



Swiss implementation of the revised EC Variations Guideline – Old wine in new bottles?

Ulla Grauschopf, Head of the Quality Assessment Division

Disclaimer

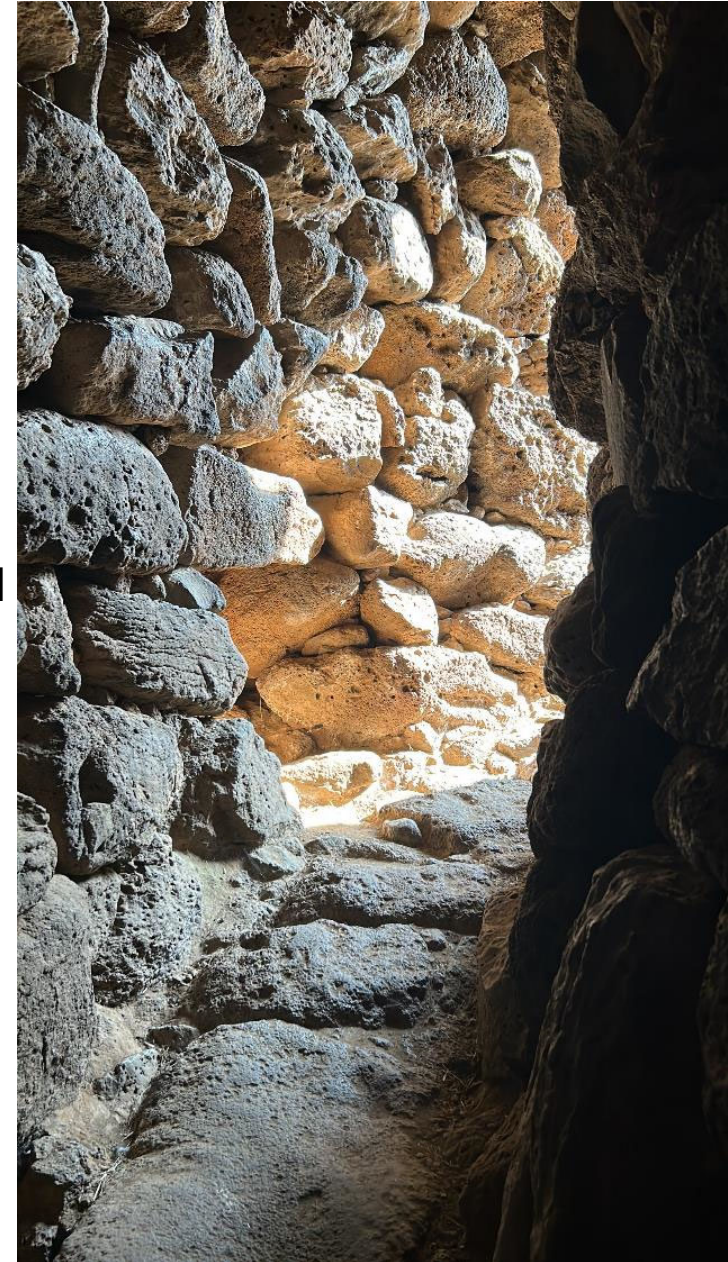
This topic is currently the subject of an ongoing legislative procedure

Background & history (1/3)

- Variations introduced in the EU as early as 2010 and last revised in 2013
- The handling of variations after market launch ("post approval changes") was harmonised with the EU processes in Switzerland in 2019

The aim of this harmonisation was:

- to use an established system in the EU in Switzerland as well
- to standardise the work of globally operating companies as far as possible
- wherever possible, to dispense with a "Swiss finish"



Background & history (2/3)

- Introduction of
 - **37** variations of type IA_{IN}
 - **86** variations of type IA
 - **191** variations of type IB
 - **94** variations of type II
 - **12** extensions
- CH-specific
 - X. Variations to Plasma Master Files (PMF)
 - Y. Variations relating to complementary and herbal medicines with a reduced dossier

Annex 7 TPLRO

Guidance document

Form

Background & history (3/3)

