [Procedural Guidance](#) > Variation

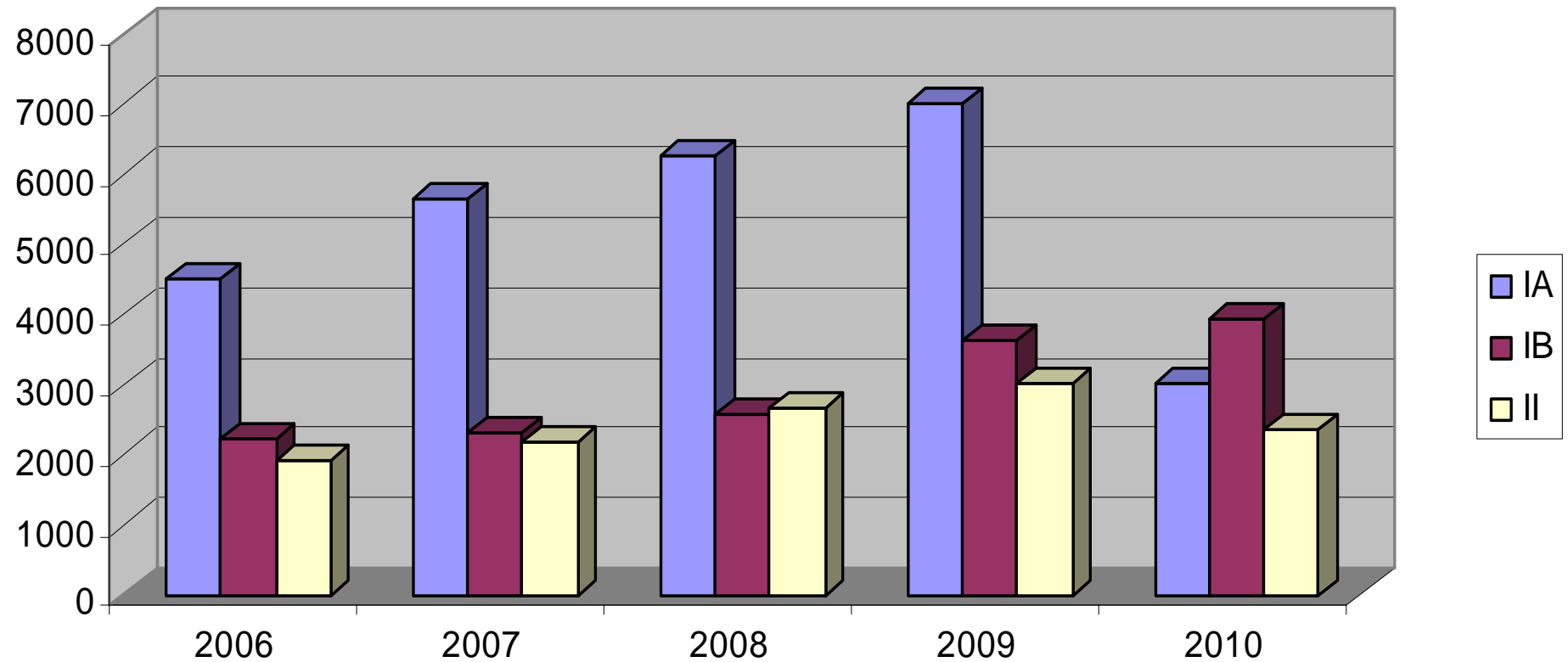
About CMDh
Statistics
Press Releases
<b>Procedural Guidance</b>
General Info
Application for MA
eSubmissions
Generics
Applicant's Responses
Renewal
<b>Variation</b>
Art 5 recommendations
USR
Art 61.3 Procedure
Consultation with target patient groups
Post Referral Phase
Pandemic Plan
CMDh-Referrals
Product Information
Advice from CMDh
Templates
CMD subgroups / working groups
Paediatric Regulation
Questions & Answers
Contact Form
Contact Points
What's new history

## Variation Procedure

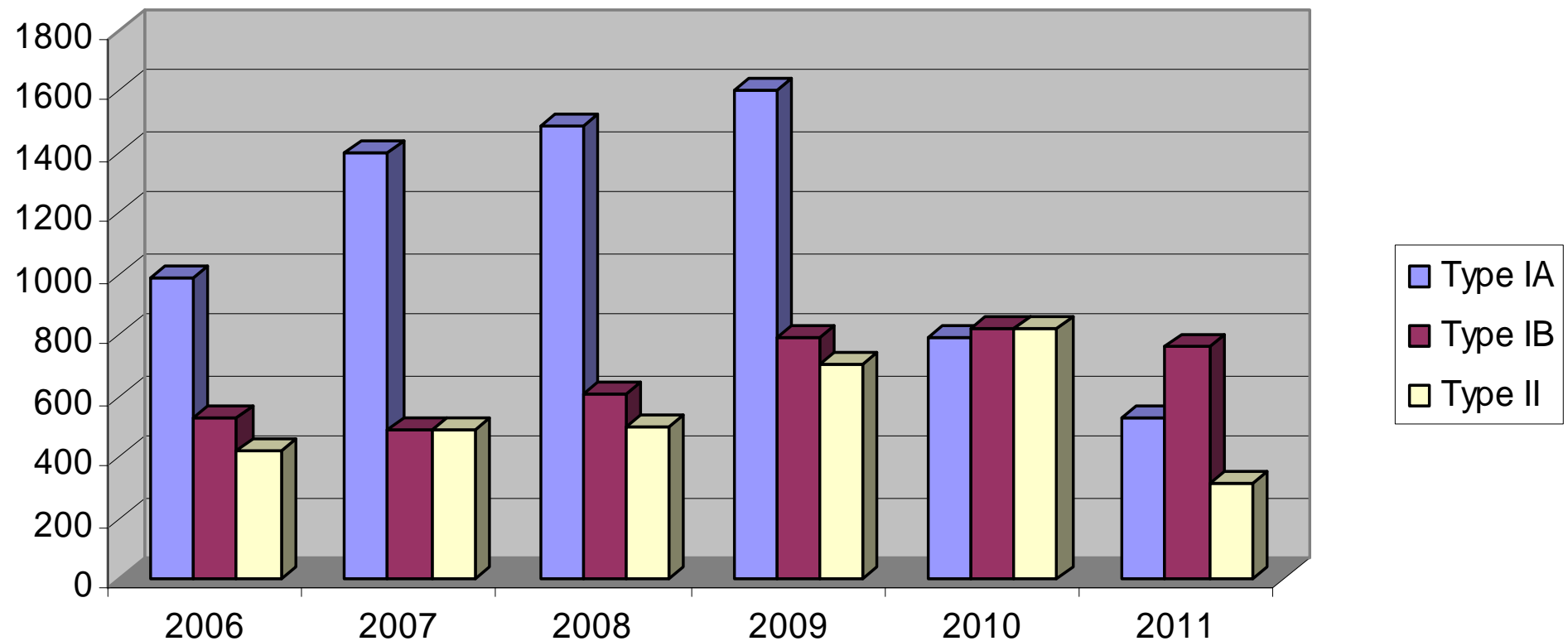
In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader**  
([click here to download](#))

