



## **Implementazione svizzera dell'EC Variations Guideline riveduta: vino vecchio in botti nuove?**

Ulla Grauschopf, capo divisione Quality Assessment

## Disclaimer

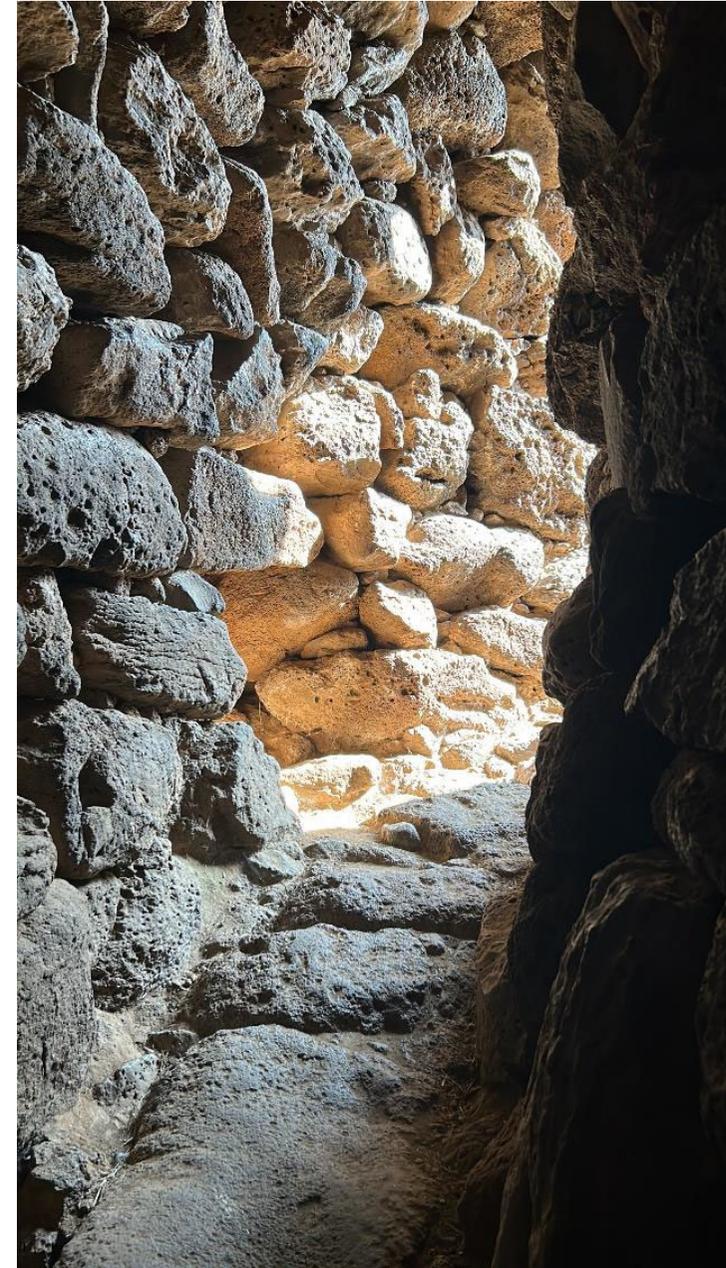
*La tematica è attualmente oggetto di un  
procedimento di revisione in corso*

## Contesto e storia (1/3)

- Introduzione delle variazioni nell'UE già nel 2010 con l'ultima revisione nel 2013
- Allineamento ai processi dell'UE in Svizzera della gestione delle modifiche dopo l'introduzione sul mercato («post approval changes») nel 2019

### **Lo scopo di questa armonizzazione era:**

- applicare anche in Svizzera un sistema affermato nell'UE
- rendere il più uniforme possibile il lavoro delle aziende che operano a livello globale
- rinunciare, ove possibile, a uno Swiss Finish



## Contesto e storia (2/3)

- Introduzione di
  - **37** modifiche del tipo IA<sub>IN</sub>
  - **86** modifiche del tipo IA
  - **191** modifiche del tipo IB
  - **94** modifiche del tipo II
  - **12** estensioni dell'omologazione
- Specificità per la Svizzera
  - X. Modifiche per Plasma Master File (PMF)
  - Y. Modifiche per medicinali complementari e fitoterapeutici con dossier in forma ridotta

**Allegato 7 OOMed**

**Guida complementare**

**Formulario**

## Contesto e storia (3/3)

### Massima armonizzazione con il sistema UE

Stessi tipi di modifica UE – CH

Stesse modifiche concrete UE – CH

Raggruppamento analogo UE – CH

Autonomia nelle scadenze



## ... alcune cifre di Swissmedic del 2023

- 17 854 modifiche (IA, IB, II)
- Elaborazione di
  - $\approx$  3000 tipo IA<sub>IN</sub>
  - $\approx$  5500 tipo IA
  - $\approx$  6500 tipo IB
  - $\approx$  2800 tipo II
- Richieste di classificazione delle modifiche

