BfArM
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Erweiterung der Variation-Regulation auf rein nationale Zulassungen

15. DGRA Jahreskongress

Dr. Michael Horn

21.06.2013

Agenda

- Rückblick
  - Entwicklung und Angleichung der Änderungssysteme
  - Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
- Commission Regulation (EU) No 712/2012 vom 03.08.2012
  - Rechtliche und organisatorische Notwendigkeiten
  - Geplante Maßnahmen des BfArM
- Elektronische Einreichungen nach dem 04.08.2013
- Wesentliche Änderungen der revidierten Classification Guideline
- Fazit und Ausblick

Rückblick

- Arzneimittelgesetz von 1961
  - Eingeführt aufgrund der Römischen Verträge
  - keine Verpflichtung der Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente,
    sondern „lediglich" Registrierung
  - 17 Änderungen des „AMG 61" bis 1971
- Neue Arzneimittelgesetz von 1976
  - Festschreibung eines Zulassungsverfahrens mit dem Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.
  - Enthält erstmals Regelungen zu Änderungsanzeigen

Entwicklung der nationalen Änderungsanzeigen (§ 29 AMG)

- Ursprünglich (1976)
  - Nur Anzeigepflicht
  - Regelung zu Bezeichnungsänderung
  - Abgrenzung zur Neuzulassungspflicht
- 2. AMG-Novelle (16.08.1986)
  - Einführung der Zustimmungspflicht
- 4. AMG-Novelle (11.04.1990)
  - Weiterentwicklung des § 29 Abs. 2a AMG

§ 29

Anzeigepflicht, Neuzulassung

(1) Der Antragsteller hat der zuständigen Bundesoberbehörde unter Beifügung entsprechender Unterlagen unverzüglich Anzeige zu erstatten, wenn sich Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach den §§ 22 bis 24 ergeben.

(2) Bei einer Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels ist der Zulassungsbescheid entsprechend zu ändern. Das Arzneimittel darf unter der alten Bezeichnung vom pharmazeutischen Unternehmer noch ein Jahr, von den Groß- und Einzelhändlern noch zwei Jahre, beginnend mit dem auf die Bekanntmachung der Änderung im Bundesanzeiger folgenden 1. Januar oder 1. Juli, in den Verkehr gebracht werden.

(3) Eine neue Zulassung ist in folgenden Fällen zu beantragen:

1. bei einer Änderung der Zusammensetzung der wirksamen Bestandteile nach Art oder Menge,
2. bei einer Änderung der Darreichungsform,
3. bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete,
4. bei einer Änderung des Herstellungsverfahrens, soweit es sich um Sera, Impfstoffe und Testallergene handelt und
5. bei einer Verkürzung der Wartezeit.

Entwicklung der nationalen Änderungsanzeigen (§ 29 AMG)

- Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012
  - Ausweitung der Zustimmungspflicht für Änderungen der pharm. Qualität, die wesentliche Auswirkungen auf die Qualität und Sicherheit der Arzneimittel haben können
  - Neueinführung „Do and Tell"-Prinzip für geringfügige Änderungen

Zustimmungspflichtige Qualitätsänderungen seit 26.10.2012

- Seit dem 26.10.2012 sind 353 zustimmungspflichtige Qualitätsänderungen beim BfArM eingegangen
  - Aktuell[1)] davon
    - 104 positiv abgeschlossen
    - 8 negativ abgeschlossen
  - Verteilung in folgende Kategorien:

Herstellung des Arzneimittels	75
Herstellung des Wirkstoffs	90
Spezifikation und Verunreinigungsprofil des Arzneimittels	167
Spezifikation und Verunreinigungsprofil des Wirkstoffs	54
Stabilität des Arzneimittels	4
Stabilität des Wirkstoffs	0