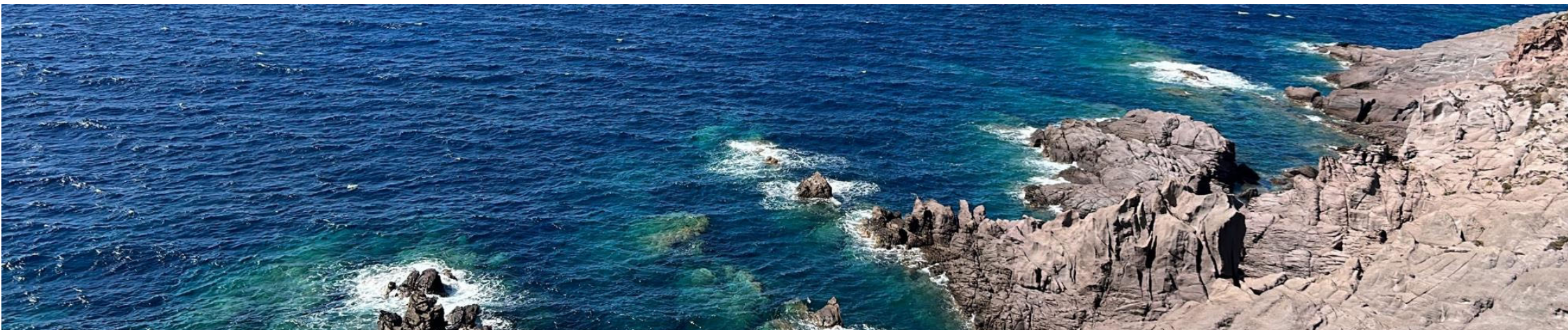
Maximum harmonisation with the EU system

Identical variation types EU – CH

Identical specific variations EU – CH

Analogous grouping EU – CH

Independent as regards timelines



... a few Swissmedic figures from 2023

- 17,854 variations (IA, IB, II)
- Processing of
 - $\approx 3,000$ type IA_{IN}
 - $\approx 5,500$ type IA
 - $\approx 6,500$ type IB
 - $\approx 2,800$ type II
- Inquiries about variation classifications

What has happened since 2019

- CH adaptation in July '22: additional type II variation B.I.a.5.b
- In the EU:
 - EMA Procedural Advice on Recommendations on unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008
 - CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008
- EU/Associations: Preparation for revision, including various promises & demands

- The Annex of the Variations Classification Guidelines should be revised regularly to reflect scientific progress and to implement the Art 5 recommendations:

- To consider the Variations Classification Guideline to be the EMA/HMA (CMDh) guideline, instead of the EC guideline in view of more regular/frequent updates (around 50 recommendations to Art 5 have already been issued but the guideline has not amended).
- To extend risk-based approaches to variation categorisation for well-characterised biological medicinal products or herbal medicines by removing the default classification of manufacturing changes major variations of Type II, and the specific exclusions that preclude the use of the Type IA variation category.
- To develop a new vaccine-specific annex to the EU Variations Guideline modelled on the WHO "Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines" to promote international alignment of regulatory requirements for post-authorisation lifecycle management.
- To ensure the new Medical Devices Regulation requirements are properly reflected in the Variations Classification guideline.

[ESE_2019_Medicine-for-Europe_AESGP_Variation_WEB.pdf](#)
(medicinesforeurope.com)

“After more than 20 years since the last major revision, now is the time to update the regulatory framework for variations to simplify and adapt it to keep pace with scientific development. This will benefit patients by decreasing the risk for shortages and ensuring swifter access to innovative medicines and optimise life-cycle management to ensure the availability of safe, effective and innovative treatments to patients in a timely manner.” - Pär Tellner, Simon Bennett & Markus Goese, 16.03.2023 EFPIA homepage

Variations guidelines: Proposed amendments to the European Commission guidelines on variations categories and procedures

The proposed amendments aim to make the lifecycle management of medicinal products for human use more efficient and future-proof.

EMA website, 13.06.2024

“European commission proposes to simplify the requirements and procedures, make regular updates, modernise the framework, adapt the rules for grouping and work-sharing, adapt the classification for some products, reduce cost and administrative burden, and implement a risk-based approach.”

... and now? The Big Picture (EU)...

