

Stellungnahme

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

zur Initiative der Europäischen Kommission „Arzneimittel – Änderungen von Zulassungen (Überprüfung der EU-Vorschriften)“ – Entwurf einer delegierten Verordnung

Stand der Stellungnahme: 28. Februar 2024

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

Der BAH begrüßt und unterstützt die Initiative der EU-Kommission, den aktuellen Rechtsrahmen für Änderungen von Zulassungen für Humanarzneimittel (Variations) in einem zweistufigen Prozess zu überarbeiten, um das Lifecycle-Management von zugelassenen Arzneimitteln effizienter und flexibler zu gestalten, Ressourcen besser zu nutzen und aktuellen Weiterentwicklungen (sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf technischer Ebene) gerecht zu werden.

Berlin

Friedrichstraße 134
D-10117 Berlin

Bonn

Udierstraße 71 – 73
D-53173 Bonn

E-Mail: bah@bah-bonn.de

Den nun im ersten Schritt vorgelegten Entwurf einer delegierten Verordnung zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 (Variation-Verordnung) unterstützt der BAH in mehreren Punkten. Dennoch sehen wir weiteren Raum für Optimierungen, um dem ursprünglichen Ziel, den Variation-Prozess zu vereinfachen, noch besser gerecht zu werden.

Im Nachfolgenden wird der vorgelegte Verordnungsentwurf in Bezug auf die aus Sicht des BAH relevantesten Änderungen diskutiert und vor dem Hintergrund der gemachten Vorschläge analysiert. Ziel soll es sein, weitere mögliche Optimierungen in den Verordnungsentwurf aufzunehmen, um den Verwaltungsaufwand für Zulassungsinhaber und Behörden weiter zu senken und Ressourcen freizusetzen, welche wiederum für andere Änderungen oder Aufgaben genutzt werden können.

Kapitel I - Allgemeine Bestimmungen

Artikel 1 - Gegenstand und Geltungsbereich

Im politischen Kontext der [Initiative zur Änderung der Variation-Verordnung](#) erwähnt die EU-Kommission die Absicht, neue Technologien und Digitalisierungskonzepte im Rahmen eines vereinfachten und gestrafften Variation-Systems nutzen zu wollen und die Digitalisierung zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund und wohlwissend der Tatsache, dass die technischen Plattformen (z.B. Product Management Service (PMS)) noch nicht voll funktionsfähig sind, schlägt der BAH vor, in Artikel 1 präventiv einen neuen Abschnitt aufzunehmen, in dem es um Änderungen geht, die langfristig in PMS oder anderen Systemen abgebildet werden können. Als Beispiele zu nennen sind Variations zur Anzeige von aktualisierten Certificates of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEPs) oder Adressänderung von Zulassungsinhabern. Diese Änderungen könnten langfristig analog den Änderungen in Bezug auf die QPPV oder das PSMF, die ebenfalls nur noch via XEVMPD angezeigt werden, rein über die Abbildung in Systemen erfolgen. Dieses unkomplizierte Vorgehen würde zum einen zu einer deutlichen Simplifizierung des Systems führen und zum anderen dazu beitragen, mittels der genannten Möglichkeiten Ressourcen für formale Prozesse zu sparen und für andere, prüfungsintensivere Änderungen zu nutzen.

Der BAH schlägt daher vor, folgenden **neuen Abschnitt 5 in Artikel 1** der Variation-Verordnung **aufzunehmen**:

5. Once the PMS database is fully functional, this Regulation shall not apply to any minor Type IA / Type IA_{IN} changes concerning data which can be updated in the PMS database. Then the respective minor change shall be updated through the PMS database only.

Auch wenn die PMS-Datenbank aktuell noch nicht voll funktional ist und dieser Prozess derzeit noch nicht umsetzbar ist, plädieren wir dafür, schon jetzt die gesetzlichen Grundlagen dafür zu schaffen, um eine nochmalige Änderung der Verordnung zu einem späteren Zeitpunkt obsolet zu machen.

Artikel 2 – Begriffsbestimmungen bzw. Artikel 24 – Durchführung von Änderungen

Die Begriffsbestimmungen in Abschnitt 1 wurden gestrichen, wobei nun auf Artikel 1 der Richtlinie 2001/83/EG verwiesen wird. Diese Änderung ist aus Sicht des BAH zu unterstützen, da in der genannten Richtlinie die entsprechenden Begriffsbestimmungen analog erklärt werden, was zu einer Kürzung und Simplifizierung der Variation-Verordnung beiträgt.