1) Stand: 29.05.2013

Entwicklung des Variation-Systems

Entwicklung des Variation-Systems

Mutual Recognition Procedure

- CR No. 541/95
- CR No. 1146/98 (amendment)
- CR No. 1084/2003

Centralised Procedure

- CR No. 542/95
- CR No. 1147/98 (amendment)
- CR No. 1085/2003

Commission Regulation (EC) No. 1234/2008

Commission Regulation (EC) No. 541/95 vom 10. März 1995

- Eingeführt 1995
- Verpflichtend zum 01.01.1998
- Harmonisierung für MRP
- Differenzierung
  - Minor-Changes (Typ I): In der Commission Regulation definiert
  - Major-Changes (Typ II)
  - ➢ Alle Änderungen die nicht als Typ I definiert sind, sind genehmigungspflichtig

Commission Regulation (EC) No. 1084/2003 vom 03. Juni 2003

- Teilung der Typ I-Variations in
  - Typ IA
  - Typ IB
- Typ IA: rein administratives Verfahren
- Aufnahme der Extension applications
- Entwicklung der RMS-Rolle

Commission Regulation (EC) No. 1234/2008

- Teilung der Typ IA-Variations
  - Typ IA (IN): müssen sofort anzeigt werden
  - Typ IA: anzeige innerhalb von 12 Monaten, mit „Do and Tell"-Prinzip
- Einführung
  - Typ IB-Variation „by default"
  - Grouping
  - Worksharing
- Verfahrenstyp definiert über
  - sog. Classification Guideline
  - Artikel 5-Verfahren (Festlegung über CMDh)

§ 29 AMG vs CR (EC) No. 1234/2008

§ 29 AMG

- **§ 29 Abs. 1 (und 2b) AMG**
  - Keine Validierungsfrist
  - Keine vorgegebene Bearbeitungsfrist
  - Kein Genehmigungsverfahren
- **§ 29 Abs. 2a**
  - Keine Validierungsfrist
  - 90-Tageverfahren nach Eingang
  - Fiktive Genehmigung, wenn keine Rückmeldung der BOB erfolgt
- **§ 29 Abs. 1 „by default"**
- **Uneingeschränktes Grouping**

Variation

- **Typ IA**
  - 30 Tage Validierung
  - PU ist innerhalb von 30 Tagen zu informieren
- **Typ IB**
  - 7 Tage Validierung
  - 30 Tage Genehmigungsverfahren
  - Fiktive Genehmigung, wenn keine Rückmeldung der BOB erfolgt
- **Typ II**
  - 14 Tage Validierung
  - i.d.R. 60 Tage nach Validierung zzgl. Clockstop
  - Keine fiktive Genehmigung
- **Typ IB „by default"**
- **Eingeschränktes Grouping**
- **Worksharing**

Commission Regulation (EU) No 712/2012

Änderung der

Commission Regulation (EC) No 1234/2008

durch die

Commission Regulation (EU) No 712/2012

vom 03.08.2012

Commission Regulation (EU) No 712/2012 vom 03.08.2012

- Ändert die CR (EC) No 1234/2008
- Einführung eines neues Kapitels für rein nationale Zulassungen (Kapitel IIa, Artikel 13a-f)
- Findet Anwendung für rein nationale Zulassungen ab dem 04.08.2013, sofern nicht
  - Explizit ausgenommen
    - zulassungspflichtige homöopathische Arzneimittel, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind und die vor dem 1. Januar 1998 zugelassen worden sind oder als zugelassen galten
  - Nicht im Scope der CR (EC) No 1234/2008
    - registrierte Homöopathika und
    - traditionell pflanzliche Arzneimittel
    - Parallelimporte