The following are being considered, for example

- the inclusion of variations that occur frequently, but that were overlooked in the old Guideline (Art. 5 CMDh List)
- greater flexibility for vaccines
- the risk-based reclassification of certain variation types in lower categories
- more flexible handling of new classifications of the Article 5 process: direct publication in the electronic version of the "Guideline on the details of the various categories of variations"
- the bundling of type IA variation within the framework of an "annual update"
- further steps relating to ICHQ12 tools

SMC approach

- As in the EU: Integration of the proposals in the new draft of Annex 7 of TPLRO
 - Additions/deletions in the existing sections
 - Addition of new categories

B.I.a.4 Änderung von Inprozesskontrollen oder Inprozessgrenzwerten bei der Herstellung des Wirkstoffs	Typ
a) <u>Einengung der Inprozessgrenzwerte</u>	IA
b) <u>Hinzufügung einer neuen Inprozesskontrolle mit Grenzwerten und mit dem entsprechenden analytischen Verfahren</u>	IA
c) <u>Streichung einer nicht signifikanten oder obsoleten Inprozesskontrolle (*)</u>	IA
d) <u>Ausweitung der genehmigten Inprozessgrenzwerte, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnten</u>	II
e) <u>Streichung einer Inprozesskontrolle, die erhebliche Auswirkungen auf die Gesamtqualität des Wirkstoffs haben könnte</u>	II
f) <u>Hinzufügung oder Austausch Geringfügige Änderung eines analytischen Verfahrens einer Inprozesskontrolle als Folge eines Sicherheits- oder Qualitätsproblems</u>	IB IA
g) <u>Austausch einer Inprozesskontrolle</u>	IB

Examples of possible downscalings

- Active substance stability B.I.d

4. Verlängerung der Retest-Periode /
Haltbarkeitsfrist eines biologischen oder
immunologischen des Wirkstoffs gestützt auf
Echtzeitdaten, die keinem genehmigten
Stabilitätsprüfplan entsprechen entspricht oder
eine Verlängerung aufgrund einer Extrapolation
von Stabilitätsdaten gemäss den relevanten
Stabilitätsleitlinien

Type II → type IB

5. Verlängerung oder Einführung einer Retest-
Periode / oder einer Haltbarkeitsfrist des
Wirkstoffs aufgrund von gestützt auf
Echtzeitdaten, die vollständig dem genehmigten
Stabilitätsprüfplan entsprechen

Type IB → type IA

Examples of possible additions

- B.I.a.2 Änderung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs:
Streichung eines Herstellungsprozesses des Wirkstoffs → Typ IA
- B.II.b.3 Änderung des Herstellungsprozesses des Fertigprodukts einschliesslich eines bei der Herstellung des Fertigprodukts verwendeten Zwischenprodukts: **Änderung der Haltezeit eines Zwischenprodukts oder Bulkprodukts, das in der Herstellung des Fertigprodukts verwendet wird → Typ IB**
- B.II.d.1 Änderung des Spezifikationsattributs und/oder der Akzeptanzkriterien des Fertigprodukts: **Änderung des Prüfintervalls eines Spezifikationsattributs, von Routineprüfung auf Nichtroutineprüfung (Skip Testing oder periodisches Prüfintervall) → Typ IB**

Example of possible clarifications

- In Änderungsnummer B.II.b.1 «Austausch oder Hinzufügung Änderung eines Herstellungsstandorts für einen Teil oder den gesamten Herstellungsprozess des Fertigprodukts (mit Ausnahme der Standorte für die Chargenfreigabe und der Qualitätskontrolle)» soll ein **komplexer Herstellungsprozess** unter anderem Situationen abdecken, in denen der Zusammenhang zwischen Qualitätsmerkmalen und In-vivo-Ergebnis nicht vollständig verstanden wird.
 - Ein komplexer Herstellungsprozess könnte die folgenden Szenarien betreffen (nicht abschliessende Liste): **z. B. Nano-Arzneimittel, ATMP, liposomale Formulierungen, Lipid-Nanopartikel, kontinuierliche Herstellung, dezentrale Herstellung, Inhalationsprodukte.**