Zudem begrüßt der BAH, dass das aktuelle risikobasierte Klassifizierungssystem der Variations im Humanarzneimittelbereich (Kategorien Typ IA_(IN), IB und II) beibehalten wird. Die Definitionen der einzelnen Variation-Typen (Artikel 2, Abschnitt 2) werden ebenfalls unverändert beibehalten. In diesem Zusammenhang möchten wir nochmals auf unseren **Vorschlag** hinsichtlich **einer Ergänzung der aktuellen Definition von Typ IA Variations** hinweisen, welcher der Tatsache Rechnung trägt, dass eine **Einreichung als Typ IA Variation behördlicherseits empfohlen werden kann, wenn** es zwar keiner inhaltlichen Beurteilung der Änderung (mehr) bedarf, aber **die Änderungen entgegen der eigentlichen Definition dieses Variationstyps sehr wohl Auswirkungen auf Wirksamkeit oder Sicherheit eines Arzneimittels haben** können, wie im Fall von *PRAC recommendations* im Rahmen von PSUSA-Verfahren. Hier kam es in der Vergangenheit verschiedentlich zu

Problemen bei der Interpretation durch Überwachungsbehörden.

Die 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 administrative 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, da 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. Eine Einreichung nach Umsetzung in den gedruckten Materialien ist daher in der Regel nicht möglich. 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.

Auch dies haben viele Behörden innerhalb der EU bereits erkannt und haben **nationale Empfehlungen bzw. Regelungen** veröffentlicht, in denen die Zeitlinien für die Umsetzung in den gedruckten Packmitteln näher spezifiziert werden.

Um den oben erläuterten Sachverhalt angemessen abzubilden, schlagen wir daher vor, die **Definition von Typ IA Änderungen** in **Artikel 2** zu **ergänzen** und zugleich durch eine **Ergänzung** von **Artikel 24** die rechtssichere Basis für national definierte Umsetzungszeiträume zu schaffen.

Vorschlag für Artikel 2, Abschnitt 2:

2. 'Minor variation of type IA' means a variation which has only a minimal impact, or no impact at all, on the quality, safety or efficacy of the medicinal product concerned; by way of derogation from sentence 1, this variation type may also be designated to certain procedures having an impact on safety or efficacy by competent authorities or CMDh, when the content of the change was already assessed by European Committees, such as PRAC, and no further review is needed.

Vorschlag zur Ergänzung von Abschnitt 1 des Artikels 24:

1. Minor variations of type IA may be implemented any time before completion of the procedures laid down in Articles 8, 13a and 14.

Where a notification concerning one or several minor variations of type IA is rejected, the holder shall cease to apply the concerned variation(s) immediately after receipt of the information referred to in Articles 11(1)(a), 13e(a), and 17(1)(a).

By way of derogation from 1. and when the variation type was recommended by health authorities/ CMDh, implementation of a text change e.g. following a PRAC recommendation is defined as follows: change in the internal change management system. A reasonable time frame for implementation into printed materials considering the criticality of the change should be aligned between applicant and competent/ supervising authority unless a general recommendation by HA already exists.

Artikel 3 – Einstufungen der Änderungen

Die aktuelle Variation-Verordnung sieht nicht vor, dass Änderungen heruntergestuft werden können (z.B. Herunterstufung einer Änderung vom Typ II in eine Änderung vom Typ IB oder einer Änderung vom Typ IB in eine Änderung vom Typ IA). Hier sieht der BAH weiteres Potential für eine Optimierung und schlägt daher vor, diese **Möglichkeit des „Downgradings“ für solche Änderungen** einzuführen, die **keine Auswirkungen auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit** haben. Der Zulassungsinhaber hat dies entsprechend zu begründen und es müssen entsprechende Bedingungen erfüllt werden (zu spezifizieren in der Classification

Guideline). Werden die Bedingungen für eine Herunterstufung nicht erfüllt, bleibt es bei der ursprünglichen Klassifizierung.