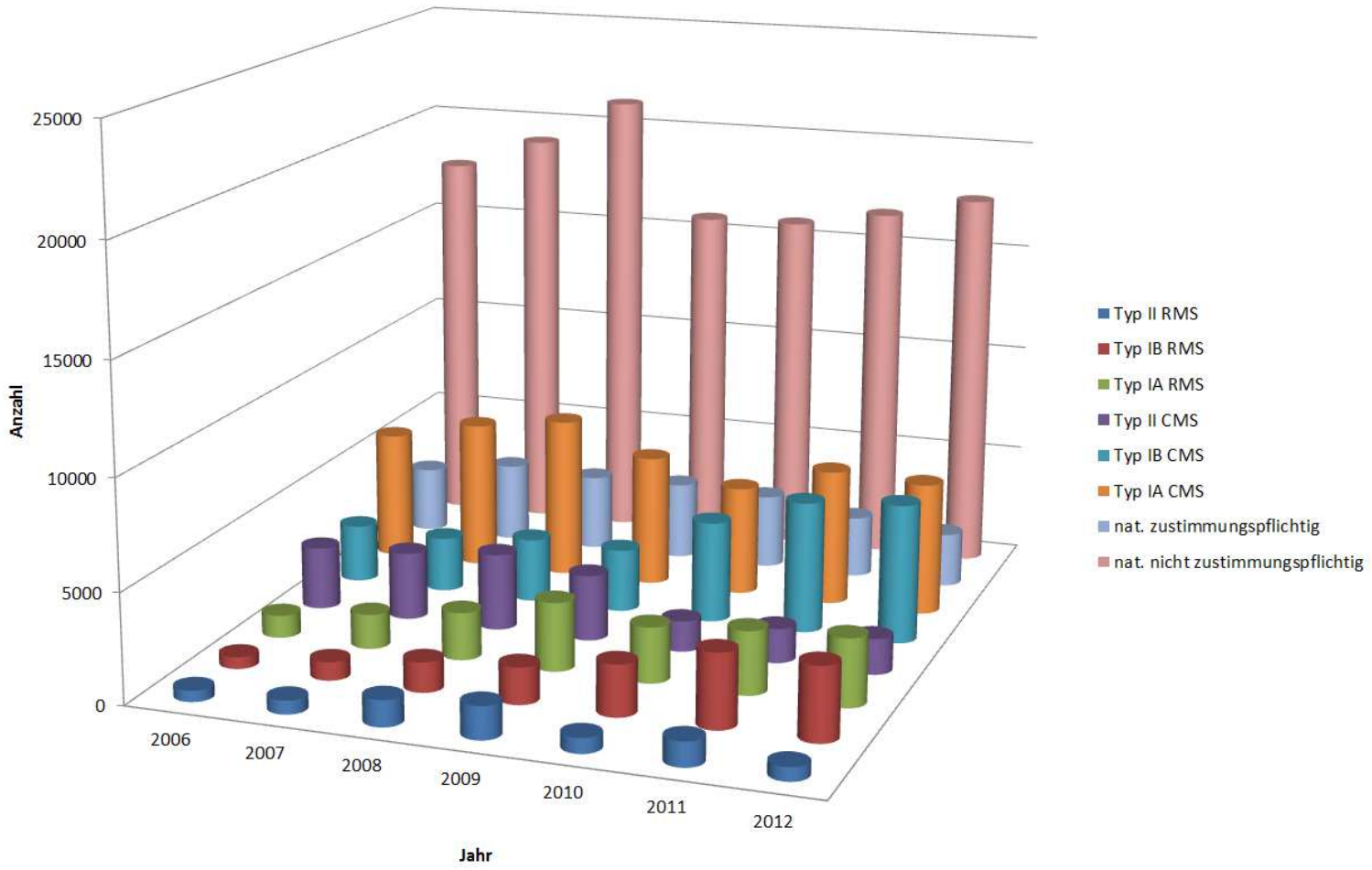
Anzahl betroffener Arzneimittel[1)]

Anzahl[2]	Produkt
42.836	Verkehrsfähige nationale Zulassungen/Registrierungen mit BfArM als zust. BOB, davon (ohne Standardzulassungen)
11.811	Nationale Zulassungen, die bereits der „Variation Regulation“ unterliegen
18.879	Rein nationale Zulassungen, die ab dem 04.08.2013 neu der „Variation Regulation“ unterliegen werden
12.146	Rein nationale Zulassungen/Registrierungen, die ab dem 04.08.2013 nicht der Variation-Regulation unterliegen werden, davon
3.860	Registrierte homöopathische und traditionelle Arzneimittel
1.190	Zulassungspflichtige homöopathische Arzneimittel, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind und die vor dem 1. Januar 1998 zugelassen worden sind oder als zugelassen galten
7.096	Parallelimport-Zulassungen

