

**Mitteilung**  
**der Regierung der Bundesrepublik Deutschland**  
**an die Kommission der Europäischen Gemeinschaften**  
**vom 4. Januar 2008**

**Public Consultation Paper 'Better Regulation of Pharmaceuticals: Towards a Simpler, Clearer and More Flexible Framework on Variations and Draft of a Commission Regulation, 25 October 2007**

— hier: Anmerkungen der Regierung der Bundesrepublik Deutschland

Die nachfolgende Stellungnahme ist vorläufiger Natur. Sie bezieht sich nur auf die Teile der Initiative, die im Komitologieverfahren realisiert werden können.

**Key item 2: Einbindung des Design Space (Q8 / Q9/ Q10) in die Variations Regulations**

— Der Design Space sollte so lange nicht in den Rechtsrahmen zu Variationen eingehen, wie die Ausgangsdokumente dazu nicht fertig gestellt sind, es sei denn, dass klare Bedingungen für die Implementierung festgelegt werden. ICH Q8 und Q10 befinden sich derzeit weiterhin in der Überarbeitung. Daher ist derzeit nicht abschätzbar, wie die Endfassungen aussehen werden. Weiterhin offen ist auch, ob und wie das Konzept auf Biologika und Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen (Phytotherapie, Homöopathie, Anthroposophie) übertragen werden kann.

Weiterhin wird die Kommission gebeten, die Gründe und Überlegungen darzulegen, warum die o.g. ICH Leitlinien auch für Veterinärarzneimittel berücksichtigt werden sollen.

**Key item 3: "Do and Tell"-Prinzip für geringfügige Änderungen des Typs IA**

Das vorgeschlagene "Do and Tell"-Verfahren und die Aufteilung in Typ IA und Typ IA<sub>IN</sub> sind grundsätzlich zu unterstützen. Für nationale Zulassungen wird dies in Deutschland bereits praktiziert. Größere Sammelanzeigen sollten jedoch nur in einer zweidimensionalen Matrix ("Spalten und Reihen") möglich sein, d.h. eine identische Typ IA-Änderung für mehrere Produkte bzw. mehrere unterschiedliche Typ IA-Änderungen für ein Produkt. Bündelungen wie derzeit vorgesehen brächten zwar Erleichterungen für die Industrie, jedoch einen maßgeblich höheren Bearbeitungsaufwand in den Zulassungsbehörden.

Eine sachgerechte Klassifizierung der Änderungen als Typ IA bzw. Typ IA<sub>IN</sub> ist hierbei von großer Bedeutung.

#### **Key item 4: Arbeitsteilung**

Das "Worksharing"-Konzept wird grundsätzlich begrüßt. Ein Worksharing ist seit vielen Jahren erfolgreich im europäischen Zulassungssystem etabliert (RMS/CMS, Rapp/CoRapp, CMD, WPs).

Allerdings sollte die Vorbewertung zur Herabstufung einer Variation nur bei Beteiligung eines zentral zugelassenen Produkts bei der EMEA erfolgen. Für MRP/DCP-Zulassungen sowie rein national zugelassene Produkte sollte die Bewertung durch den CMD(h/v) erfolgen. Bei Widerspruch einzelner Mitgliedstaaten gegen die Bewertung könnte die Einleitung des Verfahrens nach den Artikeln 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. nach den Artikeln 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG vorgesehen werden. Die rechtlichen Voraussetzungen hierfür müssten allerdings noch geschaffen werden.

Eine Herunterstufung der Änderungen ist dann akzeptabel, wenn die Mitgliedstaaten über die bereits etablierten Gremien – CMD(h/v) bzw. Working Parties, CXMP der EMEA – an der Entscheidung beteiligt werden.

Der Einbezug von line extensions in das "Worksharing" wird nicht befürwortet. Eine Arbeitsteilung existiert hierfür bereits im Rahmen der MRP und DCP.

#### **Key item 5: Typ IB als Standardverfahren für Änderungsanzeigen**

Der Vorschlag wird begrüßt.