Examples of possible novelties for herbal medicinal products

- B.I.a.2.c Änderung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs:
Änderung des geographischen Ursprungs eines pflanzlichen Ausgangsstoffs und/oder der Produktion eines pflanzlichen Stoffes → Typ IB
- B.I.a.1.e Änderung des Herstellers eines bei der Herstellung eines Wirkstoffs verwendeten Ausgangsstoffs, Reagens oder Zwischenprodukts:
Hinzufügung oder Austausch eines neuen Lieferanten eines pflanzlichen Ausgangsstoffs oder eines neuen Herstellers eines pflanzlichen Wirkstoffs, welcher den pflanzlichen Ausgangsstoff auf dieselbe oder eine andere Art gewinnt (d.h. aus Anbau oder aus Wildsammlung) → Typ IB
- B.I.b.1.j Änderung des analytischen Markers oder Erweiterung der spezifizierten Grenzwerte des analytischen Markers bei einem pflanzlichen Wirkstoff («andere» Extrakte) → Typ IB

swissmedic

Examples of possible novelties

- B.I.b.3 new section on the **reference standards**

B.I.b.3 Änderung eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates für einen biologischen Wirkstoff oder ein biologisches Fertigprodukt	Typ
a) Austausch eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates, dessen Austausch nicht durch ein genehmigtes Qualifikationsprotokoll abgedeckt ist ⁽¹⁾	II
b) Austausch eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates, dessen Austausch nicht durch ein genehmigtes Qualifikationsprotokoll abgedeckt ist, für welches Prüfergebnisse zur Vergleichbarkeit mit dem aktuellen und dem vorgeschlagenen Referenzstandard oder Referenzpräparat vorhanden sind.	IB
c) Einführung eines Qualifikationsprotokolls für die Herstellung bzw. den Austausch eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates ⁽²⁾	II
d) Substantielle Änderung eines Qualifikationsprotokolls für die Herstellung bzw. den Austausch eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates, welches erhebliche Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Wirkstoffs oder des Fertigprodukts haben könnte	II
e) Andere Änderung eines Qualifikationsprotokolls für den Austausch eines firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates	IB
f) Verlängerung der Retest -Periode / Haltbarkeitsfrist des firmeneigenen Referenzstandards oder Referenzpräparates gestützt auf Echtzeitdaten, die vollständig dem genehmigten Stabilitätsprüfplan entsprechen	IB

Examples of possible novelties

- B.I.e Additional **regulatory instruments** (formerly Design Space & Change Management Protocol)

a) Neuer Design-Space für einen oder mehrere Herstellschritte des Wirkstoffs einschliesslich der daraus resultierenden Inprozesskontrollen und/oder analytischen Verfahren			II
b) Neuer Design-Space (method operable design range (MODR)) für ein Prüfverfahren für Ausgangsstoffe, Reagenzien, Zwischenprodukte und/oder des Wirkstoffs			II
c) Erweiterung eines genehmigten Design-Space für den Wirkstoff und/oder analytische Verfahren für Ausgangsstoffe, Reagenzien oder Zwischenprodukte			IB

Examples of possible novelties : PLCM document for active substances

B.I.e.6 Einführung eines Produkt Lebenszyklus Management Dokuments für den Wirkstoff	Typ
	II
B.I.e.7 Änderungen von Prozessparametern oder Qualitätsattributen für den Wirkstoff beschrieben im Produkt Lebenszyklus Management Dokument	Typ
a) Grössere Änderung eines Prozessparameters oder Qualitätsattributs	II
b) Geringfügige Änderung eines Prozessparameters oder Qualitätsattributs	IA
c) Geringfügige Änderung eines Prozessparameters oder Qualitätsattributs	IA_{IN}
d) Andere Änderungen eines Prozessparameters oder Qualitätsattributs	IB

Example of possible novelties relating to vaccines with the potential to deal with a health emergency

- B.I.a.6 Änderungen des Wirkstoffs eines Impfstoffs gegen das humane SARS-CoV-2 oder eines anderen Impfstoffs mit dem Potenzial eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen
 - Austausch oder Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen für einen humanen SARS-CoV-2 Impfstoff oder eines anderen Impfstoffs mit dem Potenzial eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen → **Type II**
 - Streichung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen für einen humanen SARS-CoV-2 Impfstoff oder eines anderen Impfstoffs mit dem Potenzial eine gesundheitliche Notlage zu bewältigen → **Typ IB**

Examples of possible novelties for medical device components

- Hinzufügung, Austausch oder andere Änderungen einer **beigepackten** Medizinproduktkomponente oder eines **referenzierten** Medizinprodukts, die einen erheblichen Einfluss auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnten → Typ II
- Geringfügige Änderung einer **beigepackten** Medizinproduktkomponente oder eines **referenzierten** Medizinprodukts, die keine Auswirkung auf die Funktion und Sicherheit der Medizinproduktkomponente / des Medizinprodukts noch auf die Qualität des Arzneimittels oder die Gebrauchstauglichkeit der Medizinproduktkomponente / des Medizinprodukts hat
Typ II → Type IB

