

Info-Veranstaltung zur Revision des Heilmittelgesetzes (HMG) – Tag 1
25. Oktober 2018, Hotel Allegro/Kursaal Bern

Harmonisierung Änderungen mit EU Variations



Anna Barbara Stalder, Prozessmanagerin, Zulassung

Hintergrund

- Parlamentarische Vorstösse
 - Motion Eder 2012: *Bürokratieabbau bei genehmigungs- und meldepflichtigen Änderungen von Arzneimitteln*
 - Motion Cassis 2015: *Vereinfachung der Zulassungsverfahren bei Indikationserweiterungen und raschere Verfahren bei Änderungen von Arzneimitteln*
- Kein «Swiss Finish»
 - Anwendung etabliertes System EU in Schweiz
 - Wegfall CH-spezifische eCTD-Aufbereitung

Umsetzung – Was ist neu?

- Neuer Prozess ***Do and Tell*** (IA und IA_{IN})
 - Änderungen mit **minimalen** oder **keinen** Folgen für Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit **nach Umsetzung melden**
- Vier Änderungstypen
 - **Nachträglich** zu meldende geringfügige Änderungen **Typ IA und IA_{IN}**
 - **Vorgängig** zu meldende geringfügige Änderungen **Typ IB**
 - **Grössere Änderungen Typ II**
 - **Zulassungserweiterungen**
- Indikationserweiterungen / neue Dosierungsempfehlungen
 - **Typ II mit verkürzten** Bearbeitungszeiten

Umsetzung – Wie genau?

Ziel: Maximale Harmonisierung mit EU System

- Gleiche Änderungstypen EU – CH
- Gleiche konkrete Änderungen EU – CH
- Analoge Gruppierung EU – CH
- Eigenständig bei Fristen

Umsetzung – Wo zu finden?

- Anhang 7 AMZV
 - Swissmedic Homepage
- **Wegleitung Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4**
 - Prozesse, Anforderungen und Regeln
 - Vergabe neue Zulassungsnummer, Dosisstärkenummer und Packungscode
- **Formular Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4**



B.I.e.3	Streichung eines genehmigten Change Management Protocol für den Wirkstoff	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	SAP Nr.
<input type="checkbox"/> IA _{IN}	Datum Implementierung:	1	1, 2	5124
<input type="checkbox"/> IB*			1, 2	5538
Bedingungen				
<input type="checkbox"/>	1. Die Streichung des genehmigten Change Management Protocol für den Wirkstoff ist nicht auf unerwartete Ereignisse oder auf ausserhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse während der Implementierung der im Protokoll beschriebenen Änderungen zurückzuführen und hat keine Auswirkungen auf die bereits genehmigten Informationen in der Dokumentation.			
Dokumentation				
<input type="checkbox"/>	1. Begründung der beantragten Streichung.			
<input type="checkbox"/>	2. Aktualisierte Unterlagen der Zulassungsdokumentation (vorgelegt im CTD Format bzw. NTA Format bei Tierarzneimitteln).			

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

Umsetzung – Gleich wie EU

- **A.** Regulatorische Änderungen (EU: A. Administrative Änderungen)
 - **A.1 bis A.8**
- **B.** Änderungen der Qualität
 - **B.I.a.1a) bis B.IV.3c)**
- **C.** Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance
 - **C.I.1a) bis C.II.6b)**
- **Z.** Zulassungserweiterungen (EU: Extensions in Annex I der Regulation 1234/2008)
 - **1. bis 3.**

Umsetzung – Unterschiedlich zu EU (1/2)

- **A. Regulatorische Änderungen**
 - **nicht** in CH: A.2a) der EU
 - **zusätzlich** in CH: **A.100 bis A.109**
 - Änderungen **Packungsgrößen** regulatorische Änderungen (A.102 und A.103, in EU B. Änderungen der Qualität)
- **B. Änderungen der Qualität**
 - **nicht** in CH: B.V.a) und B.V.b) der EU
- **C. Änderungen in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmacovigilance**
 - **nicht** in CH: C.I.8 bis C.I.1, C.II.4 und C.II.5 der EU
 - **zusätzlich** in CH: **C.I.100 bis C.I.104, C.II.100**