[1)] mit BfArM als zuständige BOB

[2)] Stand: 06.05.2013, Quelle: AMIS

Statistik 2006-2012



Commission Regulation (EU) No 712/2012

- Weitestgehende Übernahme der bestehenden Regelungen für rein nationale Verfahren, wie
  - Verfahrenstypen
  - Bearbeitungsfristen
  - Grouping
  - Worksharing
- Abweichungen
  - Typ II-Variations ohne Assessment Report
  - Option eines erweiterten Groupings

Commission Regulation (EU) No 712/2012

- Artikel 13d:

  … Dieselbe(n) Änderung(en) einer oder mehrerer Zulassungen eines Inhabers bei derselben zuständigen Behörde, können in einer einzigen Einreichung zusammengefasst werden, sofern die zuständige Behörde mit einer solchen einzigen Einreichung einverstanden ist, auch wenn die Voraussetzungen formal nicht erfüllt sind…

Statistik (2012)

Eingegangene Änderungsanzeigen nach § 29 AMG und Variations

Typ II RMS	619
Typ IB RMS	3369
Typ IA RMS	3107
Typ II CMS	1635
Typ IB CMS	6385
Typ IA CMS	6115
§ 29 Abs. 2a AMG (zustimmungspflichtig)	2478
§ 29 Abs. 1, 2b AMG (nicht zustimmungspflichtig)	17551

- Variations:
  - Typ II ca. 10 %
  - Typ IA und IB ca. 90%, hiervon
    - Typ IA: ca. 49%
    - Typ IB: ca. 51%

➢ Änderungen nach § 29 Abs. 1 AMG werden wahrscheinlich zu ca. 51% neue Typ IB-Verfahren

Umsetzung der Commission Regulation (EU) No 712/2012

- Insb. die neuen Validierungs- und Bearbeitungsfristen der Variations vom Typ IA und IB für rein nationale Zulassungen stellt eine besondere Herausforderung dar

- Aktuell beabsichtigte Maßnahmen des BfArM
  - Übernahme der Validierungsfristen für rein nationale Zulassungen Typ IA: 30, Typ IB:7 Tage, Typ II:14 Tage)
  - Erweiterung der Groupingmöglichkeiten, um ein „Ausmultiplizieren" von Variations so gering wie möglich zu halten:
    - Grouping für rein nationale Zulassungen akzeptieren für alle Änderungen der
      - Kategorien A+B der Classification Guideline (Administrativ und Qualität)
      - Kategorien A+C der Classification Guideline (Administrativ und Safety, Efficacy, Pharmacovigilance)
    - Kein Grouping von Änderungen der Kategorien B+C

Umsetzung der Commission Regulation (EU) No 712/2012

- Aktuell beabsichtigte Maßnahmen des BfArM
  - Maximale Nutzung der PharmNet.Bund Anwendung „elektronische Änderungsanzeigen"
    - Vorteil:
      - Datensätze werden vom Zulassungsinhaber angelegt
      - Variations können ggf. direkt bestimmten Einheiten oder Mitarbeiten zugeordnet werden, d.h. weniger Schnittstellen, effizientere schnellere Bearbeitung
    - Anpassung der Anwendung bis zum 04.08.2013
      - Grundsätzliche Nutzbarkeit des Portals für rein nationale Zulassungen über den 04.08.2013 hinaus ermöglichen
      - Vereinfachung der Einreichung von Variations
      - Kombinierte Einreichung von PharmNet.Bund und Dokumentenupload via CESP ermöglichen

Umsetzung der Commission Regulation (EU) No 712/2012

- Aktuell beabsichtigte Maßnahmen des BfArM:
  - PharmNet.Bund „elektronische Änderungsanzeigen" maximal in Arbeitsabläufe integrieren
    - Verzicht auf Abschlussschreiben an PU, statt dessen Abschlussmeldung über Statuswechsel in PharmNet.Bund; im Einzelfall Dokumente ausschließlich in PharmNet.Bund zur Verfügung stellen
    - Verzicht auf Mitteilung des Abschlusses der Validierungsphase, statt dessen Verfahrensstart mit Statuswechsel „in Bearbeitung" ausschließlich über PharmNet.Bund
    - ❖ Voraussetzung:
      - PU ist für die Anwendung registriert
      - Mitteilung erfolgt auch, wenn die Variation konventionell eingereicht werden