- **Best Practice Guides for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure** (Revision 17, February 2011)  
Clean version: [Click here](#)  
Track changes: [Click here](#)
- **EMA/CMDh explanatory notes on Variation Application Form - Human medicinal products only** (October 2010)  
Clean version: [Click here](#)  
Track changes: [Click here](#)
- **Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products** (February 2011)  
Clean version: [Click here](#)  
Track changes: [Click here](#)
- **Position paper on common grounds seen for invalidation/delaying day 0 for Variations** (December 2010)  
Clean version: [Click here](#)  
Track changes: [Click here](#)
- **Cover letter for Variation Applications in the Mutual Recognition Procedure** (December 2009)  
[Click here](#)
- **Questions & Answers - List for the Submission of Variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008** (February 2011)  
Clean version: [Click here](#)  
Track changes: [Click here](#)
- **Questions and Answers on variations to an existing pharmacovigilance system as described in the DDPS** (March 2011)
- **Implementation of Variation Regulation No 1234/2008 in each Member State for Medicinal Products authorised by purely national procedures** (February 2011)  
[Click here](#)
- **Data requested for Variations and/or Renewal Applications in the MRP/DCP** (December 2010)  
[Click here](#)
- For the **templates Type II variation** 'Preliminary Variation Assessment Report' and 'Type II variation Final Variation Assessment Report', please refer to [Assessment Report](#)

# Abgeschlossene Anträge (Quelle: CMDh)

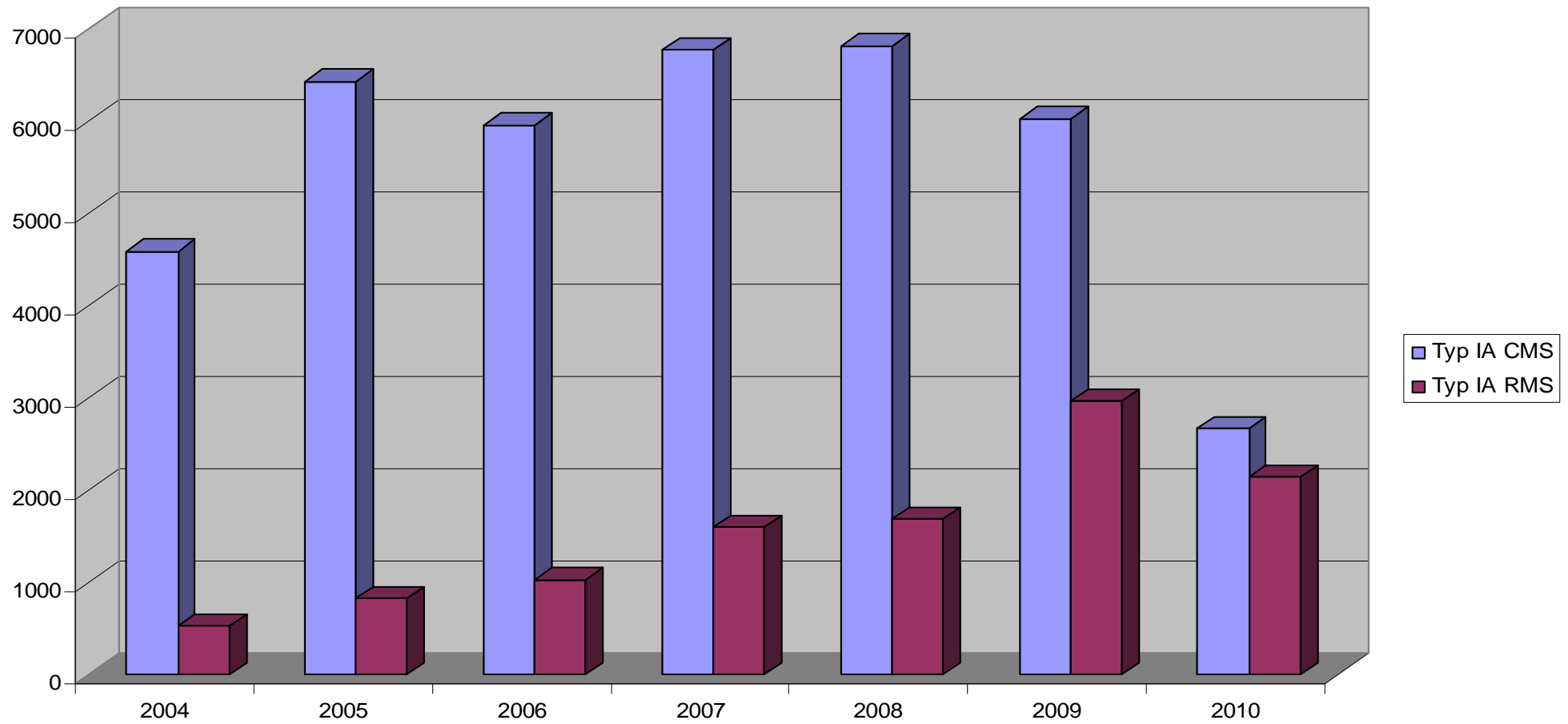


# Abschlüsse Variations Januar - März 2006-2011 (Quelle: CMDh)





# Eingang Typ IA-Anträge (inkl. IA<sub>IN</sub>) im BfArM in 2010



# Positives Feedback

- Rückgang der Antragszahlen
- Vereinfachungen bei Aktualisierung und Umgang der Informationstexte
- Type IB by default – fast keine Upgrades
- Q/A-Dokument und Beispiele für Groupings sehr hilfreich



# Negatives Feedback

- Zu lange Validierungszeiten
- Nationale Übersetzungen in Kategorien C.I.1-C.I.3 der Classification Guideline
- DDPS-Klassifizierung unklar
- „Umbrella“-Variations nicht mehr möglich
- Gebühren...