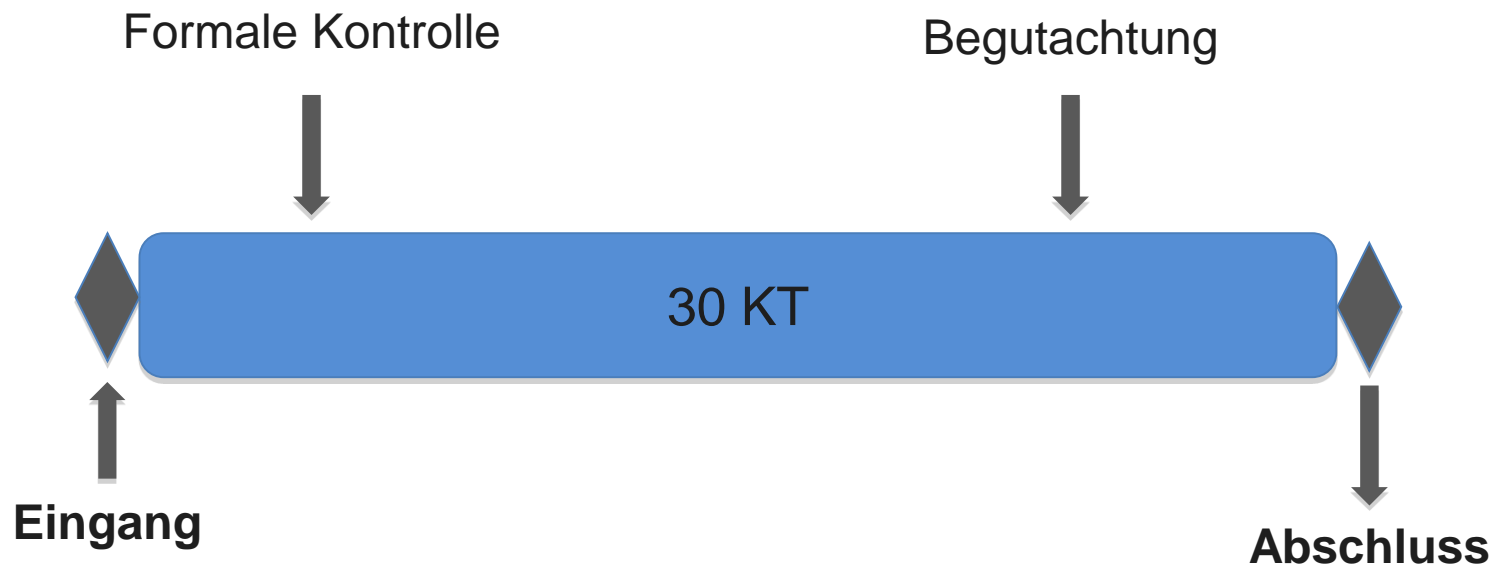
Umsetzung – Unterschiedlich zu EU (2/2)

- **X.** Änderungen zu PMF
 - **nur** in CH: X.a) bis X.d)
- **Y.** Diverse Änderungen zu Komplementär- und Phytoarzneimitteln
 - **nur** in CH: Y.1 bis Y.3

B.II.b.2

B.II.b.2	Änderung des Importeurs, des Standorts für die Chargenfreigabe und für die Qualitätskontrolle des Fertigprodukts	Zu erfüllende Bedingungen	Einzureichende Dokumentation	SAP Nr.
<input type="checkbox"/> IA	a) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts für die Chargenkontrolle/-prüfung Datum Implementierung:	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	5154
<input type="checkbox"/> IB*			1, 2, 5	5548
<input type="checkbox"/> II	b) Austausch oder Hinzufügung eines Standorts, an dem Chargenkontrollen bzw. Chargenprüfungen an einem biologischen / immunologischen Produkt durchgeführt werden, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode(n) biologische/ immunologische Methoden sind			5155
	c) Austausch oder Hinzufügung eines für den Import und/oder für die Chargenfreigabe verantwortlichen Herstellers			
<input type="checkbox"/> IA _{IN}	1. Ohne Chargenkontrolle / -prüfung Datum Implementierung:	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	5156
<input type="checkbox"/> IB*			1, 2, 3, 4, 5	5549
<input type="checkbox"/> IA _{IN}	2. Mit Chargenkontrolle / -prüfung Datum Implementierung:	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	5157
<input type="checkbox"/> IB*			1, 2, 3, 4, 5	5550
<input type="checkbox"/> II	3. Mit Chargenkontrolle / -prüfung bei einem biologischen / immunologischen Fertigprodukt, wobei eine oder mehrere der an dem Standort eingesetzten Prüfmethode(n) eine biologische / immunologische / immunochemische Methoden sind			5158
Bedingungen				
<input checked="" type="checkbox"/>	1. Nicht zutreffend für die Schweiz.			
<input type="checkbox"/>	2. Der Standort verfügt über die entsprechende Bewilligung.			
<input type="checkbox"/>	3. Es handelt sich nicht um ein biologisches / immunologisches Arzneimittel.			
<input type="checkbox"/>	4. Der Methodentransfer vom bisherigen Standort auf den neuen Standort bzw. auf das neue Prüflabor wurde erfolgreich abgeschlossen.			
<input type="checkbox"/>	5. Mindestens ein Standort für die Chargenfreigabe / Qualitätskontrolle verbleibt in der Zulassungsdokumentation.			
Dokumentation				
<input type="checkbox"/>	1. Nachweise der Überprüfung der GMP-Konformität der Herstellerin oder des Prüflabors.			