Hinweis zu „Typ IA-Annual Reports“

- „Sammeln“ von IA-Variations nur möglich für Änderungen, die nach 05.08.2013 vorgenommen werden, sofern diese aktuell nicht dem § 29 Absatz 2b AMG unterliegen
- Sofern Änderungstatbestände aktuell dem § 29 Absatz 2b AMG unterliegen, kann die Anzeige beim BfArM weiterhin innerhalb von 12 Monaten erfolgen, auch wenn die Zulassungen zum Zeitpunkt der Anzeige der Variation Regulation unterliegen werden

Elektronische Einreichungen nach dem 04.08.2013

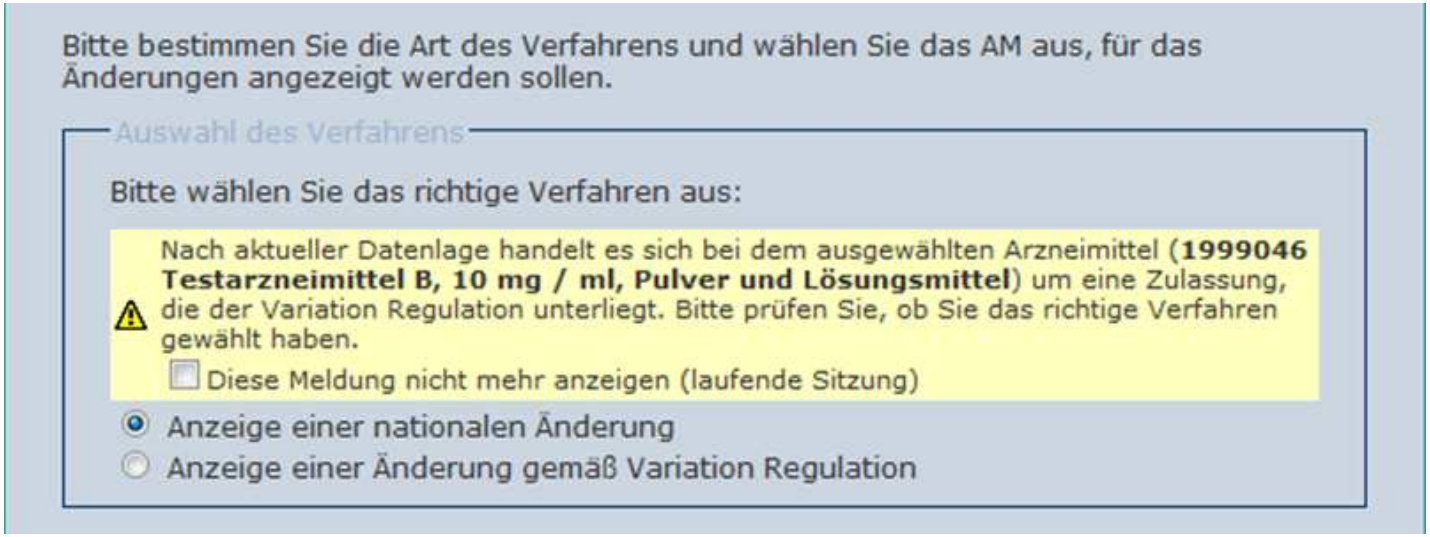
PharmNet.Bund und CESP

Elektronische Einreichung über PharmNet.Bund und CESP

- Mögliches Zusammenspiel von PharmNet.Bund, CESP und eAF
  - Nutzung der „electronic application forms" der EMA
  - Integration des ausgefüllten eAF der EMA in den zentralen Upload über CESP
  - Erzeugung der e-Einreichung über PharmNet.Bund durch Integration der CESP-Nummer
- Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „elektronische Änderungsanzeigen" an
  - Commission Regulation (EU) No 712/2012
  - CESP-Integration
  - Reduzierung der Pflichtangaben