# Validierungszeiten

- Grundsatzprinzip: Validierung durch RMS
- Position Paper „Most common grounds for validation“ publiziert von CMDh 10/2010
- „WG on validation“ hat Hauptgründe definiert
  - ⇒ oft schlecht vorbereitete Unterlagen
  - ⇒ nationale Übersetzungen bei IA/IB!!!



## **POSITION PAPER COMMON GROUNDS SEEN FOR INVALIDATION/DELAYING DAY 0 FOR VARIATIONS**

*Doc. Ref.: CMDh/095/2008/Rev1  
December 2010*

CMDh has set up a *Working Group on Validation issues/National requirements in MR/DC procedures* in order to achieve transparency about raised invalidation/delayed validation issues and consequently avoid procedural delays. The working group has defined the most common grounds for invalidation/delayed validation for variations<sup>1</sup> and applicants are encouraged to be more thorough when compiling the documentation before submission of the application.

- The application form is either incorrect and/or incomplete with necessary information missing:  
For example:
  - Incorrect procedure number.
  - Incorrect or missing CMSs.
  - An original signature is absent.
  - The name of the medicinal product is not the name approved.
  - The MA number(s) is incorrect.
  - Present/proposed is not filled in or incomplete.
  - Boxes about amended product information are not ticked off correctly (when applicable).
  - Incorrect change code specified.
  - Type IB and II variation is incorrectly specified (e.g. in case of variation application concerning quality part “Other” has been marked instead of “Quality”).
  - Justification with reference to annex III for grouping of type IB and II variations according to art. 7(2b) is missing.

... to be continued

⇒ Fast 40 Spiegelstriche!!!

# „foreseen“ / „unforeseen“

## Report from the CMDh meeting held on 11<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> April 2011

### Implementation of Regulation (EC) No 1234/2008 on variations

The CMDh – following consultation and agreement with CMDv and EMA - would like to inform marketing authorisation holders that they do not have to differentiate foreseen type IB from unforeseen type IB variations in the application form anymore (i.e. for all type IB variations – mentioned in the guideline or by default – the box “IB foreseen” should be ticked).

The CMDh would also like to remind marketing authorisation holders that for type IB variations having an impact on product information, they have to provide the national translations with the submission of such type IB variation.

## Nationale Übersetzungen bei IB-Variations

- Nationale Übersetzungen und englische Texte müssen bei Einreichung vorgelegt werden (mock-ups wo erforderlich)
- RMS trifft zu Tag 30/Neuer Tag 30 eine Entscheidung, die die nationalen Texte aller Länder mit betrifft
  - ⇒ Schlechte Übersetzung in 1 Land führt zum clock stop!!!
- Antragsteller kann nach Tag 30/Neuer Tag 30 die Texte umsetzen, CAs müssen innerhalb von 6 Monaten implementieren



# DDPS

- DDPS muss in Modul 1.8.1 für alle neuen Zulassungsanträge vorgelegt werden  
⇒ Umgang mit „future MAH“?
- RMS bewertet DDPS
- Vorgehen bei MAH-Wechsel unklar
- Viele Fragen zur Klassifizierung
- Neues Formular „DDPS declaration form“  
⇒ jetzt auch für Variations – dann Typ IB
- C.I.9.i – single variation IA<sub>IN</sub> für alle Änderungen, die für ein anderes Produkt schon genehmigt wurden

## „Umbrella“ Variations und Gebühren

- „consequential changes“ sind durch die neue Regulation mit der Einführung des Grouping abgeschafft
- „single changes“ für spezielle Verfahren ermöglicht
- Gebührenfrage in Gesetzgebung nicht berücksichtigt  
⇒ HMA-MG – Umfrage an MS

# „umbrella“ for ASMF-updates

## **Question 3.4**

*How should a change to or update of an ASMF, which is part of Module 3 of a marketing authorisation, be submitted?*

### **Answer:**

An update or change of an ASMF as such is not foreseen in the Pharmaceutical Legislation and can only be addressed in connection with a marketing authorisation. The type of the variation is dependent on the type of the single changes introduced in the updated version. The update – including changes of the open as well as the restricted part - can be submitted as a grouped application according to the highest type of the single changes, if condition 5 of Annex III of the Variation Regulation applies.

However, in case of substantial changes in the updated version of the ASMF it is recommended to submit a single variation of type II under category B.I.z.

In all cases, the changes must be submitted by the ASMF holder (open and closed part) and the marketing authorisation holder (open part).