Umsetzung – Prozess IA und IA_{IN}



- Bestätigter Eingang als Startzeitpunkt
- Keine Verfügung bei Gutheissung
- Datum und Entscheid über Portal einsehbar
- Für formale und/oder inhaltliche Nachbesserung 30 Kalendertage (KT)

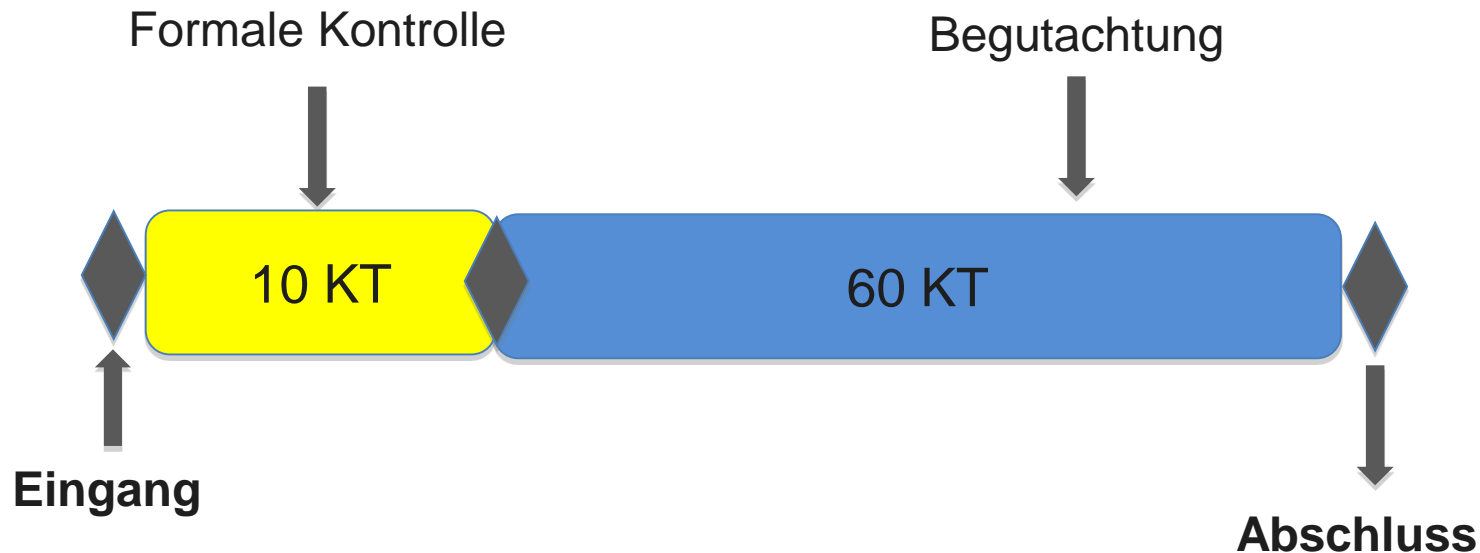
Umsetzung – Regeln IA und IA_{IN}

- Änderung **vor** Meldung umgesetzt*
- **Maximal 12 Monate** zwischen Datum Implementierung und Datum Meldung für **Typ IA**
 - Ansonsten *Upgrade* zu IB
- **Maximal 1 Monat** zwischen Datum Implementierung und Datum Meldung für **Typ IA_{IN}**
 - Ansonsten *Upgrade* zu IB
- *Upgrade* zu IB, wenn nicht alle Bedingungen für IA / IA_{IN} erfüllt

*Ausnahme:

