

Stellungnahme

des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)

zur Initiative der Europäischen Kommission „Arzneimittel – Änderungen von Zulassungen (Überarbeitung des Rahmens für Änderungen der Zulassungen von Arzneimitteln)“

Stand der Stellungnahme: 26. September 2023

Vorbemerkung

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) vertritt die Interessen der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie sowohl auf Bundes- als auch Landesebene gegenüber der Politik, Behörden und Institutionen im Gesundheitswesen. Mit rund 400 Mitgliedsunternehmen ist er der mitgliederstärkste Verband im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich. Die politische Interessenvertretung und die Betreuung der Mitglieder erstrecken sich auf das Gebiet der verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sowie auf Medizinprodukte, wie z.B. Medical Apps und digitale Gesundheitsanwendungen.

Allgemein

In den letzten Jahren hat sich der Ressourcenaufwand für die Aufrechterhaltung von Arzneimittelzulassungen bzw. deren Lifecycle-Management (LCM) deutlich erhöht. Insbesondere in Bezug auf die Einreichung von Änderungen von Zulassungen (Variations) konnte eine Zunahme von 75% im Zeitraum von 2010 bis 2018 beobachtet werden¹. Daher ist das LCM von Arzneimitteln inzwischen zu einem sehr kosten- und ressourcenintensiven Punkt geworden, der nicht zuletzt für kleine Firmen oder Firmen der Generika-Industrie mit einem großen Produktportfolio zu einem signifikanten Faktor bzw. Entscheidungsindikator dafür geworden ist, ob Produkte weiter vermarktet oder (aus wirtschaftlichen Gründen) aufgegeben

¹ https://aesgp.eu/content/uploads/2020/09/ESE_2019_Medicine-for-Europe_AESGP_Variation_WEB.pdf

werden. Dies wiederum hat einen erheblichen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, welche – insbesondere auch vor dem Hintergrund der EU-Arzneimittelstrategie - ein wichtiges Ziel darstellt, um ein zukunftssicheres und krisenfestes EU-Arzneimittelsystem zu schaffen.

Der BAH begrüßt und unterstützt daher die Initiative der EU-Kommission, den aktuellen Rechtsrahmen für Änderungen von Zulassungen für Humanarzneimittel (Variations) zu überarbeiten, um das LCM von Arzneimitteln nach Inverkehrbringen effizienter und flexibler zu gestalten, Ressourcen besser zu nutzen und aktuellen Weiterentwicklungen (sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf technischer Ebene) gerecht zu werden. Die Kommission betont in diesem Zusammenhang selbst die Notwendigkeit und Deutlichkeit der Möglichkeiten, den Prozess der Änderungen der Zulassungen zu rationalisieren und zu vereinfachen, worauf die Industrie bereits in den letzten Jahren hingewiesen hat und dieses Anliegen daher in vollem Ausmaß unterstützt.

Zum Themenkomplex der Überarbeitung des Rechtsrahmens von Variations engagiert sich der BAH bereits auf unterschiedlichen Ebenen, u.a. durch die Teilnahme an Meetings mit der EU-Kommission, der EMA, der CMDh oder den Industrieverbänden. Auch das besondere Engagement des BAH in Bezug auf Variations im Bereich der Phytopharmaka/Homöopathika ist an dieser Stelle hervorzuheben, da hier spezielle Aspekte zu berücksichtigen sind, die im Rahmen einer Verbesserung für Änderungen in diesem Bereich betrachtet werden sollten.

Im Nachfolgenden werden Vorschläge des BAH aufgeführt, die im Kontext der Revision der geltenden Vorschriften über Verfahren zur Änderung von Zulassungen von Humanarzneimitteln berücksichtigt werden sollten, um eine zukunftssichere Rechtsgrundlage zu schaffen.

Grundlegende Aspekte

Für die Überarbeitung der geltenden Vorschriften über Verfahren zur Änderung von Zulassungen von Humanarzneimitteln sieht die Kommission einen mehrstufigen Prozess vor. Im ersten Schritt soll hierbei die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 „über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln“ (Variation Regulation) überarbeitet werden, womit eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der Handhabung von

Änderungen im Rahmen der aktuell geltenden Rechtsvorschriften erreicht werden soll. Im zweiten Schritt soll dann eine umfassende Revision der Rechtsvorschriften erfolgen, was allerdings erst geschehen kann, wenn die aktuelle Arzneimittelgesetzgebung (Verordnung und Richtlinie) entsprechend überarbeitet und in Kraft getreten ist. Nach den aktuellen zeitlichen Planungen kann dies noch mehrere Jahre in Anspruch nehmen.