# „umbrella“ zur Anpassung an RUP

## **Question 3.9**

*How should I submit changes to the product information to adapt to the results of a repeat use procedure?*

### **Answer:**

Changes to the product information resulting from ~~comments~~ of the new CMS during a repeat use procedure should be applied for in one single type II variation under category C.I

# Grouping

# Annual Report

- „grouped applications“ bestehend aus mehreren Type IA-Änderungen
- Für ein oder mehrere Produkte mit identischen Änderungen
- Kann **jederzeit** eingereicht werden aber spätestens 12 Monate nach Implementierung der ersten Änderung
- Kann Type IA und IA<sub>IN</sub> beinhalten (IA<sub>IN</sub> triggert die Einreichung)
- Können unabhängig sein (nicht „consequential“)
- Für mehrere Produkte müssen alle angezeigten Änderungen **identisch sein**

## Strategien für die Einreichung von IA Variations

- Als „single application“
  - Als „grouped application“ pro Produkt (immediate/gemeinsam mit IB/II/Extension)
  - Als „grouped application“ für mehrere Produkte (immediate)
  - Als „annual report“ nach 12 Monaten pro Produkt
  - Als „annual report“ nach 12 Monaten für mehrere Produkte
- ⇒ Hohe Flexibilität



## CONTACT POINTS FOR REQUESTS FOR VARIATION GROUPING NUMBERS

*(The list is provided to assist pharmaceutical companies in identifying a contact point for requests for variation grouping numbers in each Member State)*

A request for a variation grouping number should be addressed to the contact point of the RMS prior to submission. Such request is only needed in those cases where the product counter in the variation procedure number is replaced by a placeholder 'xxxx' and consequently the MAH cannot allocate the variation procedure number himself (i.e. grouped type IA variations including more than one MA)

In all other cases the MAH is responsible for allocating the variation procedure number.

	Grouping 1 MA	Grouping >1 MA
Allocation of Variation procedure number	MAH	RMS
Allocation of MRP variation numbers (for page 3 of the Variation Application Form)	MAH	MAH



# Generelle Grundsätze für andere gruppierte Änderungen

- Grouping von Änderungen muss **immer begründet** werden
  - Änderungen sollten miteinander verbunden sein, oder **gemeinsame Bewertung sinnvoll sein**
  - Qualität, Tox und Klinik sollten nicht gruppiert werden, es sei denn die Gruppierung ist begründet
  - Änderungen an Wirkstoff und Endprodukt sollten nicht gruppiert werden, es sei denn Gruppierung ist begründet
  - Grouping sollte die Umsetzung sicherheitsrelevanter Änderungen nicht verzögern
- ⇒ **Anzahl der Datensätze** triggert die Anzahl der Änderungen in einem gruppierten Antrag!!!!

## Question 4.3

*Is it possible to submit one grouped application for different marketing authorisations?*

### Answer:

A marketing authorisation in the sense of variations is defined as one MRP or DCP product including all strengths and forms. Several marketing authorisations of the same MAH can be grouped together in the case of Type IA notifications (also applicable as "annual report") if the changes applied for are identical. **A grouping of more MAs is not possible for Type IB and Type II variations.** The CMS in all the concerned marketing authorisations may differ. Please see also detailed information in chapter 6 of the Best Practice Guide.

## Question 4.11

*Must all changes in a grouped application according to article 7.2(b) of the Regulation (EC) 1234/2008 apply to all strengths and pharmaceutical forms that have been included in this group?*

### Answer:

Yes, **all the changes** in one variation application **must apply to all the products** that are listed in the application form. It is not allowed that single changes of this grouped application do only concern parts of the list of products.

# Grouping Beispiele

- Eingeführt zusätzlich zu Annex III – bietet detailliertere Informationen
- Aktuell 15 Beispiele für „acceptable groupings“
- Aktuell 10 Beispiele für „not acceptable groupings“
- Regelmäßig in Variation Subgroup diskutiert



## **EXAMPLES FOR ACCEPTABLE AND NOT ACCEPTABLE GROUPINGS FOR MRP/DCP PRODUCTS**

*Doc. Ref: CMDh/173/2010/Rev2  
February 2011*

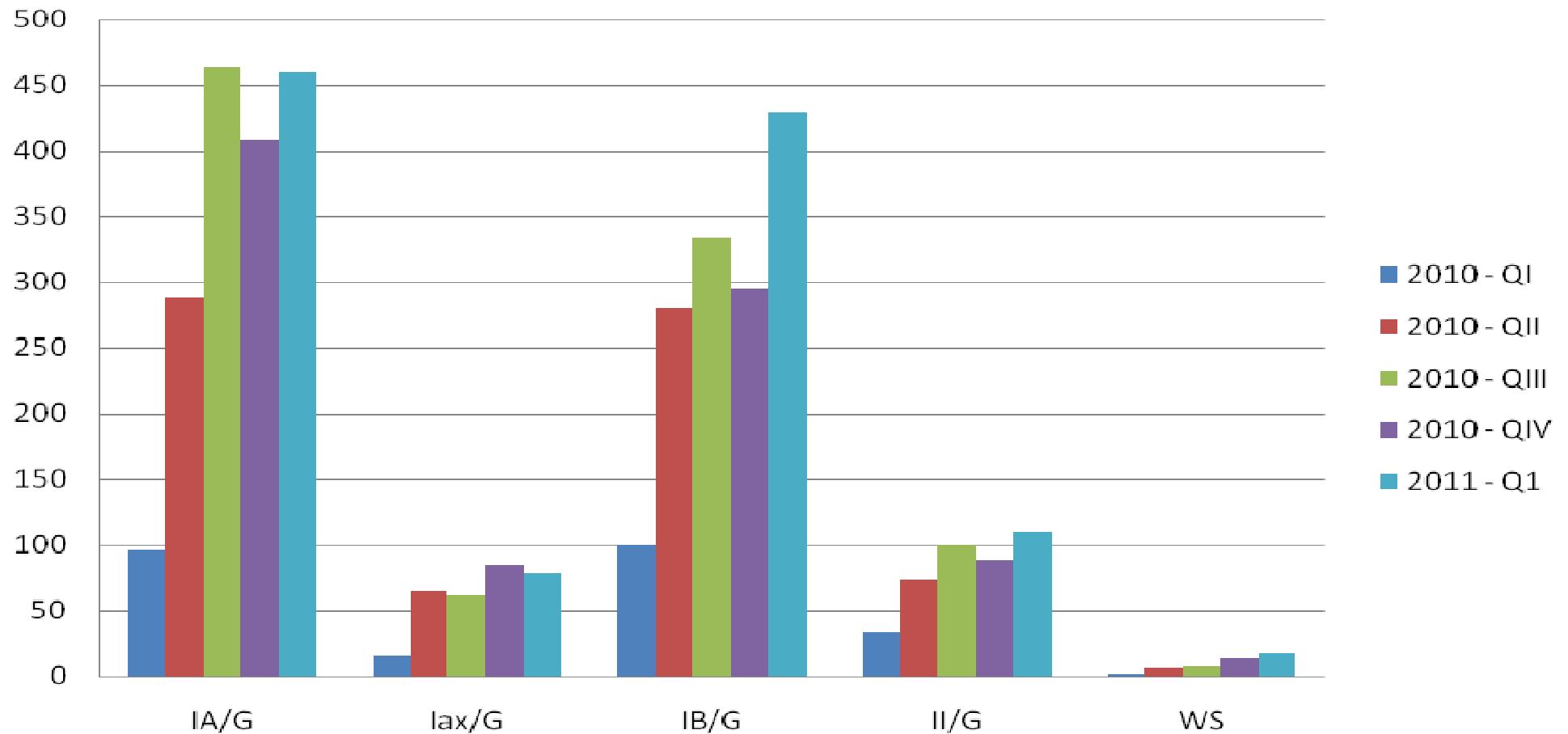
For future variation applications comparable to those listed below as acceptable groupings applicants do not have to contact the RMS for acceptance as these grouped applications are already accepted by all EU member states.