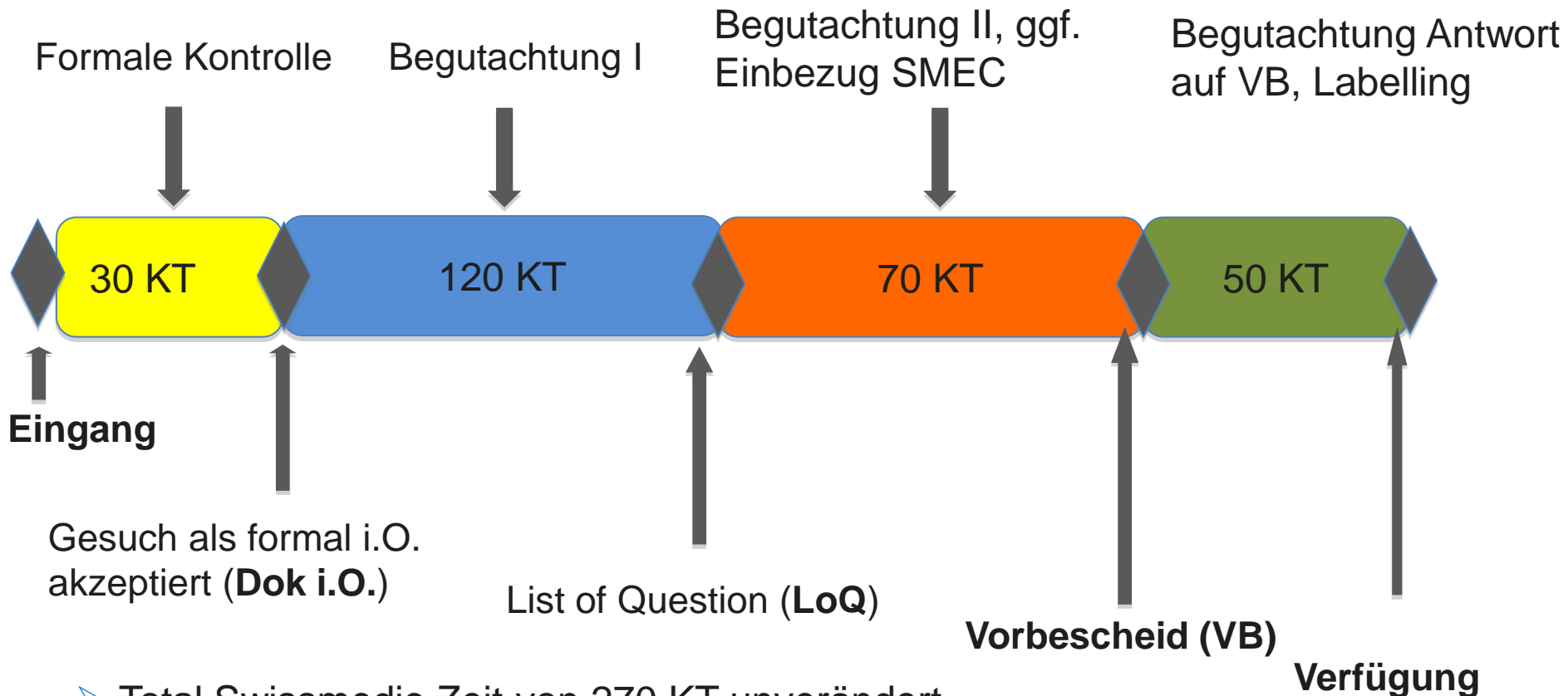
IA/IA_{IN} ist Teil eines Mehrfachgesuchs mit IB/II

Umsetzung – Prozess IB



- Bestätigter Eingang als Startzeitpunkt
- Keine Verfügung bei Gutheissung
- Datum und Entscheid über Portal einsehbar
- Für formale und/oder inhaltliche Nachbesserung 30 KT

Umsetzung – Prozess II



- Total Swissmedic-Zeit von 270 KT unverändert
- Firmenzeiten unverändert

Umsetzung – Verkürzung Indikationserweiterungen

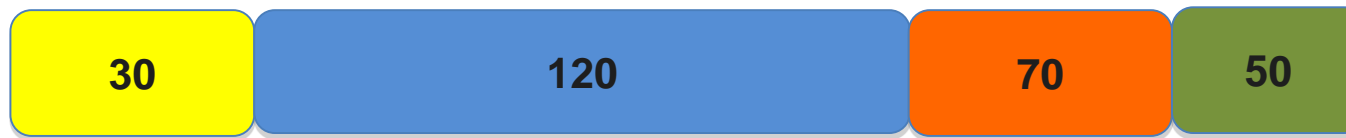
Bisher

Indikationserweiterung (IE) als wesentliche Änderung, **total 330 KT**



Neu

IE als Typ II, **total 270 KT** (Standard, minus 60)



Umsetzung – Verkürzung Indikationserweiterungen

Neu

IE als Typ II, **total 270 KT** (Standard)



