

**Swissmedic Regulatory News aus dem Bereich Zulassung 2019**

8. November 2019, Hotel Allegro/Kursaal Bern

# Änderungen und Zulassungserweiterungen



Ingo Matthes, Leiter Abteilung Quality Review, Bereich Zulassung

Swissmedic • Schweizerisches Heilmittelinstitut • Hallerstrasse 7 • 3012 Bern • Schweiz • [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

# Inhalt

- Harmonisierung mit dem europäischen System
- Ausgewählte Fragen und Antworten
- Wichtige Aspekte zum Formular
- Statistik

## Rechtsgrundlagen

- Art. 21 bis 25 VAM, Art. 22a bis 22c und Anhang 7 AMZV sowie die GebV-Swissmedic (da insb. Anhang 1)
- Art. 25 Abs. 1 VAM, Einstufung der Änderungen und Verfahren:  
Die Swissmedic ordnet die einzelnen Änderungen den verschiedenen Kategorien zu und umschreibt die Verfahren nach den Artikeln 21-24 sowie die erforderlichen Unterlagen näher. **Sie berücksichtigt dabei international anerkannte Normen und Richtlinien, namentlich die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sowie die auf diese Verordnung gestützten Leitlinien der Europäischen Kommission.**

## 7.1. Die Schweiz folgt nun weitgehend der EU-Klassifizierung von CMC Post-Approval Changes. Gelten die von der EU publizierte Q&A auch für die Schweiz? **Revidiert Juli 2019**

- Nein. Swissmedic orientiert sich für die Einstufung von Änderungen sowie in Bezug auf die Modalitäten ihrer Einreichung an den entsprechenden Richtlinien, namentlich die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sowie die auf diese Verordnung gestützten Leitlinien der Europäischen Kommission.

**7.7. In der EU nutzen wir die Möglichkeit, vor Einreichung eine verbindliche Klassierungsanfrage zu stellen, um sicher zu stellen, dass die EMA von den Guidelines abweichende Klassierungen akzeptieren wird. Können wir die von der EMA akzeptierte Einteilung der Änderungen auch bei Swissmedic einreichen? **Neu Juli 2019****

- Swissmedic orientiert sich für die Einstufung von Änderungen sowie in Bezug auf die Modalitäten ihrer Einreichung an den entsprechenden allgemein zugänglichen Richtlinien, namentlich die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 sowie die auf diese Verordnung gestützten Leitlinien der Europäischen Kommission. **Individuelle Vereinbarungen mit der EMA oder einer nationale Behörde können nicht berücksichtigt werden.**

**3.14. Gemäss CMDh besteht die Möglichkeit, im Falle von substanziellen Änderungen in einem aktualisierten DMF / Modul 3.2.S die einzelnen Änderungen als eine Typ II Änderung unter B.I.z einzureichen. Akzeptiert Swissmedic dies auch so? **Neu Juli 2019****

- Nein. Der Aufwand, den Swissmedic hat, wird mit einer einzigen Typ II Änderung für sämtliche Änderungen im Modul 3.2.S nicht abgedeckt. Daher wird diese Art der Einstufung von Swissmedic nicht akzeptiert. Die spezifischen Änderungen sollen weiterhin in die dafür vorgesehenen Änderungsvorlagen aufgelistet werden und als Mehrfachgesuch eingereicht werden.

## Mehrere Änderungen, die die gleiche Änderungsvorlage der Qualität betreffen **Neu November 2019**

- Mehrere Änderungen, die die gleiche Änderungsvorlage der Qualität betreffen, können als eine Typ II Änderung (z-Änderung der betreffenden Änderungsvorlage) eingereicht werden. Voraussetzung dafür ist, dass alle geänderten Parameter detailliert in der Gegenüberstellung «Bisher genehmigt» versus «Beantragt» aufgeführt werden. Von dieser Regelung ist die Änderung des Herstellers Wirkstoff (Änderungsvorlage B.I.a.1) ausgenommen.  
→ Kosteneinsparungen möglich!