Der BAH schlägt daher folgende **Änderung des Artikel 3 (Abschnitte 1 und 2)** vor:

1. *In relation to any variation which is not an extension the classification laid down in Annex II shall apply. **By way of derogation with 1, if a risk-based approach justification is provided with the variation application to demonstrate that the variation has no impact on quality, safety and efficacy, downgrading of variation classification to a minor variation shall be possible.***
2. *A variation which is not an extension and whose classification is undetermined after application of the rules provided for in this Regulation, taking into account the guidelines referred to in Article 4(1) and, where relevant, any recommendations delivered pursuant to Article 5, shall by default be considered a minor variation of type IB **unless justification is provided that the change has no impact on quality, safety or efficacy and can be classified as a minor variation of type IA.***

Artikel 4 – Leitlinien

Den vorgeschlagenen Änderungen betreffend Artikel 4 der Verordnung zufolge soll die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in Zusammenarbeit mit den Behörden der Mitgliedstaaten der EU-Kommission einen jährlichen Bericht zu den unvorhergesehenen Änderungen gemäß Artikel 5 der Verordnung vorlegen, die in einer neuen Klassifizierung münden. Hierbei sollen der Kommission auch die entsprechenden Informationen in Bezug auf die Aktualisierung der Classification Guideline ([2013/C 223/01](#)) übermittelt werden. Die EU-Kommission soll sodann die neuen, klassifizierten Variations in die Guideline integrieren.

Zudem wird ein neuer Abschnitt 3 vorgeschlagen, der es der Kommission erlaubt, die elektronische Version der Classification Guideline auf ihrer Webseite zu publizieren. Hierbei können in die elektronische Version auch neue, klassifizierte Variations außerhalb des vorgeschlagenen Rhythmus´ der genannten jährlichen Aktualisierung eingepflegt werden.

Der BAH unterstützt die genannten Änderungen und insbesondere auch die damit gesetzlich verankerte Festlegung des jährlichen Updates der Classification Guideline, um Änderungen zügiger aufnehmen und damit den aktuellen Kenntnisstand besser und schneller reflektieren zu können. Auch die flexible Integration neu klassifizierter Änderungen außerhalb des jährlichen Update-Rhythmus´ in die elektronische Version der entsprechenden Guideline wird begrüßt. Des Weiteren positiv zu werten ist die Tatsache, dass die Classification Guideline auch in Zukunft den Status einer Kommissions-Guideline behalten soll, was ihre hohe Verbindlichkeit zum Ausdruck bringt.

Artikel 5 – Empfehlungen zu unvorhergesehenen Änderungen

Artikel 5 der Verordnung soll dahingehend abgeändert werden, dass zukünftig die CMDh grundsätzlich in den Prozess der **Artikel-5 Empfehlungen** eingebunden wird. Warum die Einbindung der Koordinierungsgruppe nun grundsätzlich vorgesehen wird, ist nicht ganz klar. Zudem wird eine Verlängerung des Verfahrens auf 60 Tage vorgeschlagen. Der BAH spricht sich gegen eine Verlängerung des Verfahrens aus, welches zuvor bereits 45 Tage (+ 25 Tage) in Anspruch genommen hat. Vielmehr halten wir es für sinnvoll, das **Verfahren** zu **beschleunigen**. Aus unserer Sicht sollte eine Entscheidung spätestens **im Rahmen der nächsten Sitzung der CMDh** erfolgen wie im nachfolgenden **Änderungsvorschlag für Artikel 5** der Variations-Verordnung aufgeführt:

1. Prior to the submission of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a holder may request a recommendation on the classification of the variation as follows:

(a)...

(b)...

*(c) to the competent authority of the reference Member State, in the other cases. The recommendation referred to in the first subparagraph shall be consistent with the guidelines referred to in Article 4(1). It shall be delivered **by the time of the next CMDh meeting and no longer than 45 30 days** following receipt of the request ... **The 30- 45-day period referred to in the second subparagraph may be extended by 10 25 days** where the relevant authority deems it necessary to consult with the coordination group.*

1a. *Prior to the examination of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a competent authority of a Member State may request a recommendation on the classification of the variation to the coordination group. The recommendation referred to in the first subparagraph shall be consistent with the guidelines referred to in Article 4(1). It shall be delivered by the time of the next CMDh meeting and no later than ~~within 30~~ 45-days following receipt of the request and sent to the holder, the Agency, and the competent authorities of all Member States.*

Artikel 6a – Zusätzliche regulatorische Instrumente

Die EU-Kommission schlägt die Einfügung eines neuen Kapitel 6a zu zusätzlichen regulatorischen Instrumenten vor. Dieser Ansatz zur Ausweitung eines risiko- und wissenschaftsbasierten Ansatzes wird seitens des BAH unterstützt. In diesem Zusammenhang ist auch das Hinzufügen einer neuen Typ II Variation zur Einführung eines *post approval change management protocols* (PACMP) positiv hervorzuheben, was entsprechend in Annex II der Verordnung ergänzt worden ist.