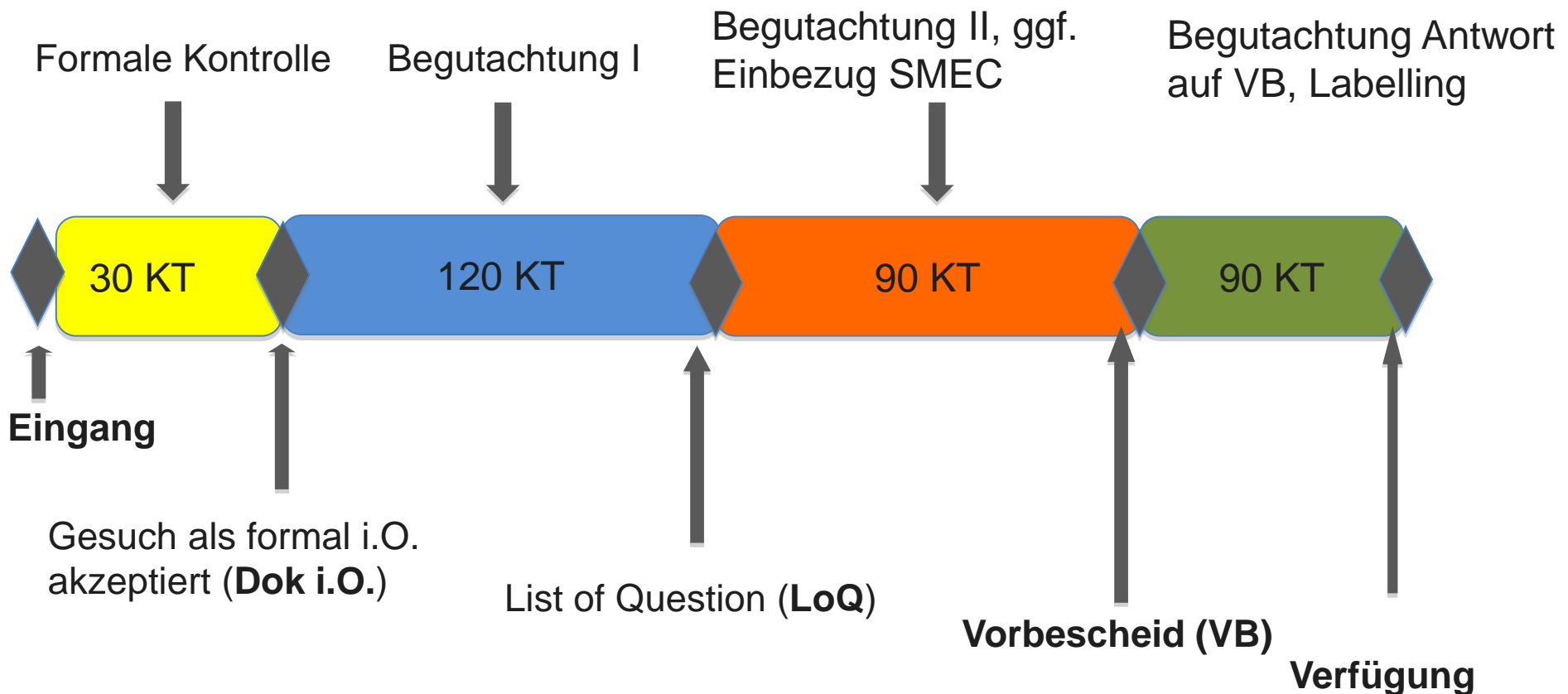
IE als Typ II, im **beschleunigten Verfahren**, **total 140 KT** (- 130)



IE als Typ II, im **Verfahren mit Voranmeldung**, **total 216 KT** (- 54)



Umsetzung – Prozess Zulassungserweiterung



- Total Swissmedic-Zeit von 330 KT unverändert
- Firmenzeiten unverändert

Umsetzung – Sammelgesuch

- **Kriterien**

- Mehrere identische Änderungen der Typen IA, IA_{IN}, IB oder II für diverse Arzneimittel (AM) einer Gesuchstellerin zusammen
- Zulassungserweiterungen können **nicht** Teil von Sammelgesuchen sein
- Gleiche Änderungen für Human- und Tierarzneimittel (z.B. Änderungen am DMF) können **nicht** gesammelt werden

- **Gebühren**

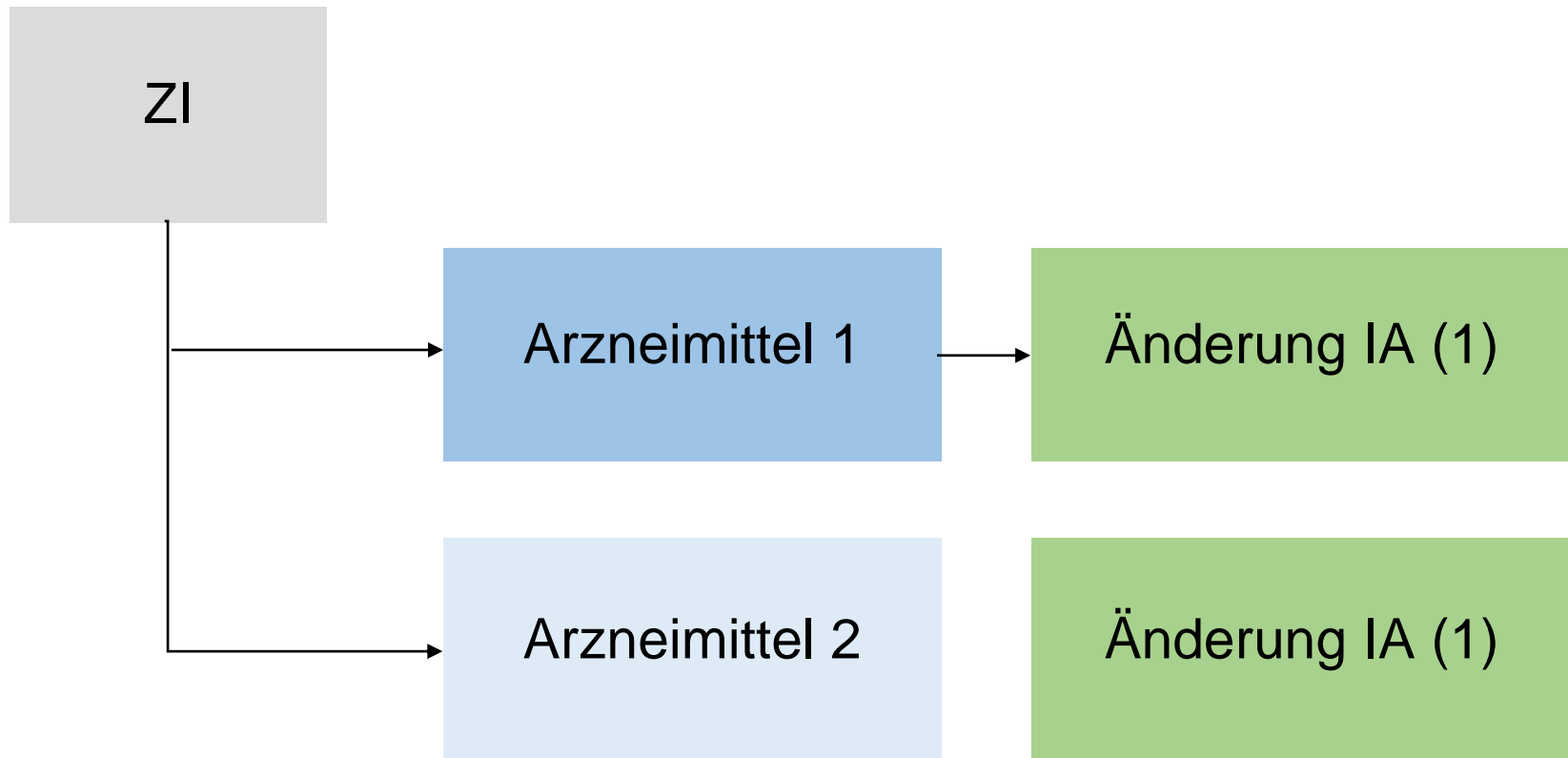
1. AM 100%, ab 2. AM je 20% (80% Reduktion, Art. 11 GebV-Swissmedic)