Vor dem geplanten Prozesshintergrund weist der BAH darauf hin, dass die Revision der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 zwar ein wichtiger, erster Schritt ist, um den derzeit gültigen Rechtsrahmen für Änderungen hinsichtlich Effizienz, Flexibilität und zeitnahe Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt zu verbessern, dass allerdings in einem konsekutiven Schritt auch die *„Ausführliche Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen (2013/C 223/01)“* (Classification Guideline) geändert werden muss. Insbesondere hier besteht dringender Bedarf einer detaillierten Überarbeitung der Klassifizierung von Variations sowie der Aufnahme neuer Änderungsaspekte. Dieser Prozess sollte aus Sicht des BAH unmittelbar nach oder sogar parallel zur Überarbeitung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 erfolgen. Der BAH plädiert in diesem Zusammenhang dafür, dass die Kommission dazu Expertengruppen konsultiert und insbesondere die Industrie, die tagtäglich mit entsprechenden Änderungen zu tun hat, in diesen Prozess involviert, um so dem Ziel, ein effizienteres LCM zu erreichen und Verwaltungsaufwände zu verringern bzw. Ressourcen besser zu nutzen, gerecht zu werden.

Im Rahmen der Überarbeitung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 plant die Kommission unter anderem auch die Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 auf neue Bestimmungen der Verordnung über Medizinprodukte und der Verordnung über In-vitro-Diagnostika (Verordnung (EU) 2017/745 und Verordnung (EU) 2017/746) zu überprüfen und anzupassen, was von Seiten des BAH voll unterstützt wird. Weiterhin soll im Zuge der Überarbeitung auch die Bezugnahme auf Tierarzneimittel im gesamten Rechtsrahmen der Variations (z.B. auch in der Classification Guideline) überprüft und korrigiert werden, da mit der Verordnung (EU) 2019/6 ein neuer

Rechtsrahmen für Tierarzneimittel festgelegt wurde, welcher ebenfalls Regelungen zu Änderungen für Tierarzneimittel enthält. Auch dies ist ein nötiger Schritt, der seitens BAH volle Unterstützung findet.

Einstufung von Variations

In Bezugnahme auf den aktuellen Rechtsrahmen und unter Berücksichtigung der Regelungen im Bereich der veterinärmedizinischen Arzneimittel spricht sich der BAH prinzipiell dafür aus, dass das aktuelle risikobasierte Klassifizierungssystem der Variations in die Kategorien Typ IA, IB und II - entsprechend ihrer Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels - beibehalten wird:

Typ IA	geringfügige Änderung, die gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat
Typ IB	geringfügige Änderung, bei der es sich weder um eine geringfügige Änderung des Typs IA noch um eine größere Änderung des Typs II oder um eine Erweiterung handelt;
Typ II	größere Änderung, bei der es sich nicht um eine Erweiterung handelt und die umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben kann

Im Kontext der Einstufung bzw. (Re)-Klassifizierung von Variations, die eine Überarbeitung der Classification Guideline betreffen, verweisen wir auf den unten aufgeführten Annex des BAH mit entsprechenden Vorschlägen, die bei einer Überarbeitung der Classification Guideline berücksichtigt werden sollten (s. Seite 14). Die im Annex aufgeführten Vorschläge sollen an dieser Stelle lediglich als einzelne Beispiele gelten, die die Notwendigkeit einer detaillierten Überprüfung der Classification Guideline verdeutlichen sollen und daher nicht als abschließender Vorschlag im Kontext der Überarbeitung dieser Guideline zu betrachten sind.

Neben der Einstufung von Variations und der detaillierten Überprüfung dieser, ist auch die aktuelle Definition bzw. die Umsetzung von Typ IA Variations ein Thema, was insbesondere vor dem Hintergrund sicherheitsrelevanter Textänderungen, die von Behörden vorgegeben werden und über eine Typ IA Variation implementiert werden sollen (Bsp. Textänderungen nach PSUSA-Verfahren), diskutiert und geklärt werden sollte.

Entsprechend den Empfehlungen der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentrale Verfahren, human (CMDh) bzw. nationaler Zulassungsbehörden werden Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (SmPC), der Gebrauchsinformation sowie der Kennzeichnung (zusammenfassend als informierende Texte bezeichnet) im Nachgang zur Zustimmung zu Empfehlungen des Pharmakovigilanz-Risikobewertungs-Komitees der EMA (PRAC) als Typ IA Variations eingereicht, sofern der im Verfahren diskutierte Text vom Antragsteller 1:1 übernommen wird.

In diesen Fällen wird das Verfahren einer Typ IA-Variation deshalb empfohlen, weil hier keine inhaltliche Prüfung mehr erfolgen muss. Dennoch handelt es sich bei Textänderungen nach PRAC-Beurteilungen zweifelsohne um Änderungen, die eine Auswirkung auf Sicherheit und /oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben – insofern weichen sie von der eigentlichen Definition von Typ IA Änderungen ab.

