



# AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit  
und Ernährungssicherheit GmbH

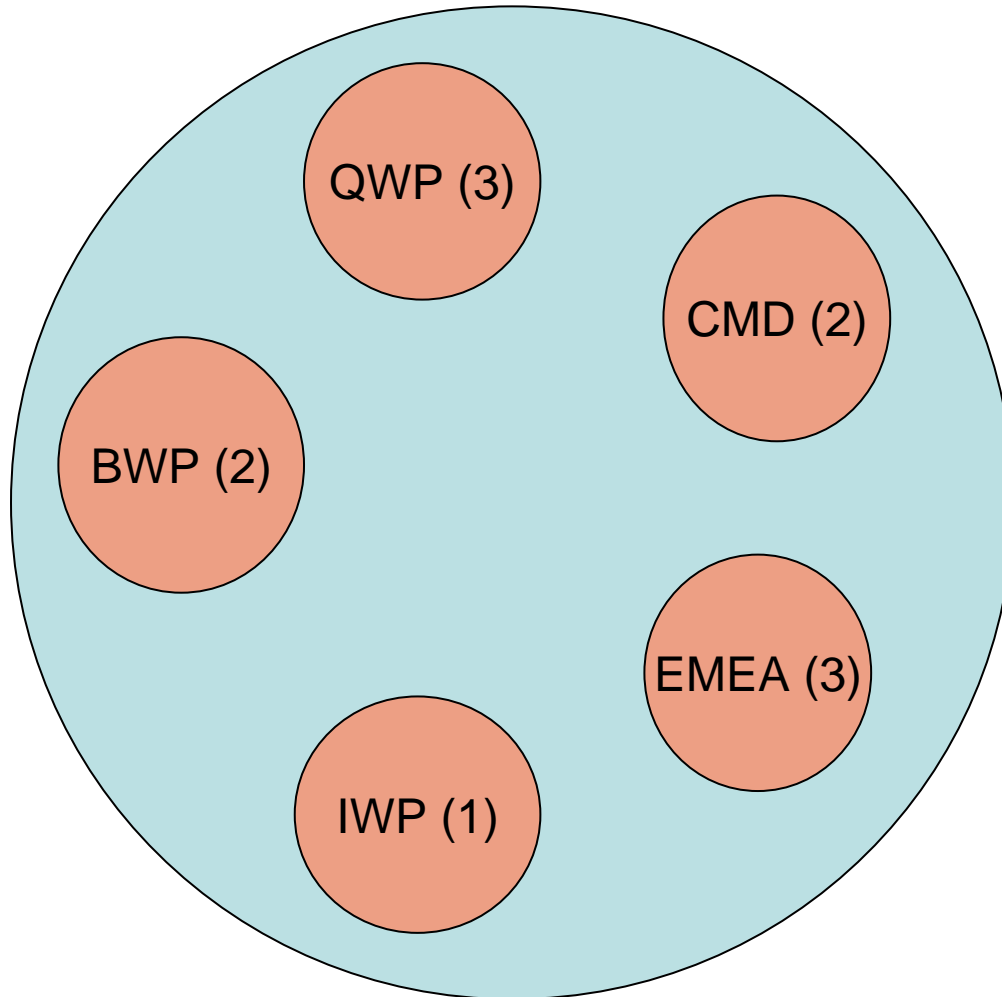
*Health. Nutrition. Safety.  
Our Concern.*

# Guidelines on the Details of the Various Categories of Variations

31.03.2009

DI Susanne Stotter  
AGES PharmMed, Wien

# Entstehung der Leitlinie



- Guideline vom EMEA an EU Kommission am 02.03.2009
- publiziert für Kommentare am 20.03.2009
- Kommentare bis zum 18.05.2009

- Gesetzestext (Variation Regulation) und Anhänge
- Leitlinie
  - detaillierte Einstufung der Änderungen
  - Vorteile der Leitlinie
    - flexibler
    - leichteres update um Entwicklungen Rechnung zu tragen möglich

- geringfügige Änderung des **Typs IA**  
gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels
- geringfügige Änderung des **Typs IB**  
weder eine geringfügige Änderung des Typs IA noch eine größere Änderung des Typs II noch eine Erweiterung
- größere Änderung des **Typs II**  
umfangreiche Folgen für die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels, aber keine Erweiterung