Artikel 7a – „Super-grouping“ von Änderungen

Gemäß dem Vorschlag zur delegierten Verordnung soll der Variations-Verordnung ein neuer Artikel 7a hinzugefügt werden, in dem die Möglichkeit eines „Super-groupings“ eröffnet wird, um mehr Flexibilität sowie einen höheren Harmonisierungsgrad zu erreichen. Hierbei können dieselben bzw. mehrere geringfügige Änderungen des Typs IA einer oder mehrerer Zulassungen ein und desselben Inhabers in einer einzigen Einreichung zusammengefasst und gleichzeitig mitgeteilt werden, wobei diese Regelung nun auch auf rein nationale Zulassungen anwendbar sein soll. Dieser Vorschlag wird unterstützt. Der Vorschlag erlaubt auch nationale Zulassungen in unterschiedlichen Mitgliedsstaaten im Rahmen eines Groupings zu harmonisieren, was vorher für rein nationale Zulassungen nur innerhalb eines Mitgliedstaates möglich war.

Kapitel II/ IIa/ III - Änderungen von Zulassungen, die gemäß Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurden/ rein nationale Zulassungen/ zentralisierte Zulassungen

Artikel 8/ 13a/ 14 - Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typs IA

Im Kapitel 8, 13a und 14 schlägt die EU-Kommission für Zulassungen aus unterschiedlichen Verfahren (s. Kapiteltitel) in Bezug auf das Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen des Typ IA vor, dass diese regelhaft 12 Monate nach Implementierung im Rahmen eines jährlichen Updates notifiziert werden sollen bzw. als Teil eines Groupings/ Super-Groupings eingereicht werden können. Das Verfahren der unverzüglichen Mitteilung über die Durchführung der Änderung soll erhalten bleiben, sofern es sich um geringfügige Änderungen handelt, die zur ständigen Überwachung des betreffenden Arzneimittels eine unverzügliche Mitteilung erfordern. In Bezug auf den ersten Unterabschnitt soll die Referenzbehörde in begründeten Fällen ebenfalls eine unverzügliche Mitteilung der Änderung nach Implementierung akzeptieren, wobei dies allerdings nicht der Regelfall sein sollte.

Der BAH plädiert im Zusammenhang mit der oben dargelegten Regelung dafür, die bisherige Flexibilität beizubehalten und sowohl die Möglichkeit des *annual reportings* i.S. einer Option wie auch eine zeitnahe Einreichung von Änderungen zu eröffnen.

Kapitel IV – Abschnitt 1 - Sonderverfahren

Artikel 20 – Verfahren zur Arbeitsteilung

Im Kontext des Kapitel 20 soll das einleitende Wording dahingehend abgeändert werden, dass das Worksharing-Verfahren zur Arbeitsteilung nun nicht mehr fakultativ, sondern obligat anzuwenden ist, sofern die Voraussetzungen erfüllt sind. Vor dem Hintergrund des Wunsches nach gemeinsamer und besserer Nutzung von Ressourcen bzw. der Harmonisierung hat die CMDh bereits in den letzten Jahren vermehrt auf die Nutzung dieses Verfahrens aufmerksam gemacht bzw. die Nutzung dieses Verfahrens gefördert und z.T. gefordert (s. [CMDh Meeting Minutes](#)).

Der BAH unterstützt die Nutzung des Worksharing-Verfahrens, wann immer dies möglich und angebracht ist, um Prozesse für alle Beteiligten effizienter und ressourcenschonender zu gestalten. Dennoch plädieren wir dafür, dass die Option zur Nutzung des Worksharing-Verfahrens auch weiterhin fakultativ möglich bleibt, um Ressourcen (auch auf Seiten der Industrie) gezielt und gemäß eigener Entscheidung einsetzen zu können.

Neben der oben genannten Änderung wird auch ein neuer Abschnitt 11 für Kapitel 20 vorgeschlagen. Der Abschnitt enthält die Regelung, dass das Worksharing-Verfahren in Zukunft auch für mehrere Zulassungen unterschiedlicher Zulassungsinhaber angewendet werden kann. Bisher konnte das Worksharing-Verfahren nur für mehrere Zulassungen eines Zulassungsinhabers durchgeführt werden.

Aus Sicht des BAH sind diese vorgeschlagenen Änderungen zu begrüßen.