Für biologische Arzneimittel sollte jedoch aus Sicherheitsgründen der Typ II als Standard bestehen bleiben, weil selbst bei kleineren Änderungen durchaus größere Auswirkungen auf die Qualität und Sicherheit vorstellbar sind. Dies muss aber nicht immer der Fall sein. Angesichts der zu erwartenden Entwicklungen in diesem innovativen Bereich sollte daher für diese Produkte die Möglichkeit einer Einzelfallprüfung mit einer dem Risiko angemessenen Einstufung durch die bewertende Behörde vorgesehen werden. Dies ist wichtig, weil bei bislang nicht klassifizierten Änderungen ansonsten ein Sicherheitsrisiko bestünde. Diesem Risiko wird insbesondere nicht dadurch Rechnung getragen, dass laut Entwurf für bestimmte Änderungen bei Biologika - im Unterschied zu den gleichen Änderungen bei Nicht-Biologika – das Typ II-Verfahren zur Anwendung kommen sollte.

Um also für einzelne Änderungsverfahren bürokratische Überregulation zu vermeiden, sollte es der bewertenden Behörde nach Sichtung der Unterlagen vor dem Start des Verfahrens möglich sein, nach entsprechender Prüfung im konkreten Fall eine Herunterstufung zu Typ IB / IA vorzunehmen. Bei zentralen Verfahren sollte dies der Rapporteur vornehmen können, bei MRP/DCP-Zulassungen der RMS. Bei MRP/DCP oder rein nationalen Zulassungen sollte bei einem Einspruch eines Mitgliedstaats gegen diese Entscheidung zunächst der CMD(h/v) befasst werden. Wenn dort kein Einvernehmen erzielt wird, bzw. der Mitgliedstaat eine Mehrheitsentscheidung nicht hinnimmt, sollte für den Widerspruch eines betroffenen Mitgliedstaats ein Schiedsverfahren nach den Artikeln 32, 33 und 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. nach den Artikeln 36, 37 und 38 der Richtlinie 2001/82/EG und damit letztlich die Entscheidung durch die Kommission vorgesehen werden. Die rechtlichen Voraussetzungen hierfür müssten allerdings noch geschaffen werden.

Eine regulatorisch wissenschaftliche Klassifizierung von bislang nicht erfassten Änderungen sollte gemeinsam von der EMEA und den CMD(h/v) vorgenommen werden.

### **Weitere Bemerkungen**

#### **a) Allgemeine Definitionen**

Eine Definition der jeweiligen Verfahrenstypen ist grundsätzlich sinnvoll. Aus Sicht der Bundesregierung ist die neu vorgenommene Einstufung von line extensions als Änderung abzulehnen.

#### **b) Änderung der Klassifizierungen in einer Guideline**

Die Klassifizierung der einzelnen Verfahren für Änderungsanzeigen ist bislang als Anhang der Variations Regulations geregelt. Eine Verschiebung in eine Guideline in alleiniger Verantwortung der Kommission, bei der die MS nur ein deutlich eingeschränktes Mitspracherecht haben, lehnt die Bundesregierung ab.

Um dem Subsidiaritätsprinzip ausreichend Rechnung zu tragen, ist zudem eine Verschiebung von Zuständigkeiten von den NCAs zur EMEA ebenfalls abzulehnen.

#### **c) Gruppierung**

Das Vorsehen von Gruppierungen ist grundsätzlich zu begrüßen. Analog zu Key item 3 sollte eine Gruppierung allerdings nur in einer zweidimensionalen Matrix möglich sein. Line extensions sollten – da sie aus Sicht der Bundesregierung nicht als Änderungen einzustufen sind - nicht Bestandteil einer Gruppierung sein. Noch definiert werden muss ein Verfahren, das bei Ablehnung einzelner Teile von gruppierten Änderungsanzeigen Anwendung findet.