- **Bedingung**

Identische Dokumentation

- **Übertragungen** der Zulassung sind «sammelgesuchsfähig»

Umsetzung – Sammelgesuch



Umsetzung – Mehrfachgesuch

- **Kriterien**

- Änderungen vom gleichen Typ (z.B. diverse IA) oder unterschiedliche Typen (IA, IB, II und Zulassungserweiterungen)
- Thematische Bündelung empfohlen

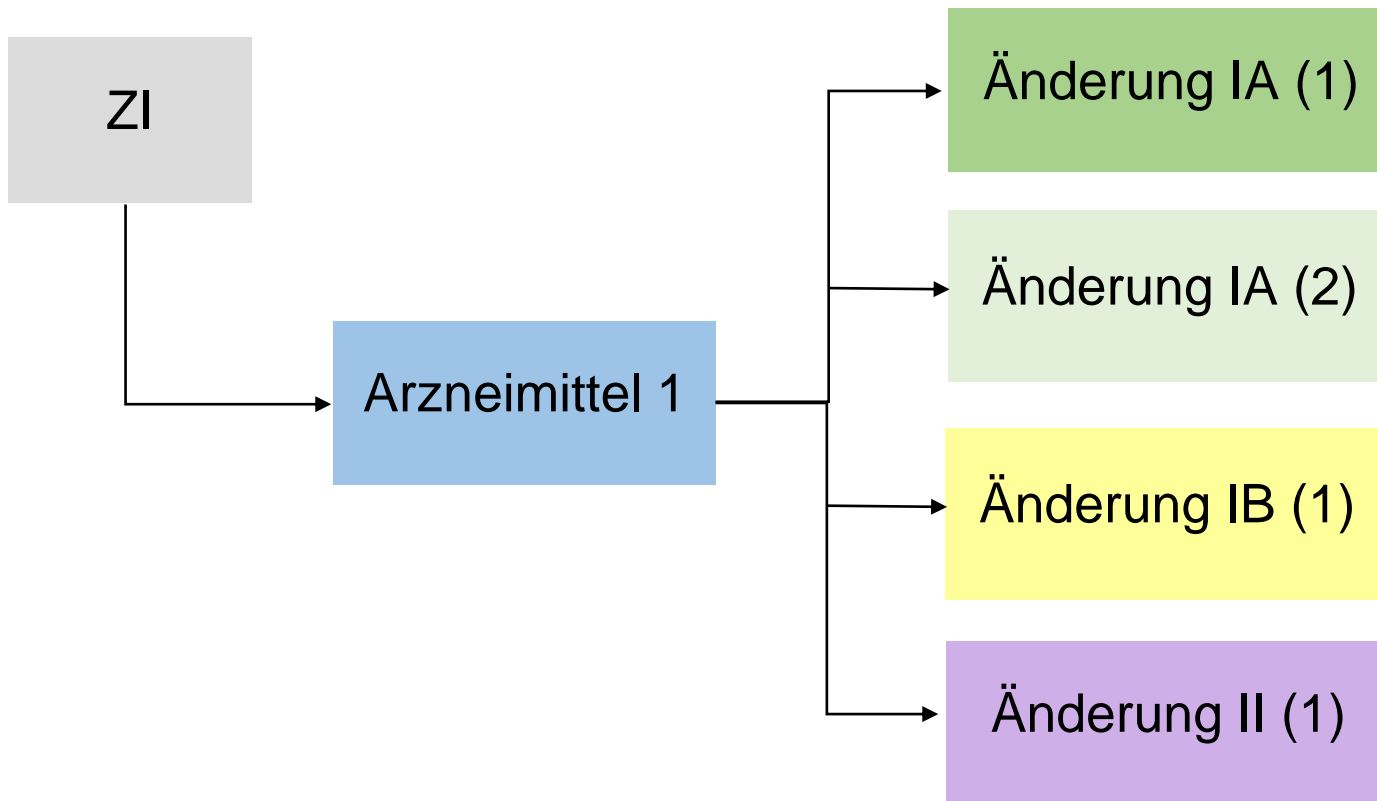
- **Gebühren**

Max. Neuzulassungsgebühr für entsprechendes AM
(Plafonierung)

- **Frist**