## Beispiel

- Mehrere Spezifikationen des Fertigprodukts müssen geändert werden (Änderungsvorlage **B.II.d.1**):
  - 3 Einengungen der Spezifikationsgrenzwerte (3xTyp IA **B.II.d.1.a**)
  - 1 Hinzufügung eines neuen Spezifikationsparameters (1xTyp IA **B.II.d.1.c**)
  - 1 Streichung eines Spezifikationsparameters (1xTyp IB **B.II.d.1.d**)
  - 2 Änderungen ausserhalb des genehmigten Bereichs der Spezifikationsgrenzwerte (2x Typ II **B.II.d.1.e**)
- Neu kann 1 Typ II **B.II.d.1.z** eingereicht werden.



## Praktische Umsetzung – Abbildung im Formular

| B.II.d.1                                 | Änderung von Spezifikationsparametern und/oder -grenzwerten des Fertigprodukts  | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumentation | SAP Nr. |
|--|---|---------------------------|------------------------------|---------|
| <input type="checkbox"/> IA              | a) Einengung der Spezifikationsgrenzwerte<br>Datum Implementierung: .....   | 1, 2, 3, 4                | 1, 2                         | 5194 Q  |
| <input type="checkbox"/> IB              | z) <b>Andere Änderung</b>   |                           |                              | 5285    |
| <input type="checkbox"/> IA <sub>n</sub> | Datum Implementierung: .....  |                           |                              | 5490 Q  |
| <input type="checkbox"/> IA              | Datum Implementierung: .....  |                           |                              | 5491 Q  |
| <input checked="" type="checkbox"/> II   |   |                           |                              | 5286    |
| <b>Bedingungen</b>                       |   |                           |                              |         |
| <input type="checkbox"/>                 | 1. Die Änderung ist nicht auf eine Verpflichtung zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte aufgrund früherer Beurachtungen (z.B. während des Zulassungsverfahrens oder während eines Änderungsverfahrens vom Typ II) |                           |                              |         |

- Es muss einzig die Typ II Änderung B.II.d.1.z) angekreuzt werden
- Unter «Bisher genehmigt» und «Beantragt» wie üblich die detaillierte Beschreibung aller Änderungen.

### Beschreibung / Begründung der Änderung

Die Fertigproduktspezifikationen von XY Augentropfen wurden überarbeitet: die Spezifikationsgrenzwerte von pH und Osmolalität wurden geringfügig ausgeweitet, wobei die Verträglichkeit unverändert bleibt (siehe Annex 1). Die Identifikation mittels Retentionszeit HPLC wird gestrichen, da die Identifikation mittels IR ausreicht (siehe ICH Q6A). Die Abbauprodukte A, B und «total related substances» wurden eingeeengt, das Abbauprodukt C wird neu an der Identifikationslimite (NMT 0.2%) spezifiziert.

| Bisher genehmigt             | Beantragt                    |
|------------------------------|------------------------------|
| pH 7.0-8.0                   | pH 6.5-8.0                   |
| Osmolality 260-310 mOsmol/kg | Osmolality 250-330 mOsmol/kg |
| Identification by IR         | Identification by IR         |
| Identification by HPLC       | -                            |
| Related substances           | Related substances           |
| A: NMT 0.6%                  | A: NMT 0.4%                  |
| B: NMT 0.6%                  | B: NMT 0.4%                  |
| C: -                         | C: NMT 0.2%                  |
| Total: 3.0%                  | Total: 2.0%                  |

## Anzahl Änderungen pro Änderungsnummer

- Der Wortlaut (Singular oder Plural) einer Änderung im Formular *Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4* ist jeweils zu beachten.

Beispiel: die Änderung B.I.b.2.a (Geringfügige Änderungen einer genehmigten Prüfmethode) gilt nur für Änderungen an einer Prüfmethode. Wenn zum Beispiel drei Prüfmethoden geringfügig geändert werden, so ist drei Mal die Änderung B.I.b.2.a einzureichen (3 separate Änderungsvorlagen).

## Andere Änderung

- Einreichung „Andere Änderung“ standardmässig Änderung **Typ IB**
- Berücksichtigung der publizierten Liste „CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008“

☞ **nur dann als Typ IA bzw. Typ IA<sub>IN</sub>** wenn in Liste der CMDh so eingestuft

☞ Referenzierung auf CMDh Liste, EU Variation Nummer und “date issued“

**1.23. Können A.109 *Umsetzung neue Anforderungen gemäss revidierter AMZV* (Stand 1.1.2019) als **Sammel- oder Sammel-Mehrfachgesuche** eingereicht werden? **Neu Juli 2019****

- Nein. A.109 können nicht als Sammel- und auch nicht als Sammel-Mehrfachgesuche eingereicht werden, da sie die Vorgaben von Art. 22b AMZV an Sammelgesuche nicht erfüllen.