- Zulassungserweiterung  
Einstufung gemäß Anhang I
- Änderungen Typ IA, Typ II  
Einstufung gemäß Anhang II
- Typ IB „by default“  
Änderungen die weder im Anhang I noch  
im Anhang II genannt sind

## Anhang II: Einstufung der Änderungen

- 1. geringfügige Änderungen des Typs IA
- 2. größere Änderungen des Typs II

# Einstufung der Änderungen (4)

1. Folgende Änderungen sind als geringfügige Änderungen des Typs IA einzustufen:
  - (a) Änderungen rein administrativer Art im Zusammenhang mit der Identität und den Kontaktdaten:
    - des Zulassungsinhabers;
    - des Herstellers oder Lieferanten eines Ausgangsstoffs, eines Reagens, eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Zwischenerzeugnisses oder eines Fertigerzeugnisses;
  - (b) Änderungen im Zusammenhang mit der Streichung eines Herstellungsstandortes, darunter auch für einen Wirkstoff, ein Zwischen- oder Fertigerzeugnis, einen Verpackungsstandort, einen für die Chargenfreigabe verantwortlichen Hersteller, einen Standort, an dem die Chargenkontrolle erfolgt;
  - (c) Änderungen aufgrund geringfügiger Änderungen an einem genehmigten physikalisch-chemischen Prüfverfahren, wenn nachgewiesen wird, dass das aktualisierte Verfahren dem früheren Prüfverfahren mindestens gleichwertig ist, entsprechende Validierungsstudien durchgeführt wurden und die Ergebnisse belegen, dass das aktualisierte Prüfverfahren dem früheren mindestens gleichwertig ist;

# Einstufung der Änderungen (5)

- (d) Änderungen aufgrund geänderter Spezifikationen des Wirkstoffs oder eines Hilfsstoffs zwecks Anpassung an eine Aktualisierung der entsprechenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats, wenn die Änderung ausschließlich zwecks Übereinstimmung mit dem Arzneibuch vorgenommen wird und die Spezifikationen in Bezug auf produktspezifische Eigenschaften unverändert bleiben;
- (e) Änderungen aufgrund eines veränderten Verpackungsmaterials, welches mit dem Fertigerzeugnis nicht in Berührung kommt, die die Abgabe, Verabreichung, Unbedenklichkeit oder Haltbarkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen;
- (f) Änderungen im Zusammenhang mit der Verschärfung der Spezifikationsgrenzwerte, wenn die Änderung nicht Folge einer Verpflichtung aufgrund früherer Beurteilungen zur Überprüfung der Spezifikationsgrenzwerte ist und nicht auf unerwartete Ereignisse im Verlauf der Herstellung zurückgeht.

2. Folgende Änderungen sind als größere Änderungen des Typs II einzustufen:
- (a) Änderungen im Zusammenhang mit dem Hinzufügen einer neuen therapeutischen Indikation oder der Änderung einer bestehenden Indikation;
  - (b) Änderungen im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen der Zusammenfassung der Produktmerkmale vor allem aufgrund neuer Erkenntnisse zu Qualität, vorklinischen und klinischen Studien oder Pharmakovigilanz;
  - (c) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen außerhalb des Bereichs der genehmigten Spezifikationen, Grenzwerte oder Akzeptanzkriterien;
  - (d) Änderungen im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Formulierung, der Spezifikationen oder des

# Einstufung der Änderungen (7)

Verunreinigungsprofils des Wirkstoffs oder des fertigen Arzneimittels, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können;

- (e) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Herstellungsverfahrens oder -orts des Wirkstoffs für ein biologisches Arzneimittel;
- (f) Änderungen im Zusammenhang mit der Einführung eines neuen oder der Erweiterung eines genehmigten „Design Space“, falls dieser gemäß den einschlägigen europäischen und internationalen wissenschaftlichen Leitlinien entwickelt wurde;
- (g) Änderungen, die sich durch eine geänderte oder hinzugefügte nicht zur Lebensmittelerzeugung genutzte Zieltierart ergeben;
- (h) Änderungen, die sich durch den Austausch oder die Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen bei einem Tierimpfstoff gegen die Vogelgrippe, die Maul- und Klauenseuche oder die Blauzungenkrankheit ergeben;
- (i) Änderungen, die sich durch den Austausch eines Stamms bei einem Tierimpfstoff gegen die Pferdegrippe ergeben;
- (j) Änderungen im Zusammenhang mit Änderungen des Wirkstoffs eines saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffs für den Menschen;
- (k) Änderungen im Zusammenhang mit der Wartezeit eines Tierarzneimittels.