Die Bearbeitung aller Änderungen des Mehrfachgesuchs richtet sich nach der höchsten zeitlichen Vorgabe des im Gesuch enthaltenen Änderungstypen (Art. 22c Abs. 2 und 3 AMZV)

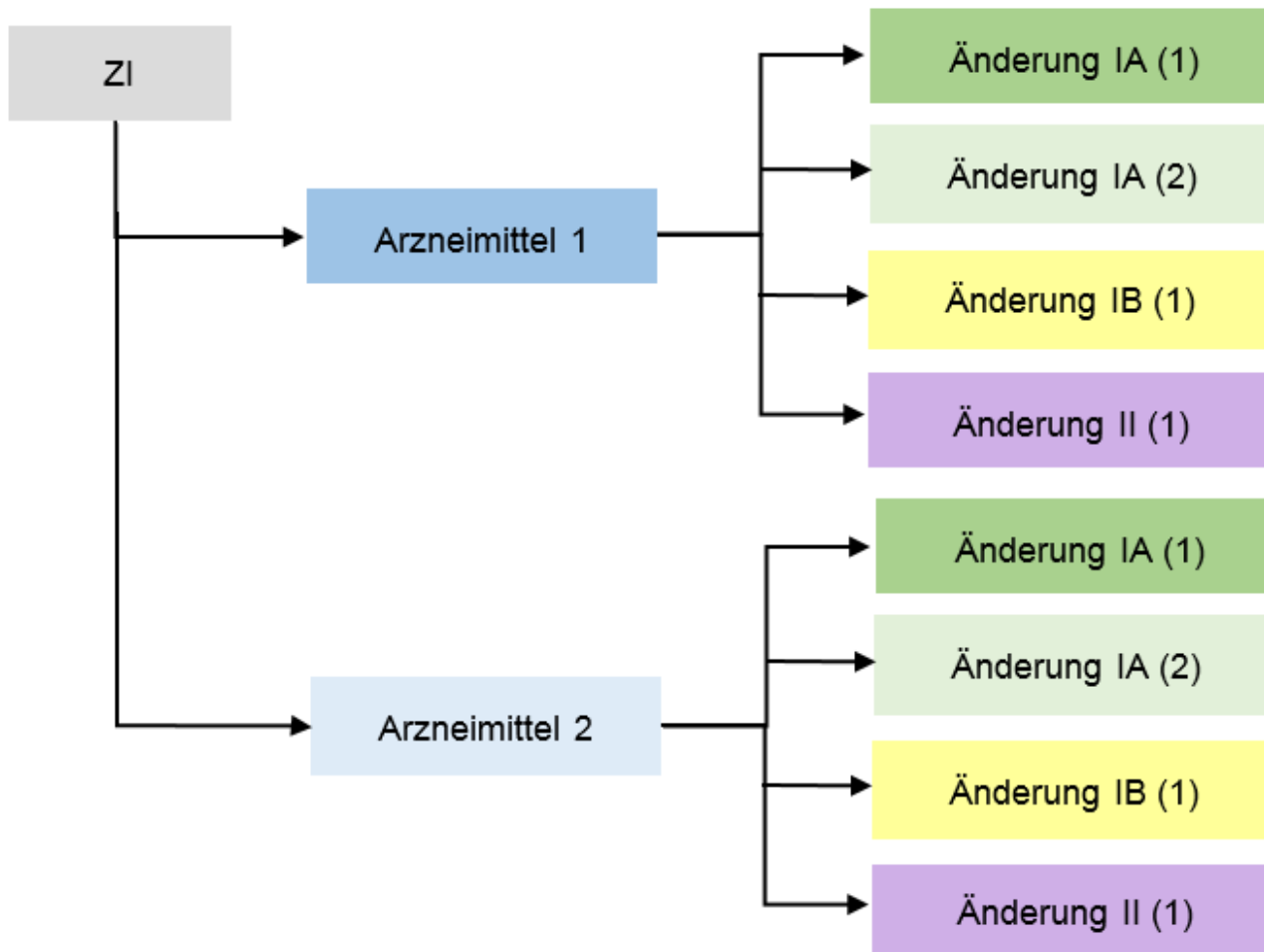
Umsetzung – Mehrfachgesuch



Umsetzung – Mehrfachgesuch

- Sicherheitsrelevante Änderungen (C.I.100, Typ II) **nicht** Teil von Mehrfachgesuchen
- Indikationserweiterungen, die im beschleunigten Verfahren (BZV) resp. im Verfahren mit Voranmeldung (VmVA) bearbeitet werden, **nicht** Teil von Mehrfachgesuchen
- **Kombinationen** von Sammel- und Mehrfachgesuchen sind möglich