## Nachvollzug von Änderungen bei Co-Marketing-Arzneimitteln

- Nach der Verfügung Gutheissung von Änderungen beim Basispräparat muss das Co-Marketing-Arzneimittel diese Änderungen als A.101 nachvollziehen. Bei Mehrfachgesuchen des Basispräparat müssen die identischen Änderungen des Mehrfachgesuches für das Co-Marketing-Arzneimittel beantragt werden.  
Es ist nicht ausreichend, nur 1 Gesuch zu beantragen. Bei Mehrfachgesuchen des Basispräparates müssen **alle** Änderungen (**gleiche Anzahl**) des Mehrfachgesuches für das Co-Marketing-Arzneimittel beantragt werden.

## C.I.6 Indikations- und Zulassungserweiterungen:

→ im FO immer Wirkstoff(e) und das **beantragte** Anwendungsgebiet angeben

---

*Die nachfolgenden Angaben sind nur notwendig, falls sie durch beantragte Änderung(en) resp. Zulassungserweiterung(en) geändert / neu werden oder falls eine neue Zulassungs-Nr. resultiert. Felder mit ungeändertem Inhalt können leer gelassen werden.*

*Für Gesuche um Indikationserweiterung und um Zulassungserweiterung sind **Wirkstoff(e):** und das **beantragte Anwendungsgebiet:** immer anzugeben.*

**Wirkstoff(e):** .....

*(Wird bei Gesuchseingang publiziert)*

---

**Darreichungsform:** .....

---

**Sofern zutreffend, Referenzarzneimittel:** .....

---

**Zulassungs-Nr. des Referenzarzneimittel:** .....

---

**Sofern zutreffend, Name des ausländischen Vergleichspräparates:** .....

**Anwendungsgebiet:** .....

*(Bei Indikationserweiterung: **Beantragtes Anwendungsgebiet**)*

*(Bei Tierarzneimitteln zusätzlich inkl. der zugelassenen bzw. der beantragten Zieltierart(en))*

*(Wird bei Gesuchseingang publiziert)*

---

## Notwendige Angaben bei Änderungen der Arzneimittelinformationstexte:

→ Hinweise im FO bei den entsprechenden Gesuchen beachten

■ Beispiele:

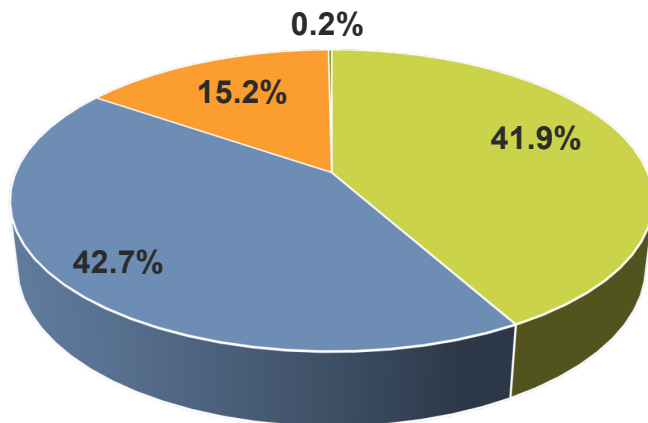
### A.100

| Bisher genehmigt  | Beantragt   |
|---|---|
| Bei Änderung der Arzneimittelinformation: - <i>(keine Angabe notwendig)</i> | Bei Änderung der Arzneimittelinformation: Angabe der betroffenen Rubriken |
| .....   | .....   |