Diese Einstufung und Vorgehensweise wird seitens des BAH grundsätzlich befürwortet und unterstützt. Dennoch sehen wir die Notwendigkeit, dass diese – von einer klassischen Typ IA CMC-Änderung oder eine rein administrativen Änderung unterschiedlichen – Variations als solche von allen an der Prüfung und Überwachung von zugelassenen Arzneimitteln Beteiligten erkannt werden und der Unterschied berücksichtigt wird. Dies insbesondere, weil der Zulassungsinhaber bei solchen Änderungen die Umsetzung – anders als z.B. bei formalen oder bei CMC-Änderungen – aufgrund variabler Zeitlinien im PRAC-Verfahren nicht gleichermaßen im Vorfeld planen kann.

Die Umsetzung von Änderungen der informierenden Texte bedarf aufgrund der Komplexität und Vielschrittigkeit des Prozesses generell einer gewissen Vorlaufzeit. Jedoch sind bei dieser Art Variation, anders als bei rein firmenintern bedingten, die Einreichfristen von CMDh bzw. nationalen Zulassungsbehörden fest vorgegeben. Die CMDh hat die Unterschiedlichkeit dieser Änderungen bereits erkannt und definiert für diese Änderungen vom Typ IA den Begriff „Implementierung“ wie folgt: *„For product information, it is when the Company internally approves the revised product information.“* Solche Änderungen sollen zudem „normalerweise“

mit der nächsten Produktion umgesetzt werden. Jedoch ist auch dies bei häufigen Textänderungen bzw. zu geringer Vorlaufzeit bis zur nächsten Produktion nicht immer möglich.

Daher schlagen wir vor, dass zwischen Antragsteller und Behörde ein angemessener Zeitrahmen für die Umsetzung in den gedruckten Materialien unter Berücksichtigung der Kritikalität der Änderung vereinbart wird, es sei denn, eine solche Vereinbarung existiert bereits, z.B. in Form nationaler Empfehlungen zur Umsetzung von Änderungen der informierenden Texte. Einige EU-Behörden haben diesen Sachverhalt bereits erkannt und entsprechende nationale Empfehlungen veröffentlicht.

Um den oben erläuterten Sachverhalt angemessen abzubilden, schlagen wir daher vor, die Definition von Typ IA Änderungen zu ergänzen und zugleich durch eine Ergänzung von Artikel 24 die rechtssichere Basis für national definierte Umsetzungszeiträume zu schaffen.

Ausweitung des risikobasierten Ansatzes für die Kategorisierung von Änderungen

Im Rahmen der Initiative schlägt die Kommission vor, den risikobasierten Ansatz für die Kategorisierung von Änderungen auf bestimmte biologische Arzneimittel auszuweiten und insbesondere die Vorschriften für diese und Änderungen von Wirkstoffen zu aktualisieren.

Der grundsätzliche risikobasierte Ansatz für die Kategorisierung von Änderungen ist bereits in der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 gesetzlich verankert worden, wobei eine Einstufung der Variation gemäß ihrer Auswirkungen bzw. Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels erfolgt (s. oben). Dementsprechend werden die Änderungen gemäß ihres „Risikoprofils“ in Bezug auf die genannten Aspekte eingestuft.

Der Vorschlag der Ausweitung des risikobasierten Ansatzes für die Kategorisierung von Variations wird auch durch die guten Erfahrungen, die im Rahmen der Covid 19-Pandemie mit den erlaubten regulatorischen Flexibilitäten in Bezug auf Arzneimittel zur Behandlung von Covid-19² gemacht worden sind, unterstützt. In dieser Zeit hat sich eindrücklich gezeigt, dass

² https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/guidance_regulatory_covid19_en_0.pdf