## Cos'è successo dal 2019

- Adeguamento CH luglio 22: modifica aggiuntiva di tipo II B.I.a.5.b
- Nell'UE:
  - 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
- UE/associazioni: preparazione alla revisione, incluse diverse promesse e richieste

- 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](http://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 homepage, 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.”*

## ...e ora? The Big Picture (EU)...

È previsto per esempio quanto segue

- Inserimento di variazioni che si verificano frequentemente ma che sono state trascurate nella vecchia Guideline (articolo 5 elenco CMDh)
- Flessibilità estesa nei vaccini
- Riclassificazione basata sul rischio di alcuni tipi di variazioni in categorie inferiori
- Gestione più flessibile delle nuove classificazioni del processo nell'articolo 5: pubblicazione diretta in versione elettronica della «Guideline on the details of the various categories of variations»
- Raggruppamento delle variazioni di Tipo IA nell'ambito di un «annual update»
- Passi successivi riguardo agli strumenti ICHQ12

## Approccio di SMC

- In analogia all'UE: inserimento delle proposte nella revisione dell'allegato 7 dell'OOMed
  - Aggiunte/soppressioni nelle sezioni esistenti
  - Aggiunta di nuove categorie

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

## Esempi di possibili declassamenti

- Stabilità del principio attivo 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

Tipo II → Tipo IB

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

Tipo IB → Tipo IA

## Esempi di possibili aggiunte

- 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**

## Esempio di possibili precisazioni

- 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.**

# Esempi di possibili innovazioni nei medicinali fitoterapeutici

- 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

## Esempi di possibili innovazioni

- B.I.b.3 Nuova sezione sugli **standard di riferimento**

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 <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	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

## Esempi di possibili innovazioni

- B.I.e **Strumenti normativi** aggiuntivi (ex spazio di sviluppo & protocollo di gestione delle modifiche)

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

## Esempi di possibili innovazioni: PLCM Document principio attivo

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

# Esempio di possibili innovazioni per vaccini con potenziale di affrontare un'emergenza sanitaria

- 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**

# Esempi di possibili innovazioni per componenti costituite da un dispositivo medico

- 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

# Esempi di possibili innovazioni per componenti costituite da un dispositivo medico

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 <sub>IN</sub>
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

Informazioni di Swissmedic su **prodotti combinati**:

Sito web: [Prodotti combinati \(swissmedic.ch\)](http://Prodotti%20combinati%20(swissmedic.ch))

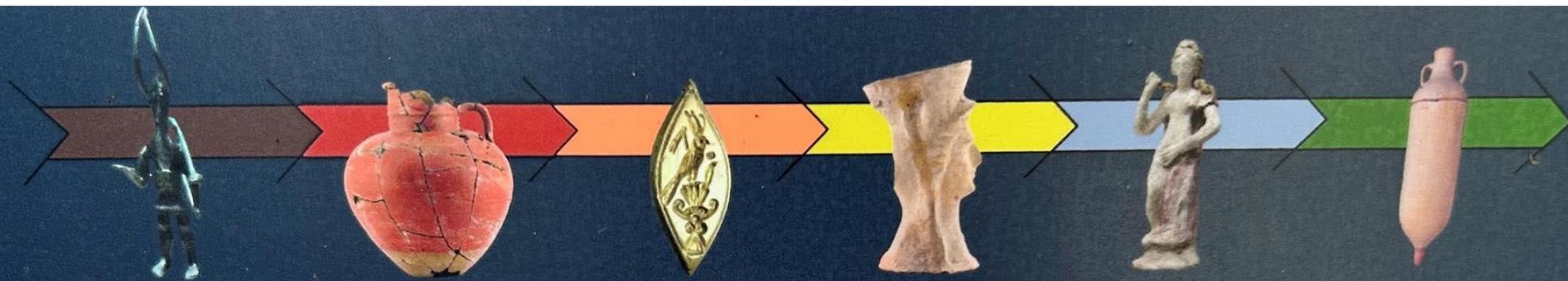
Richieste: [anfragen-](mailto:anfragen-kombinationsprodukte@swissmedic.ch)

[kombinationsprodukte@swissmedic.ch](mailto:kombinationsprodukte@swissmedic.ch)

Domande e risposte: [Domande e risposte su prodotti combinati \(swissmedic.ch\)](http://Domande%20e%20risposte%20su%20prodotti%20combinati%20(swissmedic.ch))

## Passi successivi

- La bozza delle Variations Guidelines è stata pubblicata dall'EMA per la procedura di consultazione (13 giugno – 23 agosto 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)*
- Elaborazione da parte dell'EMA dei commenti scaturiti dalla procedura di consultazione.
- Verifica, revisione e aggiornamento nell'ambito della procedura di revisione in corso da parte di Swissmedic
- L'**entrata in vigore** dell'Allegato 7 OOMed riveduto è prevista per la **seconda metà del 2025**.



## Conclusione

Non si tratta di vino vecchio in botti nuove, ma piuttosto di molto vino fresco in botti nuove e più flessibili!



<https://smarketer.shopping/>

Grazie per l'attenzione!