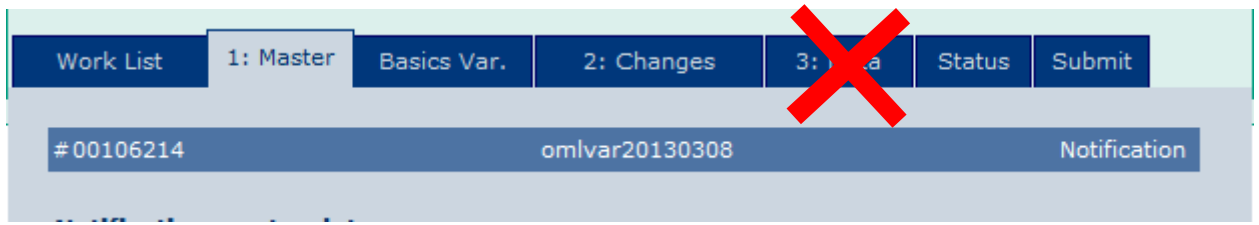
Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Variation Regulation-relevante „rein nationalen Zulassungen“ werden dem Variation-Pfad zugewiesen



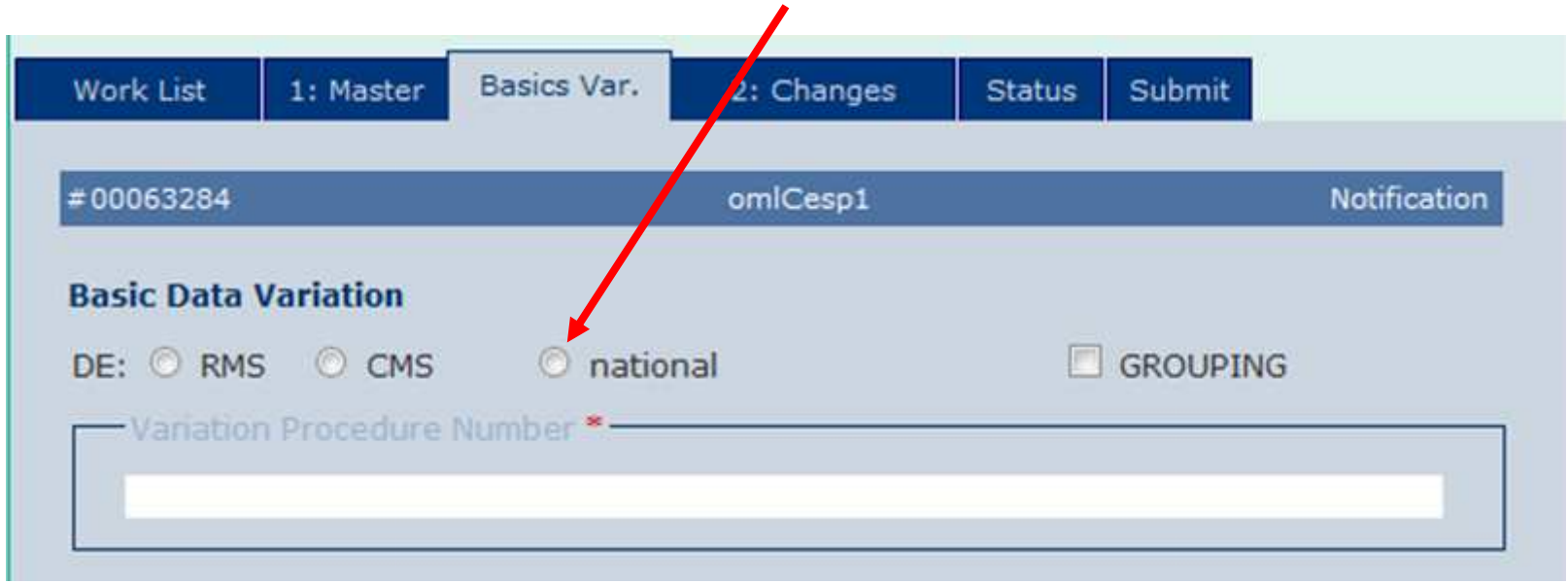
Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Reduzierung der einzugebenden Daten
  - Verzicht auf Present-Proposed-Darstellung
  - Lediglich Angabe der Kategorien