eine Ausweitung des risikobasierten Ansatzes absolut sinnvoll gewesen ist und daher auch in Zukunft genutzt werden sollte. Im Zusammenhang mit den regulatorischen Flexibilitäten während der Pandemie war es beispielsweise möglich, nötige Qualitätsänderungen mittels eines risikobasierten Ansatzes bei der Behörde einzureichen und so schnell und flexibel auf die seinerzeit außergewöhnlichen Marktanforderungen reagieren zu können. Dieser Ansatz hat sich in der EU derartig gut bewährt, dass die Industrie hier eine greifbare und reale Chance sieht, das Regulierungssystem für Arzneimittel in Bezug auf die Überarbeitung des Variation-frameworks - basierend auf den erwähnten Erfahrungen - nachhaltig und zukunftsorientiert zu verbessern. Ein wissenschaftlich-risikobasierter Ansatz sollte jedoch hierbei nicht nur auf (gut charakterisierte) biologische Arzneimittel ausgeweitet werden, sondern für jegliche Arzneimittel, die gut untersucht sind, gelten, so dass alle Produkttypen von diesem Ansatz profitieren können. Der BAH versteht und interpretiert das Konzept des risikobasierten Ansatzes für die Kategorisierung von Variations in diesem Zusammenhang auch dahingehend, dass die Beschaffenheit und Komplexität eines Arzneimittels nicht allein maßgeblich für die Klassifizierung einer Änderung sein sollte. Vielmehr sollte hier eine individuelle und wissenschaftlich fundierte Betrachtung der jeweiligen Änderung erfolgen, um eine korrekte Einstufung zu gewährleisten, die einen unnötigen Arbeits- und Prüfaufwand sowohl für die Industrie als auch für die Behörden verhindert. Für biologische/immunologische bzw. pflanzliche Arzneimittel wird beispielsweise eine Änderung im Herstellungsprozess für das Fertigarzneimittel (Classification Guideline, Kapitel B.II.b.3 a bzw. c)) als Änderung des Typs II bzw. Typ IB (by default) eingestuft. Für chemisch definierte Arzneimittel ist diese Änderung als Typ IA Variation vorgesehen. Das Beispiel zeigt recht deutlich die unterschiedliche Herangehensweise und Differenzierung der Klassifizierung aufgrund der Spezifität des Arzneimittels. In Bezug auf die biologischen Arzneimittel sieht die Kommission hier bereits einen entsprechenden Verbesserungsbedarf, was der BAH vollumfassend unterstützt. Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sollte daher, wie auch die Classification Guideline in einem konsekutiven Schritt, entsprechend überarbeitet werden. Wie bereits erwähnt, sollten jedoch auch weitere Arzneimittel für eine Ausweitung des risikobasierten Ansatzes berücksichtigt werden. Betrachtet man den Bereich der pflanzlichen und homöopathischen Arzneimittel, die auch im obigen Beispiel bereits genannt wurden, so besteht auch hier dringender Verbesserungsbedarf, da eine Vielzahl der Variations für Arzneimittel aus diesem Bereich aktuell inadäquat eingestuft sind. Einige Beispiele (inklusive der

Verbesserungsvorschläge), die die Problematik in diesem Bereich anschaulich darstellen, finden sich in den Publikationen von Andersen *et al.*³ und Larrucea *et al.*⁴. Es zeigt sich hier sehr deutlich, dass die Ausweitung eines wissenschaftlich-risikobasierten Ansatzes für die Einstufung von Änderungen ebenfalls sinnvoll ist. Zudem sollte grundsätzlich berücksichtigt werden, dass entsprechende Änderungen *per se* keinen unterschiedlichen Einfluss in Bezug auf die Qualität, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des jeweiligen Produktes haben sollten, unabhängig davon, ob es sich um biologische, pflanzliche/homöopathische oder chemische Arzneimittel handelt.

Der BAH plädiert zusammenfassend dafür, dass der risikobasierte Ansatz für die Kategorisierung von Änderungen auf alle (gut charakterisierten) Arzneimittel ausgeweitet werden sollte. Die Einstufung von Änderungen sollte grundsätzlich mit „Augenmaß“ vorgenommen und es sollte geprüft werden, ob die Änderungen in ihrer aktuellen Klassifizierung tatsächlich einen entsprechenden Einfluss (beispielsweise auf die Qualität) auf das jeweilige Arzneimittel haben, oder ob in diesen Fällen eine Neueinstufung erfolgen sollte, die den tatsächlichen Auswirkungen auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Produktes entsprechen. Ein pragmatisches und wissenschaftlich-fundiertes Vorgehen bei der Klassifizierung von Änderungen stellt daher eine Vereinfachung des Änderungssystems dar. Wir weisen in diesem Kontext nochmals explizit auf die Veröffentlichungen von Andersen *et al.*⁵ und Larrucea *et al.*⁶ hin, an denen der BAH mitgewirkt hat und in denen detaillierte Vorschläge für die Verbesserung und Re-Klassifizierung von Änderungen für Herbals im Rahmen der Classification Guideline gemacht werden, die im Rahmen der Überarbeitung dieser unbedingt Berücksichtigung finden sollten.

Im Zusammenhang mit der Ausweitung des risikobasierten Ansatzes möchte der BAH auch auf die ICH Q12 Prinzipien hinweisen, die – soweit im aktuellen Rechtsrahmen möglich – ebenfalls entsprechende Berücksichtigung finden sollten.