Um das **Worksharing-Verfahren** noch weiter zu optimieren, schlägt der BAH darüber hinaus vor, dass **auch Typ IA Variations**, die mit anderen Änderungen zusammenhängen und somit Verfahrens-assoziiert sind, in das Verfahren mit **einbezogen werden können**. **Artikel 20** der Variations-Verordnung sollte daher wie nachfolgend aufgeführt **geändert** werden:

1. By way of derogation from ... following cases:

*(a) for marketing authorisations referred to in Chapters II and III, where a minor variation of **type IA**, type IB, a major variation of type II, or ...by the same holder;*

*(b) for purely national marketing authorisations referred to in Chapter IIa, where a minor variation of **type IA**, type IB, a major variation of type II, or ...by the same holder;*

*(c) for purely national marketing authorisations referred to in Chapter IIa, where a minor variation of **type IA**, type IB, a major variation of type II, or ...by the same holder in more than one Member State.*

Kapitel V – Schlussbestimmungen

Art. 26 – Überprüfung

Die EU-Kommission schlägt eine Streichung des Kapitels 26 vor. Vor dem Hintergrund, dass die dort aufgeführten Regelungen überholt sind und die im 1. Schritt geänderte Variation-Verordnung in einem 2. Schritt im Zusammenhang mit der Überarbeitung der europäischen Arzneimittelgesetzgebung nochmals eingehend geprüft werden soll, ist der Streichung aus Sicht des BAH grundsätzlich zuzustimmen.

Annex I

Änderungen des Annex I (Zulassungserweiterungen) bzw. des Annex II (Einstufung von Änderungen)

Der BAH schlägt vor, Abschnitt 1 f wie folgt **zu ändern (Streichung)**:

- (f) *change to the extraction solvent ~~or the ratio of herbal drug to herbal drug preparation~~ where the efficacy/safety characteristics are not significantly different.*

Die Streichung der Einstufung einer Änderung des Droge-zu-Extrakt-Verhältnisses wird dadurch begründet, dass Änderungen in diesem bei pflanzlichen Arzneistoffen auch ohne Änderungen im Herstellungsprozess oder der Spezifikationen des Ausgangsmaterials bzw. des fertigen pflanzlichen Arzneimittels entstehen können. Dies kann z.B. bei Änderungen der klimatischen Bedingungen der Fall sein. Dies sollte daher als größere Änderung vom Typ II eingestuft werden, nicht als Zulassungserweiterung, sofern Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels davon unberührt bleiben.

Daher wird vorgeschlagen in Annex II (Einstufung der Änderungen) einen entsprechenden Punkt zu ergänzen:

- (m) change to the ratio of herbal drug to herbal drug preparation where the efficacy/safety characteristics are not significantly different.*

Änderungen des Annex II (Einstufung der Änderungen)

Das Hinzufügen von Punkt 1f und damit die Klarstellung, dass Änderungen bei Medizinprodukten oder *In-vitro* Diagnostika, die gemeinsam mit Arzneimitteln verwendet werden, und die keinen Einfluss auf Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben, nun als Typ IA eingestuft werden, wird BAH-seitig voll unterstützt. Ebenso die analoge Ergänzung des Punktes 2n für Variations, die als Änderung des Typ II einzustufen sind.

Des Weiteren begrüßt der BAH die Streichung von Punkt 2e. Damit sind Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Herstellungsverfahrens oder -standorts des Wirkstoffs für ein biologisches Arzneimittel nun nicht mehr grundsätzlich als Typ II Variation einzustufen.

Änderungen des Annex III (Fälle, in denen Änderungen gemäß Artikel 7 Absatz 2 Buchstabe b bzw. gemäß Artikel 13d Absatz 2 Buchstabe b zusammengefasst werden können)

Der vorgeschlagenen Erweiterung von Abschnitt 6 wird zugestimmt, da das Grouping für Änderungen in Bezug auf den Herstellungsprozess und die Qualität des Arzneimittels oder des Wirkstoffs nun auch mit administrativen Änderungen kombinierbar ist, die mit den vorgenannten Änderungen assoziiert sind.

Der BAH schlägt zudem nachfolgende Fälle als **Ergänzung für Annex III** vor, in denen Änderungen zusammengefasst werden können:

1. Änderungen, die sich auf den Qualitätsteil des Zulassungsdossiers beziehen (Modul 3) (*All variations in the group concern chemistry, manufacturing and control changes (ie in module 3 of the Common Technical Document)*).
2. Änderungen zur Anpassung an die Company Core Safety Information (CCSI) (*All variations in a group are updates in line with the Company Core Safety Information (CCSI)*).