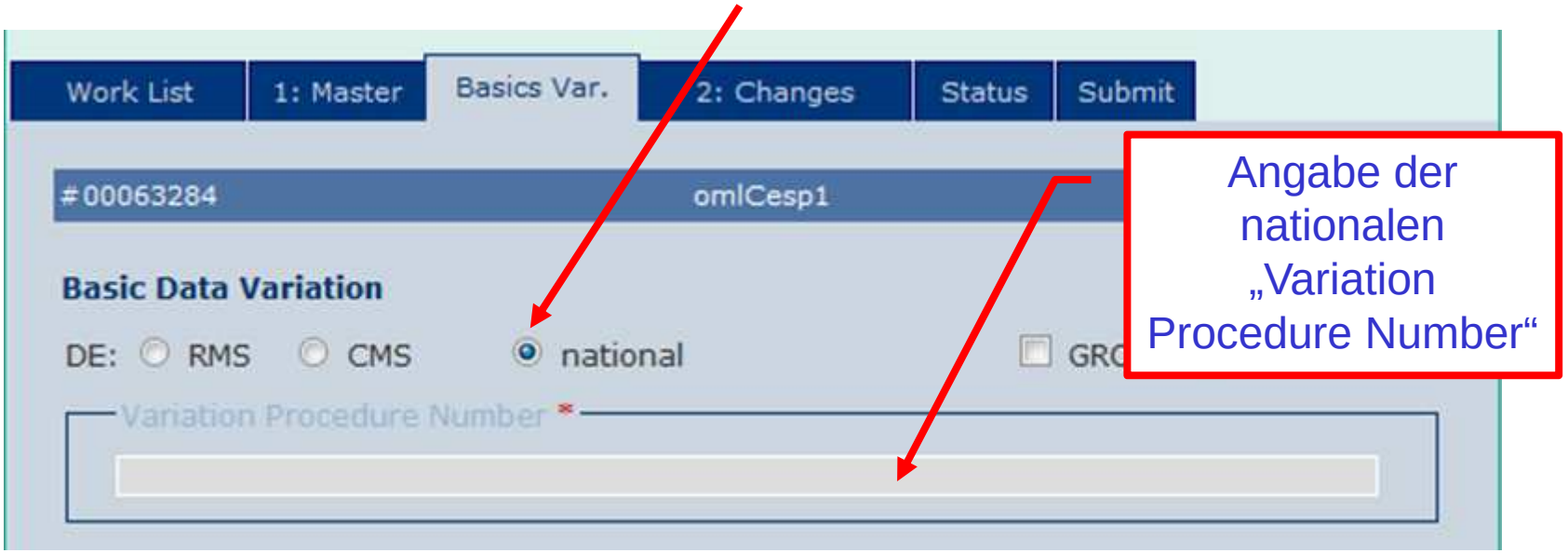
Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Erweiterung der Auswahl um rein nationale Zulassungen



Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Erweiterung der Auswahl um rein nationale Zulassungen



Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Zusammenspiel von PharmNet und CESP
  - Dokument-Upload wird PharmNet.Bund-unabhängig im CESP vorgenommen
  - Anschließend wird die Variation mit Basisinformationen und der CESP-Nummer generiert

Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Zusammenspiel von PharmNet und CESP
  - Upload wird PharmNet.Bund-unabhängig im CESP vorgenommen
  - Anschließend wird die Variations mit Basisinformationen und der CESP-Nummer generiert