³ Andersen et al.; Pharm.Ind.77, Nr. 11, 1593-1602 (2015)

⁴ Larrucea et al., Pharm.Ind.83, Nr. 8, 1013-1021 (2021)

⁵ Andersen et al.; Pharm.Ind.77, Nr. 11, 1593-1602 (2015)

⁶ Larrucea et al., Pharm.Ind.83, Nr. 8, 1013-1021 (2021)

Vereinfachung von Änderungen (Anforderungen an Groupings, Worksharing-Verfahren)

Die Vereinfachung der Verfahren für die Einreichung einzelner Variations bzw. von zusammengefassten Änderungen (Groupings) und die Simplifizierung des Verfahrens der Arbeitsteilung (Worksharing) sind weitere, genannte Ziele dieser Initiative. Die Simplifizierung der Prozesse und die Beseitigung unnötiger administrativer Komplexität sollte hierbei durch eine gezielte Überprüfung des Änderungssystems erreicht werden, wobei auch die Überprüfung der Empfehlungen zu *unvorhergesehenen Änderungen* gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 beabsichtigt ist.

Das „Grouping“ ist aus Sicht der Industrie im Moment sehr strikt geregelt. Dadurch sind viele Änderungen nur in mehreren einzelnen Anzeigen abzarbeiten. Dies bedeutet, dass Elemente wie der cover letter, das eAF und die Einreichung selbst wiederholt erstellt und durchgeführt werden müssen, was zu einem deutlichen Mehrfachaufwand führt. Zudem kann es durch die notwendige Aufteilung bestimmter Änderungsaspekte, die Teil einer Gesamtänderung sind, dazu kommen, dass Teilaspekte bereits genehmigt sind, aber (noch) nicht umgesetzt werden können, da andere Teilaspekte wiederum noch fehlen.

Eine spürbare Verbesserung und Erleichterung wäre hierbei auch die Möglichkeit, Qualitätsänderungen in einem Grouping zusammenzufassen und entsprechend gemeinsam umzusetzen. Im Rahmen der Verbesserung und Erleichterung von Groupings schlägt der BAH daher folgende Anpassungen des Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 vor, in denen das Zusammenfassen von Änderungen erlaubt ist:

- Bei Änderungen, die Modul 3 betreffen (andernfalls bei allen Änderungen, die Abschnitt 3.2.P.5 des Dossiers bzw. 3.2.P.3 betreffen)
- Bei allen Änderungen, die vor dem Hintergrund einer Aktualisierung des firmeneigenen Company Core Data Sheets (CCDS) angezeigt werden (um sicherzustellen, dass weltweit immer die gleichen aktuellen Informationen für ein Produkt bereitgestellt werden)

Das Verfahren zur Arbeitsteilung (Worksharing) gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 bietet die Möglichkeit, diverse gleichlautende Änderungen für unterschiedliche Zulassungen ein und desselben Zulassungsinhabers parallel einzureichen, wobei eine Typ IB

oder Typ II Änderung Voraussetzung für die Anwendbarkeit des Worksharing Verfahrens sind. Aus Sicht der Industrie gibt es auch hier Verbesserungsbedarf.

In diesem Zusammenhang wird zum einen vorgeschlagen, dass das Worksharing auch auf Typ IA Änderungen (für nationale Zulassungen (NAP) sowie Zulassungen aus MR- und DC-Verfahren (MRP/DCP)) ausgeweitet werden kann. Daher sollte die Formulierung in Artikel 20 entsprechend abgeändert werden. Aktuell ist für Typ IA Änderungen nur ein „Supergrouping“ zulässig, was dem Prinzip eines Worksharings ähnelt. Allerdings können hierbei wiederum nur MRP/DCP Zulassungen berücksichtigt werden, aber keine NAPs; hingegen umfasst das Worksharing Verfahren an sich alle Zulassungsarten.

Ein weiterer Vorschlag zur Verbesserung des Worksharings wäre die Eröffnung der Möglichkeit, das Verfahren auch für mehrere Zulassungen mit unterschiedlichem Zulassungsstatus zu nutzen. Es kommt häufiger vor, dass sich Abschnitte des Dossiers der Fertigarzneimittel aus historischen Gründen unterscheiden und damit nicht gänzlich harmonisiert sind. Demzufolge können die einzureichenden Unterlagen und Änderungen nicht immer ganz identisch sein, was ein Worksharing laut aktueller Vorgaben ausschließt, da derzeit der Ist-Zustand des Dossiers bei der Einstufung zu berücksichtigen ist. In den genannten Fällen wird vorgeschlagen, die Voraussetzungen des Worksharings analog zur Beschreibung in der Classification Guideline „aufzuweichen“, so dass es in diesen Fällen auch möglich ist, produktspezifische Änderungen (in begrenztem Umfang) im Rahmen des Worksharings einzureichen. Ziel ist es, dass der Fokus auf den Soll-Zustand des Dossiers anstelle des Ist-Zustandes gelegt wird, da der Zulassungsstatus in Zukunft identisch wäre. Der BAH spricht sich daher dafür aus, auch derartige Fälle für ein Worksharing zu öffnen.