### **1. ACCEPTABLE GROUPINGS**

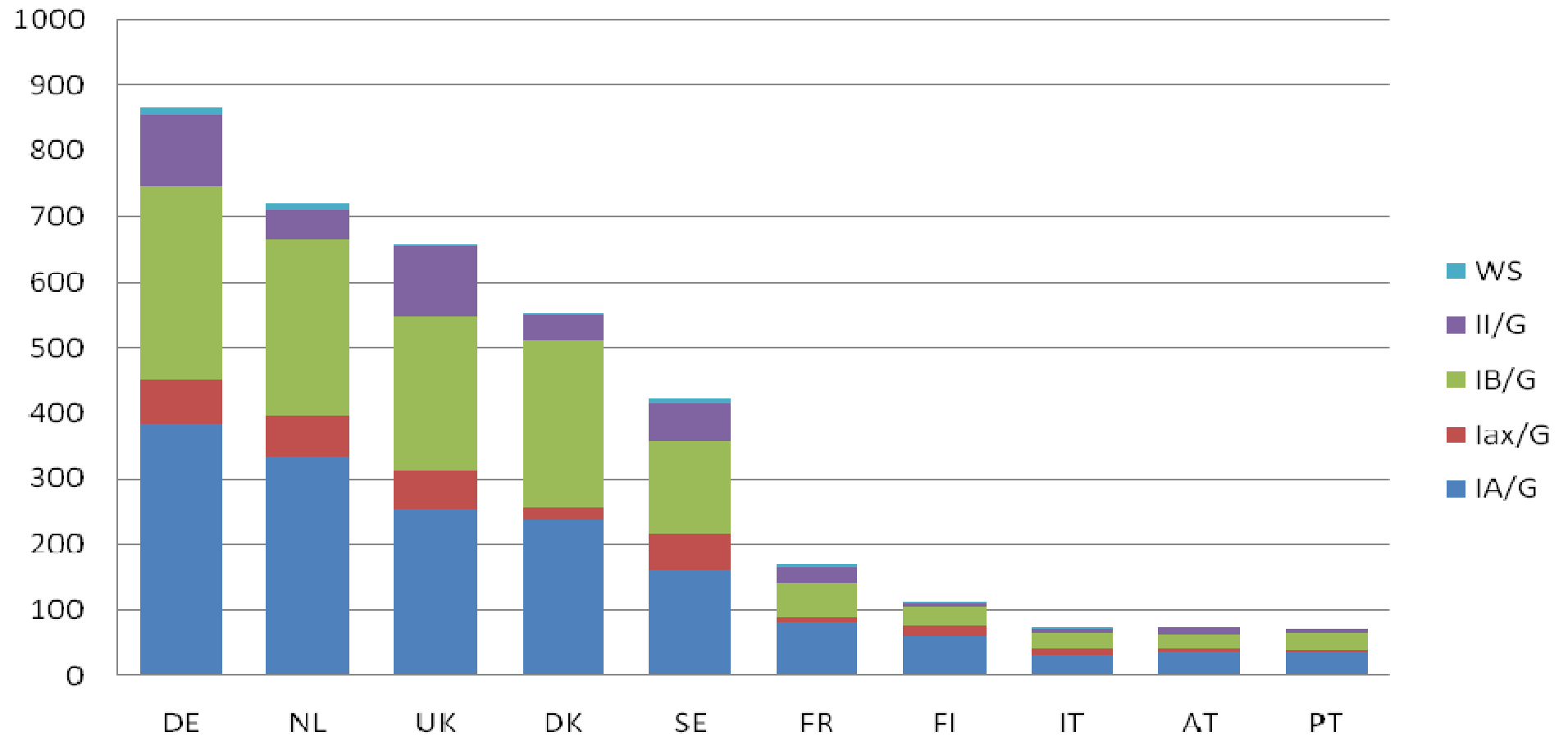
- All minor notifications of type IA and type IA<sub>IN</sub> may be grouped in one application without any relation to each other, if the group includes only type IA and type IA<sub>IN</sub>.