Anpassung der PharmNet.Bund-Anwendung „e-Änderungsanzeigen“

- Einreichung ohne CESP-Nutzung
  - Formularupload
  - Optionaler Dokumentupload

Elektronische Einreichung über PharmNet.Bund und CESP

- Geplante Anreize des BfArM zur PharmNet.Bund-Nutzung
  - Verzicht auf eine Papiereinreichung
  - Verzicht auf eine digitale Signatur
  - Gestaffelte Gebührenreduktion
    - 25% für Typ IA-Variations
    - 10% für Typ IB-Variations
    - 5% für Typ II-Variations

Ausgewählte Änderungen der revidierten Classification Guideline

Ausgewählte Änderungen der revidierten Classification Guideline

- Anpassung in Bezug auf Pharmakovigilanz

C.I.8 Introduction of, or changes to, a summary of pharmacovigilance system for medicinal products for human use*	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Introduction of a summary of pharmacovigilance system, changes in QPPV (including contact details) and/or changes in the Pharmacovigilance System Master File (PSMF) location		1, 2	IA_{IN}

Ausgewählte Änderungen der revidierten Classification Guideline

C.I.10 Change in the frequency and/or date of submission of periodic safety update reports (PSUR) for human medicinal products	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1, 2	IA_{IN}

C.I.11 Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the risk management plan	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Implementation of wording agreed by the competent authority	1	1 , 2	IA_{IN}
b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH where significant assessment by the competent authority is required*			II

Ausgewählte Änderungen der revidierten Classification Guideline

C.I.12 Inclusion or deletion of black symbol and explanatory statements for medicinal products in the list of medicinal products that are subject to additional monitoring	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1, 2	IA_{IN}

C.I.3 Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of human medicinal products intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Articles 45 or 46 of Regulation 1901/2006	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Implementation of wording agreed by the competent authority	1	1, 2	IA_{IN}

bisher IB-Variations

Fazit und Ausblick

Fazit und Ausblick

- Umstellung bedeutet große Herausforderung für Industrie und Behörde
- Das BfArM arbeitet intensiv an den organisatorischen und prozess-organisatorischen Maßnahmen für den 04.08.2013
- Das BfArM ist bereit einen großen Schritt auf die Industrie zuzugehen, um die Verfahren innerhalb der gesetzlichen Fristen bearbeiten zu können, z.B.
  - Erweitertes Grouping
  - Rabatt bei PharmNet.Bund-Nutzung
  - Verzicht auf Papiereinreichungen
- Die Umstellung kann gelingen, wenn die Antragsteller diese Angebote annehmen

Fazit und Ausblick

- Nächste Schritte
  - „BfArM im Dialog"-Veranstaltung am 12.07.2013 im Wissenschaftszentrum Bonn
  - Bekanntmachung des BfArM zu den Verfahrensfragen
  - ggf. weitere Erläuterungen auf der Homepage des BfArM

Mit besonderem Dank an

- Dr. Günter Omlor
- Susanne Winterscheid
- Dr. Peter Bachmann

BfArM
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Abkürzungsverzeichnis -1-

AMG = Arzneimittelgesetz
BOB = Bundesoberbehörde (hier: BfArM, PEI, BVL)
CESP = Common European Submission Platform
CMD = Coordination Group for MRP and DCP
CMS = Concerned Member State(s)
CAP = Centralized Procedure
CR = Commission Regulation
DCP = Decentralized Procedure
DDPS = Detailed Description of the Pharmacovigilance System
eAF = electronic application forms
EURD = European Union (EU) reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
INN = International Nonproprietary Name
MA = Marketing Authorisation
MAH = Marketing Authorisation Holder
MRP = Mutual Recognition Procedure

Abkürzungsverzeichnis -2-

NAP = Nationally authorised product (MRP/DCP)
NCA = National Competent Authority
OTC = apothekenpflichtig
PASS = Post Authorization Safety Study
PAES = Post Authorization EfficacyStudy
PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PI = Product Information
PIL = Patient Information Leaflet
PSMF = Pharmacovigilance-System Master File
PSUR = Periodic Safety Update Reports
QPPV = Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
RMP = Risc Management Plan
RMS = Reference Member State
Rx = verschreibungspflichtig
SmPC = Summary of Product Characteristics
TAM = Tierarzneimittel