#### **d) Widerspruchsverfahren**

Ein Widerspruch gegen Entscheidungen/Bewertungen von Variationen des RMS durch die CMS sollte nur auf Basis der Definition ‚Potential Serious Risk to Public Health‘ erfolgen. Der CMD(h/v) sollte Entscheidungen in einem Referral-Verfahren mit Mehrheitsabstimmung aller Mitglieder herbeiführen. Ist ein Mitgliedstaat mit der Mehrheitsentscheidung des CMD(h/v) nicht einverstanden, sollte diesem die Möglichkeit der Inanspruchnahme des Verfahrens nach den Artikeln 32 bis 34 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. nach den Artikeln 36 bis 38 der Richtlinie 2001/82/EG offen stehen.

#### **e) Definition „Biological Medicinal Product“**

Im aktuellen Entwurf der neuen Variations Regulation ist keine Definition des Biological Medicinal Product zu enthalten.

Eine Definition des Biological Medicinal Product findet sich derzeit im jeweiligen Anhang I der Verordnungen 1084/2003 bzw. 1085/2003 für Human- und Tierarzneimittel sowie im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG für Humanarzneimittel. Eine Definition des Biological Medicinal Product findet sich derzeit nicht in der Richtlinie 2004/28/EG für Tierarzneimittel.

Die Bundesregierung bittet die Kommission, diese Definition einzufügen.

#### **f) Artikel 26**

Die Bundesregierung plädiert dafür, die bisherige Regelung in Artikel 9 (2) der Verordnungen Nrn. 1084/2003 und 1085/2003, nach der auch die zuständige Behörde eine Notfallmaßnahme auslösen kann, in die neue Verordnung zu übernehmen.

#### **g) Elektronische Einreichung**

Den Mitgliedstaaten sollte über die Verordnung die Möglichkeit gegeben werden, die elektronische Einreichung der Unterlagen zu einer Änderung zu ermöglichen.

#### **h) registrierte Homöopathika und traditionelle pflanzliche Arzneimittel**

Nach hiesigem Verständnis sind diese Arzneimittel von der Verordnung im gegenwärtig vorliegenden Entwurf über die Artikel 14 (2) bzw. 16g (1) der Richtlinie 2001/83/EG mittelbar erfasst. Es ist jedoch zu überlegen, ob für diese Arzneimittel nicht Sonderregelungen getroffen werden müssten.

#### **i) Annex I, 1(c) 2. Bindestrich**

Die Bundesregierung bittet um Klarstellung dieser Vorschrift. Nach hiesigem Verständnis ist geplant, dass bei Ersatz eines Master Seeds bei Vogelgrippe, Blauzungenkrankheit oder MKS-Impfstoffen eine Liste Extension nötig ist. Gemeint sein dürfte hier aber vielmehr ein Ersatz durch einen neuen Serotypen oder einen neuen Stamm.

Diese Änderung wird im Annex I zum Entwurf der Verordnung als Line Extension beschrieben, im Entwurf der detaillierten Leitlinie hingegen als Variation (NEW 3 und NEW 4). Diese inhaltlich identischen Änderungen sollten konsistent eingestuft werden. Line Extensions sollten wie in Punkt a) ausgeführt, nicht als Variation eingestuft werden.

**i) Annex I, 2(e), Fußnote**

Der Satz: "For administration to poultry, respiratory, oral and ocular (nebulisation) routes used for vaccination are considered to be equivalent routes of administration." steht nach hiesigem Verständnis im Widerspruch zu den Forderungen der Richtlinie 2004/28, Annex I, Titel II und den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs, jeden Applikationsweg gesondert auf Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen. Aus Sicht der Bundesregierung gibt es je nach Applikationsweg unterschiedliche Ergebnisse der Prüfungen auf Sicherheit und Wirksamkeit.

**j) Artikel 21 in Verbindung mit Artikel 22**

Bei Abschluss der Änderung eines über MRP/DCP zugelassenen Arzneimittels liegen SPC und Gebrauchsinformation in englischer Sprache vor. Es fehlen jedoch Bestimmungen zum Einreichen der nationalen Übersetzungen dieser Dokumente durch den Zulassungsinhaber nach Abschluss des Verfahrens. Diese Übersetzungen sind aber Voraussetzung für die Änderung der Zulassung. Eine analoge Regelung zu Artikel 28 (5) der Richtlinie 2001/83/EG wird als notwendig angesehen.