## Grouped Variations/Work sharing by type and creation date

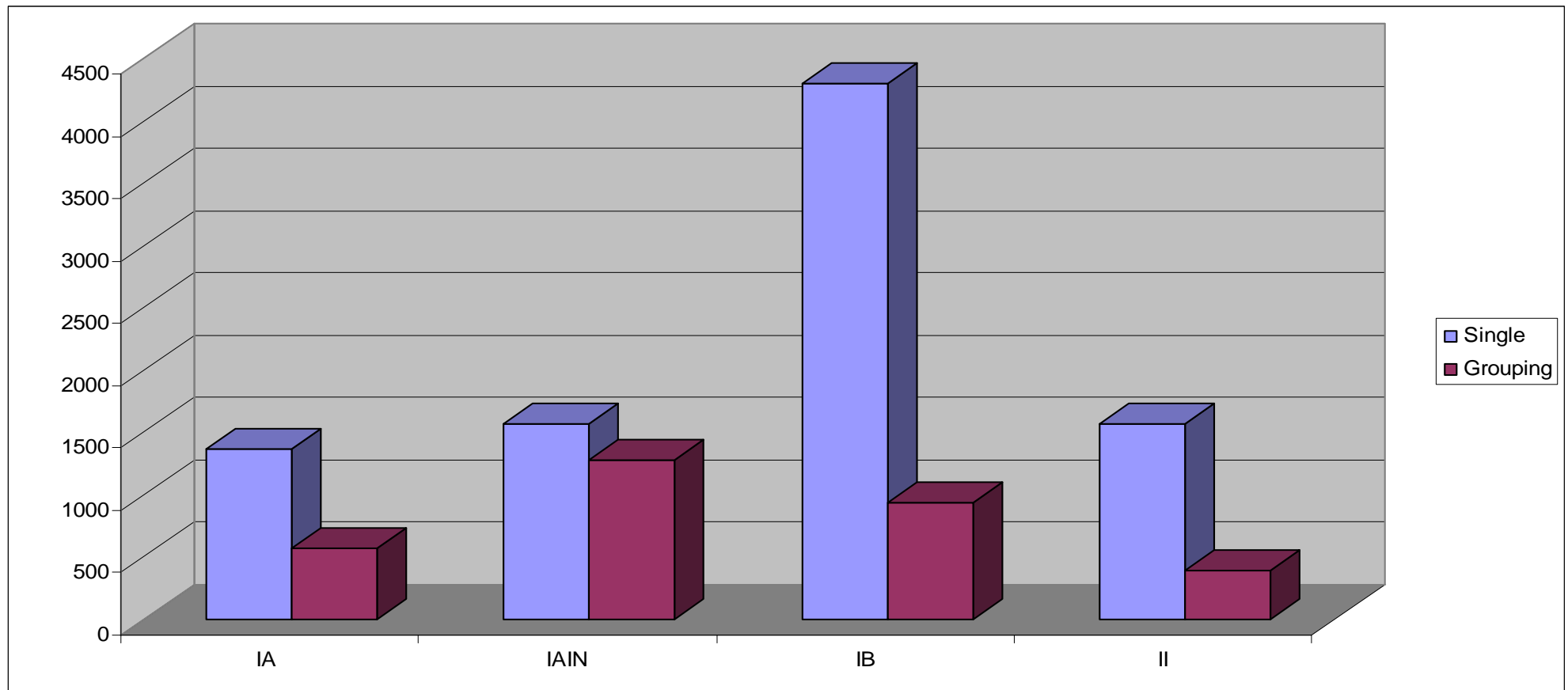
(source:CTS; status 11.04.2011)



## Grouped Variations/Work sharing 10 leading RMS (source:CTS; status 11.04.2011)



# Single/grouped applications in BfArM in 2010





# Worksharing

# Worksharing Erfahrungen (1)

- Bisher ca. **60 Worksharing Verfahren** für MRP/DCPs von CMDh akzeptiert
- **6 mixed Worksharing Verfahren** mit „CAP“ und „NAP“ und EMA als „reference authority“
- **27 Worksharing Verfahren positiv abgeschlossen**
- **19 Verfahren eingereicht** oder noch laufend
- **2 Worksharing Anträge abgelehnt** von CMDh da nur IA-Variations oder nur 1 Zulassung betroffen  
⇒ Empfehlung, die IA-Variations per RMS zu gruppieren
- Validierung durch RA meist unproblematisch

## **Worksharing Erfahrungen (2)**

Unterschiedlicher Verfahrensinhalt:

- Adaption an PhVWP-Empfehlungen
- Signifikante Änderungen in SmPC wegen neuer Pharmacovigilanz-/klinischer Daten
- Änderungen in der Herstellungsstätte (IB)
- Änderungen im Qualitätsdossier

## Worksharing Erfahrungen (3)

Neuer Vorschlag für Verfahren mit nur einem RMS:

- Alle betroffenen Produkte haben gleichen RMS
- RMS stimmt zu, die „reference authority“ im Verfahren zu sein
- Antragsteller informiert CMDh-Sekretariat über Zustimmung des RMS
- CMDh stimmt ab in nächster Sitzung und Sekretariat teilt die Nummer mit

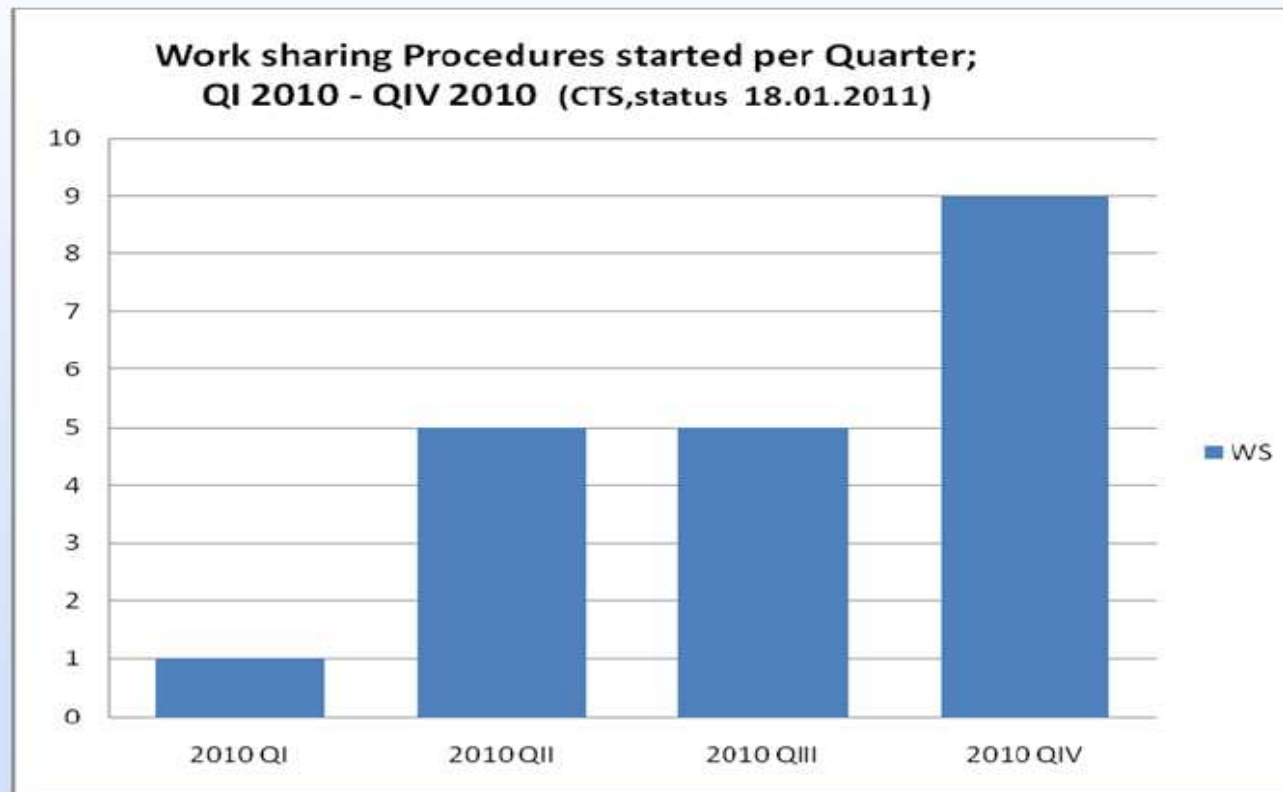
⇒ Weitere Vereinfachungen sind in der Diskussion