Artikel 5-Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen

In Bezugnahme auf die Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 weist der BAH darauf hin, dass die Frist für die Behörden zur Abgabe einer Empfehlung aktuell 45 Tage plus ggf. zusätzliche 25 Tage dauern kann. Diese Frist ist aus Sicht der Industrie zu lang. Ein beschleunigtes Verfahren sollte entsprechend eingeführt werden. Zudem sollten die Artikel 5-Empfehlungen sukzessive in die Classification Guideline aufgenommen und diese in regelmäßigen Zeitintervallen aktualisiert werden. In diesem Zusammenhang könnte darüber nachgedacht werden, die Zuständigkeit der EU-Kommission für die Classification Guideline an die regulatorischen Behörden (EMA,

CMDh etc.) zu übertragen, um flexibler auf Änderungen reagieren und diese schnell in die entsprechende Guideline einarbeiten zu können. Diesbezüglich wäre eine Änderung des Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 nötig.

Digitalisierung

Mit Hinblick auf die effizientere Gestaltung von Variations im Rahmen des LCM von Arzneimitteln erwähnt die EU-Kommission im politischen Kontext der Initiative, dass auch das Thema Digitalisierung in der aktuellen Revision des Rechtsrahmens zu Variations berücksichtigt werden soll. Der BAH begrüßt diese Bestrebungen, da digitale Lösungen eine optimale Möglichkeit bieten, Änderungen schnell und unbürokratisch über existierende Datenbanken zu melden, so dass alle EU-Behörden über diese Art der zentralen Schnittstelle zeitgleich über entsprechende Änderungen informiert werden können, ohne dass separate Variations eingereicht werden müssen. Dies führt zu einer deutlichen Entbürokratisierung, Vereinfachung von Verfahren und Steigerung der Effizienz bei der Prozessierung von Variations im gesamten EU-Netzwerk. Insbesondere die guten Erfahrungen der letzten Jahre, beispielsweise mit Blick auf Änderungen im Bereich der Pharmakovigilanz, zeigen, dass eine Entbürokratisierung und Vereinfachung des Variation-Systems - basierend auf bestehenden IT-Tools - möglich und sinnvoll ist. Mit der Überarbeitung des Variation-Regelwerks in Bezug auf die Pharmakovigilanz ist es seit 2016 beispielsweise möglich, sowohl Änderungen der Qualified Person responsible of Pharmacovigilance (QPPV) einschließlich der zugehörigen Kontaktinformationen (Telefon- und Telefaxnummern, Postanschrift und E-Mail-Adresse) sowie Änderungen des Standorts des Pharmacovigilance System Master File (PSMF) (Straße, Ort, Postleitzahl, Land) allein über die Datenbank nach Artikel 57 anzupassen, ohne, dass eine weitere Einreichung von Variations nötig ist (s. Classification Guideline (2013/C 223/01) Kapitel C.I.8.a)).

Der BAH plädiert daher dafür, diese Mechanismen der unkomplizierten Änderung von Zulassungen auch auf andere geringfügige Änderungen des Typs IA/IA_(IN) auszuweiten. Eignen würden sich in diesem Kontext z.B. Variations zur Anzeige von aktualisierten Certificates of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEPs). Das CEP eines Wirkstoffs bestätigt, dass dessen Qualität der der entsprechenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs entspricht. Der Halter des CEPs, der Wirkstoffhersteller, beantragt dieses beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, der EDQM. Das EDQM

stellt nicht nur CEPs aus, sondern bewertet auch Updates und genehmigt diese. Darüber hinaus wäre auch die Adressänderung von Zulassungsinhabern, die derselben *legal entity* angehören, ein gutes Beispiel, eine entsprechende Aktualisierung in Zukunft nur noch über die Datenbank vorzunehmen, ohne eine separate Variation einreichen zu müssen.

Eine Ausweitung des o.g. Mechanismus auf weitere geringfügige Variations setzt die Überprüfung der Bereitschaft entsprechender Datenbanken (xEVMPD, PMS, OMS) für diese Vorgehensweisen bzw. entsprechende Funktionalitäten voraus. Zudem sollte gewährleistet werden, dass vor „Scharfstellung“ der Datenbanken User Tests durchgeführt werden, die ein reibungsloses Funktionieren der entsprechenden Datenbanken und der notwendigen Schnittstellen zur Anbindung externer Tools bei den Zulassungsinhabern garantieren.