Der erste Vorschlag begründet sich darin, dass dadurch gewährleistet würde, dass alle

Änderungen zum gleichen Zeitpunkt genehmigt und umgesetzt werden können.

Dem zweiten Vorschlag zugrunde liegen ebenfalls die Überlegungen, dass auch hierdurch eine gleichzeitige Genehmigung miteinander in Zusammenhang stehender Änderungen erzielt werden könnte, was selbstverständlich unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Ausnahmen/ Empfehlungen der CMDh zu Anpassungen an ein CCSI ([CMDh/132/2009, Rev.61](#); Frage 4.14) erfolgen würde.

Schlussbemerkung

Der BAH begrüßt die Initiative der EU-Kommission zur Revision der Variation Regulation, um die Effizienz des Änderungssystems sowohl für pharmazeutische Unternehmer als auch für Behörden zu verbessern, indem Anforderungen und Verfahren vereinfacht und rationalisiert werden.

Den aktuell vorgelegten Entwurf einer delegierten Verordnung zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 (Variation-Verordnung) hat der BAH im Rahmen dieser Stellungnahme eingehend analysiert und entsprechende Vorschläge zur Optimierung, welche bei der Erstellung der finalen delegierten Verordnung berücksichtigt werden sollten, klar hervorgehoben:

Insbesondere die **Ergänzung** der Definitionen von **Typ IA Variations** (im Zusammenhang mit Textänderungen), aber auch die **entsprechenden Regelungen bezüglich der Umsetzung** von Änderungen in die **Packmittel** (Artikel 24) sind aus unserer Sicht sehr wichtige Punkte, die im Rahmen der Überarbeitung Beachtung finden sollten.

Die vorgeschlagenen Verbesserungen im Sinne der Ausweitung eines **risikobasierten Ansatzes** für die **Kategorisierung von Änderungen** begrüßt der BAH. Allerdings bietet sich auch hier Gelegenheit, die Verordnung weitergehend zu optimieren, so dass der Ansatz nicht nur für biologische Arzneimittel angewendet wird, sondern dieser auf alle gut charakterisierten Arzneimittel, insbesondere auch auf pflanzliche Arzneimittel, ausgeweitet wird, so dass alle Produkttypen von diesem Ansatz profitieren können.

Die **Vereinfachungen von Änderungen** in Bezug auf Groupings und Worksharing-Verfahren werden ebenfalls begrüßt. Groupings sollten allerdings noch für weitere, zusammenhängende Änderungen möglich sein. In Bezug auf das **Worksharing-Verfahren** schlägt der BAH vor, dieses weiterhin fakultativ zu belassen und auch **Typ IA Änderungen**, die mit den restlichen Änderungen in Zusammenhang stehen, in das Verfahren **einzuschließen**, um auch hier ressourcensparend zu agieren. Auch über eine mögliche **Herunterstufung von Änderungen** lohnt es sich aus Sicht des BAH nachzudenken, um Ressourcen optimal einzusetzen oder für die Prüfung komplizierterer Sachverhalte freizusetzen.

Zu einer Vereinfachung von Änderungen würde aus Sicht des BAH auch die **Verkürzung der Verfahrensdauer für Artikel-5 Empfehlungen** beitragen.,

Das Thema der **Digitalisierung** soll dem Vernehmen nach zwar erst im 2. Schritt des Prozesses zur Revision der geltenden Vorschriften für Variations angegangen werden, dennoch ist der BAH der Meinung, dass bereits jetzt entsprechende gesetzliche Grundlagen geschaffen werden sollten. So kann bereits jetzt der Grundstein für ein zukunftsfähigeres, praktikableres System zur Änderung von Zulassungen gelegt werden, auch wenn die Funktionalitäten der entsprechenden Systeme aktuell noch nicht vollumfänglich vorhanden sind.

Summa summarum spricht sich der BAH dafür aus, dass der Entwurf der delegierten Verordnung in den oben genannten Bereichen nochmals überdacht wird.

Um die Revision des Variation-Systems erfolgreich im Sinne der Behörden und der Industrie zu finalisieren, steht der BAH jederzeit für Gespräche bereit. Dies umfasst gleichermaßen die geplante Änderung der Classification Guideline, welche laut Aussage der EU-Kommission bereits in Arbeit ist und auch von Seiten des BAH intensiv mit seinen Mitgliedsfirmen diskutiert wird.