### C.I.2

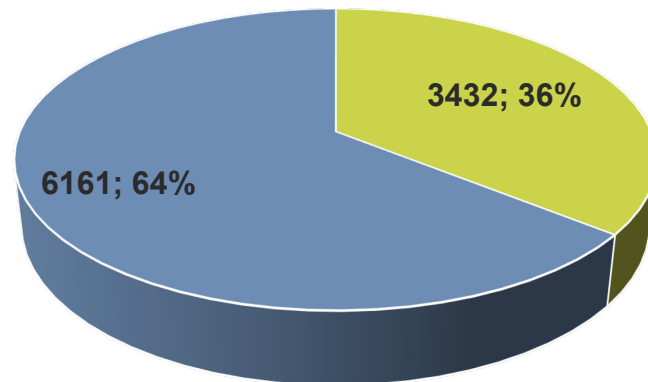
| Bisher genehmigt   | Beantragt   |
|--|---|
| Bei Änderung der Arzneimittelinformation: Stand der Information bisher | Bei Änderung der Arzneimittelinformation: Stand der Information neu |
| .....  | .....   |

## Verteilung Gesuchstypen



■ IA / IA IN ■ IB ■ II ■ ZE

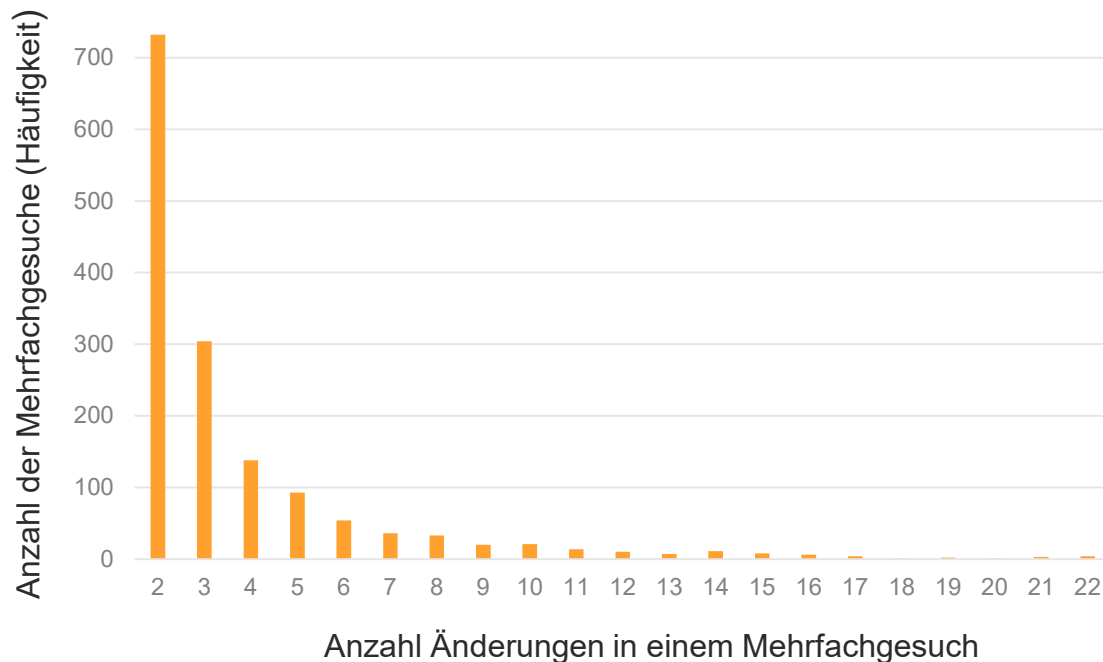
## Verteilung Einzel - zu Mehrfachgesuchen (EG zu MFG)