# Aufbau der Leitlinie (1)

- deckt nun alle Aspekte der Zulassungsunterlagen ab (klinische Prüfung, Pharmakovigilanz, etc.)
- in Analogie zur CTD Struktur geordnet
- Zusammenfassung ähnlicher Änderungen in Untergruppen (CEP relevant Änderungen, etc.)
- inkludiert ICH Konzept von ICH NfG 8-10

# Aufbau der Leitlinie (2)

- geringfügige Änderung des **Typs IA**  
Bedingungen und Dokumentation
- geringfügige Änderung des **Typs IB**  
Beispiele  
Dokumentation
- größere Änderung des **Typs II**  
Liste der Änderungen  
keine Bedingungen  
keine Dokumentation

# Aufbau der Leitlinie (3)

- **I. ADMINISTRATIVE CHANGES**
- **II. QUALITY CHANGES**
- **1. Active Substance**      a) Manufacture      b) Control of active substance      c) Container closure system      d) Stability
- **2. Finished Product**      a) Description and composition      b) Manufacture      c) Control of excipients      d) Control of finished product      e) Container closure system      f) Stability
- **3. CEP/TSE/monographs**
- **4. PMF/VAMF**
- **5. Medical Devices**
- **III. SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES**
- **1. Human and Veterinary medicinal products**
- **2. Veterinary medicinal product – specific changes**
- **Appendix: PMF / VAMF – SPECIFIC CHANGES**

# Aufbau der Leitlinie (4)

19	Change in the re-test period/storage period or storage conditions of the active substance		Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a)	Reduction in the re-test period/storage period of the active substance	1	1, 2, 3	IA
	b)	Extension or introduction of a re-test period/storage period of active substances.		1, 2, 3	IB
	c)	Change in storage conditions of the active substance		1, 2, 3	IB
	d)	Change in storage conditions of biological/immunological active substances, when the stability studies have not been performed in accordance with a currently approved stability protocol			II
	e)	Extension of the shelf-life based on extrapolation of stability data			II
<b>Conditions</b>					
	1.	The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
<b>Documentation</b>					
	1.	Amendment to relevant sections of Part IIF or equivalent in the CTD format must contain results of appropriate real time stability studies; conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two (three for biological medicinal products) pilot or production scale batches of the active substance in the authorised packaging material and covering the duration of the requested re-test period or requested storage conditions.			
	2.	Confirmation that stability studies have been done to the currently approved protocol. The studies must show that the agreed relevant specifications are still met.			
	3.	Copy of approved specifications of the active substance.			

# Einstufung als Typ IA (Annual Report)/IA<sub>in</sub> (1)

- Type IA<sub>in</sub>  
to be notified immediately after the changes have been implemented
- Type IA (Annual Report)  
to be notified within 12 months following implementation
- Task Force Empfehlung  
Einstufung kritisch Überdenken (Text relevant?)  
IA<sub>in</sub> nur falls fachlich erforderlich

# Einstufung als Typ IA (Annual Report)/IA<sub>in</sub> (2)

5	Change in the name and/or address of a manufacturer of the finished product, including quality control sites		Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a)	Manufacturer responsible for batch release	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
	b)	All other	1	1, 2	IA
<b>Conditions</b>					
	1.	The manufacturing site and all manufacturing operations shall remain the same.			
<b>Documentation</b>					
	1.	Copy of the modified manufacturing authorisation, if available; or a formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name and/or address is mentioned.			
	2.	If applicable, replacement page(s) of Part IIB or equivalent in the CTD format, including revised product information as appropriate.			

- Entwurf kritisch hinterfragen
- fehlen Typ IA Änderungen?
- fehlen Typ II Änderungen?
- braucht man mehr Beispiele für Typ IB Änderungen?



# AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit  
und Ernährungssicherheit GmbH



*Health. Nutrition. Safety.  
Our Concern.*

**[www.ages.at](http://www.ages.at)**