Examples of possible novelties for medical device components

B.IV.2 Änderungen einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts	Typ
a) Hinzufügung oder Austausch einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts oder eine grössere Änderung des Materials und/oder Design und/oder der Funktionsmerkmale der Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die einen erheblichen Einfluss auf die Verabreichung, Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels haben könnte	II
b) Hinzufügung oder Austausch einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die keinen erheblichen Einfluss auf die Funktion, Verabreichung, Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels hat	IB
c) Streichung einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts, die nicht zu einer kompletten Streichung einer Dosisstärke oder Darreichungsform führt	IA _{IN}
d) Änderung des Materials einer Medizinproduktkomponente, die nicht in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt	IA
e) Änderung des Materials einer Medizinproduktkomponente, die in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt, aber keinen erheblichen Einfluss auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels hat oder keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält, bei denen eine Bewertung der Daten zur Virussicherheit oder des TSE-Risikos erforderlich ist	IB
f) Hinzufügung oder Austausch eines Lieferanten / Herstellers einer bestehenden Medizinproduktkomponente	IA
g) Hinzufügung oder Austausch eines Standorts, der für die Sterilisation der Medizinproduktkomponente verantwortlich ist, oder Änderung des Sterilisationsprozesses der Medizinproduktkomponente, wenn diese steril geliefert wird	IB
h) Andere geringfügige Änderung einer Medizinproduktkomponente eines untrennbaren (integralen) Kombinationsprodukts	IA

Swissmedic information on **combination products**:

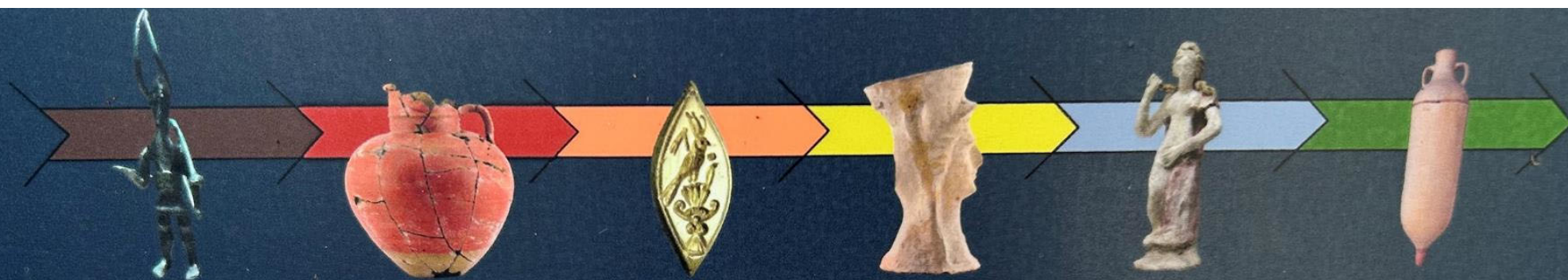
Website: [Combination products \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/combination-products)

Questions: anfragen-kombinationsprodukte@swissmedic.ch

Questions & answers [Questions and answers concerning combination products \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/questions-and-answers-concerning-combination-products)

Next steps

- The draft of the Variations Guidelines was published by the EMA for consultation (13 June – 23 August 2024): [Variations guidelines: Proposed amendments to the European Commission guidelines on variations categories and procedures | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) → *Guidance on the transition period between the date on which the updated Variations Regulation will become applicable (January 2025) and **the date of application of the updated Variations Guidelines will be issued in due course**. A second revision of the variation framework is foreseen once the revision of the basic pharmaceutical legislation has been completed and additional provisions have been added to the legal framework, making it possible to explore additional options and further optimise the lifecycle management of medicines (e.g. digitalisation, full implementation of ICH Guidelines)*
- Processing by the EMA of comments arising from the consultation process
- Review, revision and follow-up in connection with the ongoing revision process by Swissmedic
- The revised Annex 7 TPLRO is scheduled to **enter into force** in the **2nd half of 2025**



Conclusion

Not old wine in new bottles, but rather a lot of fresh wine in new and more flexible bottles!



<https://smarketer.shopping/>

Thank you for your attention!