Umsetzung – Sammel-Mehrfachgesuch



Übergangsregelung

- Bis **Ende 2018** gemäss bestehendem Heilmittelgesetz und mit aktuellem Formular und aktueller Kategorisierung
- Ab **Anfang 2019** nach revidiertem Heilmittelgesetz und mit «neuem» Formular und neuer Kategorisierung
- **Ab 1. Dezember 2018** wird neues FO akzeptiert

Key Messages

- Maximale **Harmonisierung** mit EU System
- Prozess **Do and Tell**
- Fristen **verkürzt**, nicht gleich EU
- Sammel-, Mehrfachgesuche und Kombinationen davon möglich, thematischer Zusammenhang nicht zwingend
- Keine Folgeänderungen mehr

Rechtsgrundlagen

- **VAM** (Arzneimittelverordnung, SR 812.212.21)
 - Art. 21 Nachträglich zu meldende geringfügige Änderung
 - Art. 22 Vorgängig zu meldende geringfügige Änderungen
 - Art. 23 Grössere Änderungen
 - Art. 24 Zulassungserweiterungen
 - Art. 25 Einstufung der Änderungen und Verfahren
- **AMZV** (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22)
 - Art. 22a Einstufung der Änderungen
 - Art. 22b Sammelgesuche
 - Art. 22c Mehrfachgesuche
 - Anhang 7 Liste der Änderungen nach den Artikeln 21-24 VAM**
- **GebV-Swissmedic** (SR 812.214.5)

Vorgabedokumente

- **Wegleitung** *Änderungen und Zulassungserweiterungen
HMF4*
- **Wegleitung** *Änderung Name oder Domizil
ZulassungsinhaberIn*
- **Formular** *Änderungen und Zulassungserweiterungen
HMF4*

BACKUP

Gleiche Typen IA/IA_{IN} – Beispiel



Änderung **Hilfsstoffzusammensetzung**

- Druckfarben, B.II.a.1a)
- Geschmacks- und/oder Farbstoffen, B.II.a.3a)1.+ 2.
- Überzug feste Darreichungsformen, B.II.a.4a)

Konsequenz

Keine Vergabe neuer Packungscode, da bereits umgesetzt

Beispiele

- Tablettenfarbe neu gelb anstelle von blau
- Sirup schmeckt neu nach Banane anstelle nach Erbeere

Gleicher Typ IA_{IN} – Beispiel

Änderung von **Name** und/oder **Adresse**
Zulassungsinhaberin (A.1, Typ IA_{IN})



- Firma beantragt Änderung der Betriebsbewilligung bei Swissmedic
- Swissmedic löst A.1 aus, A.1 muss von Firma nicht separat gemeldet werden

Spezialfall

A.1 kann von Firma erst **nach** Genehmigung geänderte Betriebsbewilligung umgesetzt werden

Unterschiede Typen - EU: IA_{IN} und CH IB - Warum?

- **Neue oder geänderte Packungsgrösse**

- Änderung der Packungsgrösse des Fertigprodukts (B.II.e.5)
- Änderung der Anzahl Einheiten in einer Packung (a)
- Änderung innerhalb des Bereichs der derzeit genehmigten Packungsgrössen (1., IA_{IN})
- Bsp.:
Bisher: 30 und 100 Tabletten - neu: 30, 50 und 100 Tabletten

- **A.102 als Typ IB in der Schweiz**

- **Grund**

- Jede Packung benötigt Code von Swissmedic
- Packungscode vor Umsetzung (Druck der Packungen) bekannt
- Vergabe Code erst mit Gutheissung Änderung

Unterschiede Typen - EU: **IB** und CH **IA_{IN}**

- Anpassung der Arzneimittelinformationen von Referenz an Original
 - C.I.2 a) als **Typ IB** in der EU
- **C.I.2a) als Typ IA_{IN}** in der Schweiz
- **Bedingung(en)** erfüllt
 - **1:** «Die Arzneimittelinformation des Arzneimittels verfügt in den von der Änderung betroffenen Rubriken über den identischen Text wie das Referenzarzneimittel / Referenzpräparat.»
 - **2:** «Falls zutreffend sind die Passagen des Referenzarzneimittels / Referenzpräparats im Zusammenhang mit Unterlagenschutz gestrichen (im Korrekturmodus)»
- Ansonsten ***Upgrade***
 - IA_{IN} zu IB, wenn nicht alle Bedingungen erfüllt sind