Schlussbemerkung

Der BAH tritt für die Revision des aktuellen Rechtsrahmens für Änderungen von Zulassungen für *Human- und Tierarzneimittel* (Variations) ein, um die Effizienz des Änderungssystems sowohl für pharmazeutische Unternehmer als auch für Behörden zu verbessern, indem die Anforderungen und Verfahren vereinfacht und rationalisiert werden. Diesbezüglich werden unterschiedliche Bereiche im Rahmen der Stellungnahme thematisiert, die berücksichtigt werden sollten. Neben der Gesamtbetrachtung und Notwendigkeit einer Überarbeitung des Rechtsrahmens für Variations (inkl. der entsprechenden Guidelines), ist auch die (Re)-Klassifizierung von Variations, unter anderem über einen risikobasierten Ansatz, ein wichtiger Punkt im Rahmen der Überarbeitung, der *en detail* mit der Industrie diskutiert werden sollte, um ein noch zukunftsfähigeres, praktikableres System zur Änderung von Zulassungen zu schaffen. Dies gilt insbesondere auch für den Bereich der biologischen Arzneimittel oder der Herbals, bei denen eine individuelle Betrachtung etwaiger Änderungen erforderlich ist, um den Arbeitsaufwand (ohne Einbußen in der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit) zu reduzieren und ein adäquates Assessment vorzunehmen. Die Definitionen einzelner Aspekte der Variation Regulation sollte zudem aktualisiert werden, um aktuelle Anforderungen/ Vorgehensweisen rechtlich abzusichern. Die Vereinfachung von Verfahren, wie z.B. dem Grouping oder dem Worksharing, wird begrüßt und unterstützt. Dies kann zusätzlich über die Nutzung digitaler Möglichkeiten erreicht werden, die sich bereits in den vergangenen Jahren bewährt haben. Hier sind die entsprechenden IT-Tools auf ihre Funktionalität zu prüfen.

Summa summarum befürwortet der BAH im Namen der Industrie die aktuellen Pläne der Kommission zur Revision des Variation-Systems. Die Industrie möchte ausdrücklich darauf hinweisen, dass eine umfassende Involvierung der Stakeholder von großem Nutzen ist, um das Ziel, ein effizienteres LCM zu erreichen und Verwaltungsaufwände zu verringern bzw. Ressourcen besser zu nutzen, erfolgreich mit Hilfe aller Beteiligten erreicht und umgesetzt werden kann. Der BAH steht daher jederzeit für Gespräche zur Revision des Variation-Systems bereit.

Annex

Vorbemerkung

Neben der Überarbeitung der Variation-Regulation (Verordnung (EG) Nr. 1234/2008) ist aus Sicht des BAH auch eine Überarbeitung der sogenannten Classification Guideline notwendig. Nachfolgend listed der BAH exemplarisch ein paar Beispiele.

Die aufgelisteten Vorschläge sollen an dieser Stelle lediglich exemplarisch gelten, um die Notwendigkeit einer detaillierten Überprüfung der Classification Guideline zu verdeutlichen. Die Auflistung soll daher nicht als abschließender Vorschlag im Kontext der Überarbeitung dieser Guideline betrachtet werden.

Grundsätzlich sollten bei einer Überarbeitung der Classification Guideline auch die entsprechenden Empfehlungen gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 oder weitere, nationale Einstufungsempfehlungen in diese eingepflegt werden. Zudem sollte auch der Einführungstext der Classification Guideline inklusive der Anleitungen zu den Verfahren etc. - in Analogie zu den Änderungen der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 - angepasst werden.

1. Änderungen der Qualität

In Bezug auf Abschnitt B der Classification Guideline werden folgende Änderungen zur Klassifizierung sowohl in Bezug auf Wirkstoffe als auch in Bezug auf Fertigprodukte vorgeschlagen.

a. Wirkstoff

In der nachfolgend genannten Variation-Kategorie B.I.a.1.b geht es um das Hinzufügen eines Herstellers mit Active Substance Master File (ASMF) und die entsprechende Klassifizierung unter bestimmten Bedingungen. Das ASMF ist ein wichtiges Dokument, mittels dessen die pharmazeutische Produktion und Qualität von Arzneistoffen beschrieben und festgehalten wird. Aus dem ASMF können die Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung die entsprechenden Wirkstoff-Informationen abrufen.

B.I.a.1.b

- Hinzufügen eines Herstellers mit ASMF – Einstufung weiterhin als Typ II Variation, es sei denn, das ASMF wurde bereits in einem anderen Verfahren in der EU geprüft und zugelassen (für jeglichen MAH, nicht nur bezogen auf den einreichenden MAH). In diesem Fall sollte kein erneutes Assessment nötig sein, so dass die Einreichung als Typ IA Variation in Frage käme. Dieser Ansatz sollte auf alle Änderungen des ASMF ausgeweitet werden. Auf Behördenseite würde hierdurch zusätzlicher Prüfaufwand entfallen.