■ Einzelgesuche ■ Einzelgesuche in MFG



## Häufigkeit von Änderungen in Mehrfachgesuchen (Ausschnitt 2-22)



durchschnittlich 4 Änderungen  
in einem Mehrfachgesuch

Verteilung: 2-52 Änderungen in  
einem Mehrfachgesuch

max. je 2 Mehrfachgesuche mit  
23-52 Änderungen

# Backup

## Beispiel

Plural

Singular

| B.I.b.2                      |    | Änderung der Prüfmethode für einen Wirkstoff oder für bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs / Zwischenprodukts / Reagens  | Zu erfüllende Bedingungen | Einzel Dok. |
|------------------------------|----|---|---------------------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> IA  | a) | Geringfügige Änderungen <b>einer</b> genehmigten Prüfmethode<br>Datum Implementierung: .....  | 1, 2, 3, 4                | 1, 2        |
| <input type="checkbox"/> IB* |    |   |                           | 1, 2        |
| <input type="checkbox"/> IA  | b) | Streichung <b>einer</b> Prüfmethode für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff / ein Reagens / ein Zwischenprodukt, wenn bereits eine alternative Prüfmethode zugelassen ist<br>Datum Implementierung: .....            | 7                         | 1           |
| <input type="checkbox"/> IB* |    |   |                           | 1           |
| <input type="checkbox"/> IA  | c) | Andere Änderungen <b>einer</b> Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) für ein Reagens, die keine erheblichen Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben<br>Datum Implementierung: ..... | 1, 2, 3, 5, 6             | 1, 2        |
| <input type="checkbox"/> IB* |    |   |                           | 1, 2        |
| <input type="checkbox"/> II  | d) | Substanzielle Änderung oder Austausch <b>einer</b> biologischen / immunologischen / immunochemischen Prüfmethode oder einer Methode, bei der ein biologisches Reagens für einen biologischen Wirkstoff verwendet wird   |                           |             |
| <input type="checkbox"/> IB  | e) | Andere Änderungen <b>einer</b> Prüfmethode (einschliesslich Austausch oder Hinzufügung) für den Wirkstoff oder einen Ausgangsstoff / Zwischenprodukt  |                           | 1, 2        |

## Beispiel

Plural

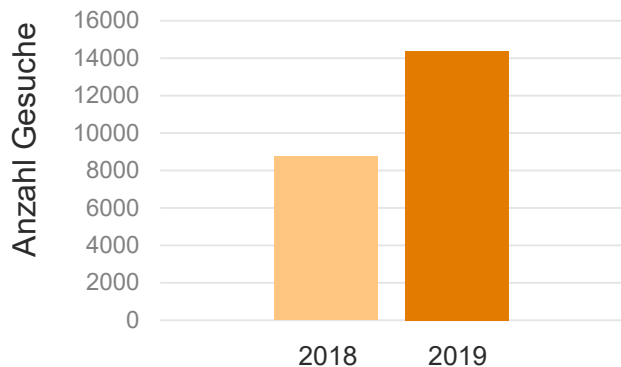
| A.7                                    | Streichung von <b>Standorten</b> für die Herstellung eines Wirkstoffs, eines Zwischenprodukts oder eines Fertigprodukts, für die Verpackung, für die Qualitätskontrolle, für die Chargenfreigabe oder von Standorten von Lieferanten/Herstellern von Ausgangsstoff, Reagens oder Hilfsstoff (sofern in der Zulassungsdokumentation Modul 3 / Part II aufgeführt) |   | Zu erfüllende Bedingungen | Einzureichende Dokumente |
|--|--|---|---------------------------|--------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> IA | Datum Implementierung: 22.02.2019  |   | 1, 2                      | 1, 2                     |
| <input type="checkbox"/> IB*           |  |   |                           | 1,2                      |
| <b>Bedingungen</b>                     |  |   |                           |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/>    | 1.   | Mindestens ein bereits zugelassener Standort bleibt übrig, der die gleichen Aufgaben wie der von dem betroffene Standort wahrnimmt.   |                           |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/>    | 2.   | Die Streichung ist nicht auf kritische Mängel bei der Herstellung zurückzuführen.   |                           |                          |
| <b>Dokumentation</b>                   |  |   |                           |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/>    | 1.   | Gegenüberstellung der bisher genehmigten und beantragten Standorte.   |                           |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/>    | 2.   | Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation (vorgelegt im CTD Format bzw. NTA Format einschliesslich das aktualisierte Formular <i>Herstellerangaben HMV4</i> , falls zutreffend). |                           |                          |

\*Falls eine der Bedingungen nicht erfüllt ist und die Änderung nicht spezifisch als Typ II gelistet ist oder falls zwischen Implementierung und Datum Einreichung der Änderung mehr als 12 Monate bei Typ IA bzw. mehr als 1 Monat bei Ty

## Aktualisierung der Dokumentation

- Aktualisierungen der Dokumentation (z.B. Modul 3) können nur im Zusammenhang mit einem oder mehreren Änderungsgesuch(en) eingereicht werden. Dabei ist jede Änderung zu identifizieren und als Typ IA/IA<sub>IN</sub>, Typ IB und/oder Typ II Änderung einzureichen.

## Gesuchseingänge



2018: Anzahl Gesuche 8'755  
 2019: Anzahl Gesuche 9'593 (01/19 – 08/19)  
 Anzahl Gesuche 14'390



+ 64%