⇒ Regulation muss beachtet werden!!!



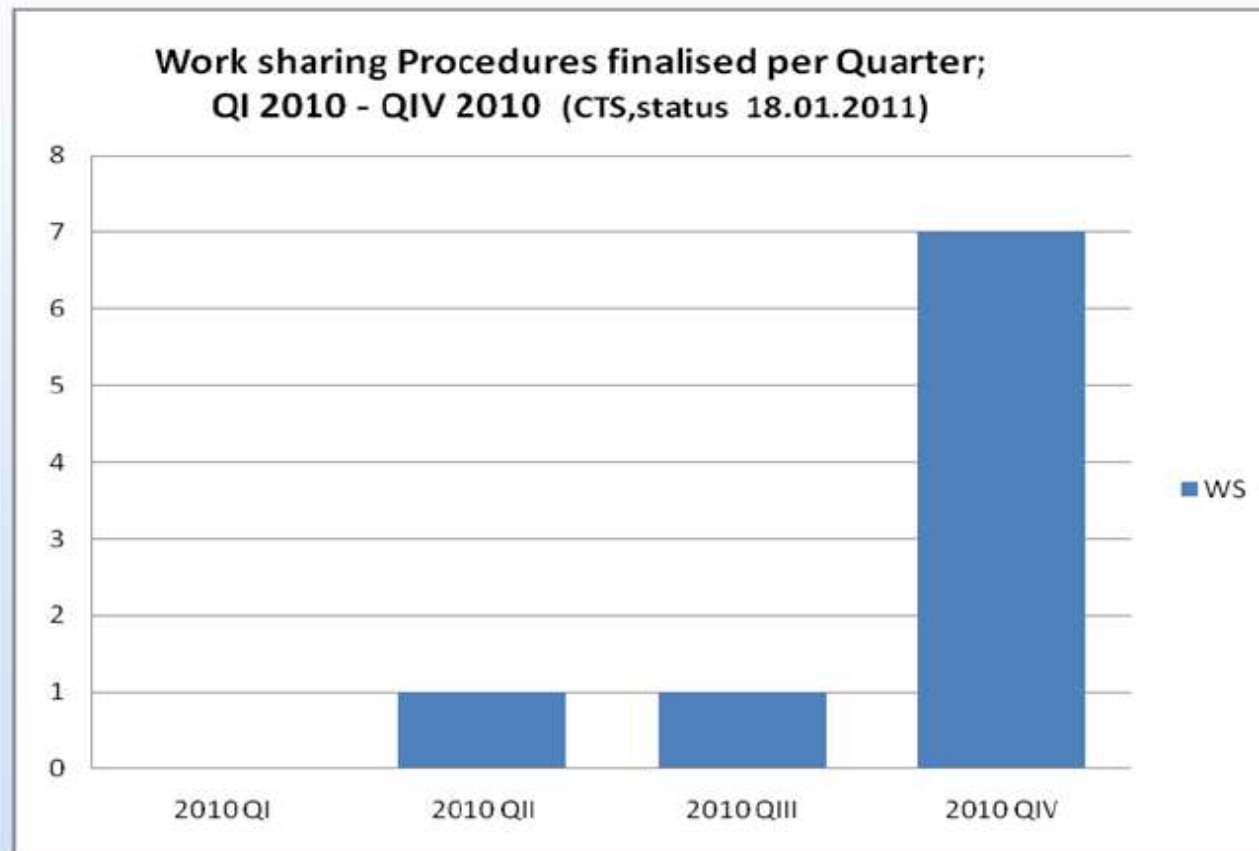
## Implementation of variation regulation 1st January to 31<sup>st</sup> December 2010

### Worksharing Procedures Started



## Implementation of variation regulation 1st January to 31<sup>st</sup> December 2010

### Worksharing Procedures Finalised



*MRP/DCP & Art.29 referral procedures – Statistics for 2010*

# Häufige Fragen

## Upgrade von „Type IB by default“ zu Type II

- Bisher 13 Verfahren (27 MAs) von 6 verschiedenen RMS zu type II aufgewertet
- Gründe für das upgrade, z.B.:
  - Qualitätsänderung hatte signifikanten Einfluss auf Produktqualität
- Formal inkorrekte upgrades:
  - falsche Kategorie C.I.8.a statt C.I.8.b da DDPS noch nicht vom RMS bewertet wurde
  - falsche Kategorie C.I.3.a statt C.I.3.b da neue Daten mit vorgelegt wurden



## Type IB by default oder Art. 5?

2 Alternativen:

- Einreichung als Type IB (wenn kein signifikanter Einfluss...)
- Frage gemäß Art. 5 an CMDh/v, EMA

⇒ **The CMDh would remind applicants that the default position is a type IB variation** (April 2010 CMDh press release)

# Implementation Date für Typ IA

## Question 5.2

*What is meant by "implementation" for Type IA variations?*

### Answer:

- For **quality changes**, implementation is when the Company makes the change in its own Quality System.
- For changes to the **pharmacovigilance system** (DDPS), 'implementation' is when the Company makes the change in its DDPS (i.e. when it internally approves the DDPS incorporating the changes).
- For **product information**, it is when the Company internally approves the revised product information. The revised product information will then be used in the next packaging run.