In Fällen, in denen mehrere Änderungen am ASMF vorgenommen werden, wäre es von Vorteil, wenn diese als eine einzige (komplexe) Typ II Variation eingereicht werden könnten.

b. Fertigprodukt

In Bezugnahme auf Regelungen zum Fertigprodukt schlägt der BAH unter anderem vor, dass der Classification Guideline eine neue Variation-Kategorie hinzugefügt wird, die die Aktualisierung von Bezügen zu etwaigen Richtlinien abdeckt. Im Nachfolgenden wird ein entsprechendes Beispiel zur Verdeutlichung genannt:

- Zum Beispiel die Einführung einer Variation zur Aktualisierung des Verweises auf aktuelle Richtlinien (z.B. für Farbstoffe (derzeit RL 231/2012)) als *single variation* anstelle der Einreichung mehrerer Änderungen für alle Änderungen von Spezifikationsparametern; dieser Vorschlag könnte für alle Variations im Falle notwendiger Änderungen aufgrund von Aktualisierungen/ Bezugsänderungen von Richtlinien gelten.

Eine weitere Änderung wird zur Kategorie B.II.d.) vorgeschlagen, bei der es um die Kontrolle des Fertigproduktes bzw. um die Änderungen des Prüfverfahrens (B.II.d.2.a) geht, wenn dies geringfügig von der ursprünglich genehmigten Methode abweicht.

B.II.d.2.a

- Für Bedingung 1 soll der Wortlaut wie folgt präzisiert werden (**rot** = vorgeschlagene Seite **15** von **17**)

Änderung)

- *Appropriate validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines and show that the updated test procedure is at least equivalent to the former test procedure, when a minor change (e.g in concentrations of solutions or of the chromatographic system) is proposed.*
 - Begründung: Wenn einer Methodenbeschreibung nur zusätzliche Informationen hinzugefügt werden (z. B. Lagerung der Lösung unter Lichtschutz, Einbeziehung verschiedener Verdünnungsschritte, um schließlich gleiche Lösungskonzentrationen zu erreichen), hat dies keine Auswirkungen auf die genehmigte Validierung der Methode. Dem BAH wurde berichtet, dass die IA-Variation in mehreren Fällen zu einer IB- Variation hochgestuft wurde, da Bedingung 1 als nicht erfüllt angesehen wurde.

c. CEP/TSE/Monografien

- Implementierung einer Definition des Durchführungsdatums für eine Typ IA Änderung zum CEP. Einige Behörden definieren die Umsetzung des CEPs gemäß dem entsprechenden Ausstellungsdatum der EDQM und nicht entsprechend dem Implementierungsdatum durch den Hersteller, so dass entsprechende Klärung gewünscht ist.

2. Pflanzliche/ homöopathische Arzneimittel

Wie bereits in der Stellungnahme erwähnt, bedarf insbesondere der Bereich der pflanzlichen/ homöopathischen Arzneimittel in Bezug auf die Classification Guideline einer intensiven Überarbeitung. Im Folgenden werden nur einige Beispiele aufgeführt, die entsprechend bei der Revision berücksichtigt werden sollten. Grundsätzlich möchten wir auch auf die Vorschläge aus den auch in der Stellungnahme zitierten Papern (Andersen *et al.*⁷ und Larrucea *et al.*⁸) hinweisen.

⁷ Andersen et al.; Pharm.Ind.77, Nr. 11, 1593-1602 (2015)

⁸ Larrucea et al., Pharm.Ind.83, Nr. 8, 1013-1021 (2021)

Kategorie B.I.a.2 bezieht sich auf geringfügige Änderungen im Herstellungsverfahren des Wirkstoffs. Nachfolgend wird ein Verbesserungsvorschlag diesbezüglich genannt:

B.I.a.2

- Bei pflanzlichen Arzneimitteln sollte eine Änderung der geographischen Herkunft nicht immer automatisch als Typ II eingeordnet werden müssen, da z.B. eine Änderung innerhalb des selben Landes oder Kontinents (und innerhalb einer Klimazone) anders zu bewerten ist als Änderungen zwischen verschiedenen Klimazonen.

HMPC Monographien

Bezüglich der Anpassung an HMPC Monographien wird die Einführung einer neuen Änderungskategorie vorgeschlagen:

- Möglichkeit der Anpassung an (aktuelle) HMPC Monographien mit einer *single variation* zur Übernahme von Indikationen, Dosierung etc., um den Arbeitsaufwand bei Einreichung separater Variations i.S. der Entbürokratisierung sowohl auf Behörden- als auch auf Industrieseite zu reduzieren.