## *Do and Tell* für IA-Variations

- Anträge sollten erst **nach** Implementierung eingereicht werden „... **shall be submitted** within 12 months **after implementation...**“
  - ⇒ kein Zustimmungsverfahren
  - ⇒ nur Validierung der Unterlagen bezüglich
    - erfüllter Bedingungen
    - eingereichter Dokumentation
  - ⇒ keine inhaltliche Bewertung der Unterlagen!!

## „Implicit Approval“ – Art. 24 Abs. 3a

- „ ... type II may only be **implemented...30 days after** ... under the condition that the **documents necessary** ... have been provided...“
  - ⇒ Zurückhaltung in der Umsetzung
  - ⇒ Nachträgliche Kommentare zur Übersetzung können ggf. in Folgeverfahren umgesetzt werden

# Anwendung für nationale Zulassungen

## Question 1.2

*When will the Regulation (EC) 1234/2008 apply for purely national authorisations?*

### Answer:

Regulation (EC) 1234/2008 shall **only be applicable for “purely national” procedures once the Regulation is updated** to include variations to “purely national” marketing authorisations and this update has come into effect. After that moment in time, certain products under specific conditions may still be excluded based on a general decision of a Member State (See Article (2) of Directive 2009/53/EC).

Independent of Commission legislation, Member States may decide to implement similar procedures and classification of variations under national legislation for their variations to “purely national” marketing authorisations from January 2010 on.

**IMPLEMENTATION OF THE VARIATION REGULATION N° 1234/2008 IN EACH MEMBER STATE FOR MEDICINAL PRODUCTS AUTHORISED BY PURELY NATIONAL PROCEDURES**

*Doc. Ref.: CMDh/164/2010/Rev2  
February 2011*

*It is reminded that It is not possible to combine nationally and European authorised products in the same variation until the Variation Regulation is amended allowing to apply the provisions to purely national products.*

**Will the variation regulation N° 1234/2008 be implemented from 1<sup>st</sup> January 2010 also for medicinal products authorised by purely national procedures?**

	AT	BE	BG	CY	CZ	DE	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HU	IE	IS	IT	LI	LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT	RO	SE	SI	SK	UK
<b>No</b>	X		X		X	X						X								X			X	X						
<b>Yes</b>		X		X				X	X				X			X						X						X	X	X
<b>Yes, but different timelines</b>							X			X	X			X	X			X			X		X			X	X			

# Anwendung der CR 1234/2008/EC für rein nationale Zulassungen – ab wann?

## **Seit dem 20. Januar 2011**

- Mit Implementierung der Directive 2009/53/EC, kann die CR 1234/2008 **von der europäischen Kommission** für rein nationale Zulassungen angewendet werden
- Die CR 1234/2008/EC ist aktuell für nationale Zulassungen nicht ausgelegt (Art. 1)
  - ⇒ ein **neues Kapitel** für rein nationale Zulassungen muss in die CR 1234/2008/EC integriert werden
  - ⇒ EC hat ersten Entwurf für Q2 2011 angekündigt

## **Anwendung für nationale Zulassungen??**

⇒ **Termin ist offen!!!**



## Directive 2009/53/EC – Art. 23b der Directive 2001/83/EC (1)

4. A Member State **may continue to apply national provisions** on variations applicable at the time of entry into force of that implementing regulation to **marketing authorisations granted before 1 January 1998** to medicinal products authorised only in that Member State. Where a **medicinal product** subject to national provisions in accordance with this Article is **subsequently granted** a marketing authorisation in another Member State, the implementing regulation shall apply to that medicinal product from that date.

## Directive 2009/53/EC – Art. 23b der Directive 2001/83/EC (2)

### *cont.* **Article 23b**

5. Where a Member State decides to continue to apply national provisions pursuant to paragraph 4, it shall notify the Commission thereof. If a notification has not been made by **20 January 2011**, the implementing regulation shall apply.

# Zukünftige Aufgaben

## „To do“-Liste (1)

- Bei Ausweitung der CR 1234/2008/EC auf nationale Zulassungen  
⇒ Erstellung bzw. Anpassung aller Guidance-Dokumente
- Update der Classification Guideline – auch bzgl. der Art. 5-Recommendations
- Implementierung des neuen PhV-Gesetzes in Guideline etc.

## „To do“-Liste (2)

- Ausweitung der „Supergroups“ über mehrere RMS
- Mehr Beispiele für „umbrella variations“ veröffentlichen
- Weitere Vereinfachung der Worksharing-Verfahren
- Kontinuierliche Updates der Guidance-Dokumente

## „To do“s für Antragsteller

- IB by default selbständiger nutzen
- Mehr Mut zum Implicit Approval
- Updates der Guidance-Dokumente regelmäßig beachten
- Mehr grouped applications einreichen
- Worksharing stärker nutzen
- ...



# List of Abbreviations

- AMG = Arzneimittelgesetz (German Drug Law)
- CMD = Coordination Group for MRP and DCP
- CMS = Concerned Member State(s)
- CP = Centralized Procedure
- CR = Commission Regulation
- DCP = Decentralized Procedure
- MA = Marketing Authorisation
- MAH = Marketing Authorisation Holder
- MRP = Mutual Recognition Procedure
- NCA = National Competent Authority
- PAG = Post authorisation guidance (EMA)
- PI = Product Information
- PIL = Patient Information Leaflet
- RMS = Reference Member State
- SPC = Summary of Product Characteristics