

Vraag en antwoord document m.b.t. de wijzigingen die niet onder Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) vallen

Versie 2.7 (31 januari 2022)

Inhoud

Inleiding	2
Overdracht van de vergunninghouder	2
Wanneer is er sprake van een andere legale entiteit?	2
Wie moet de overdracht van vergunninghouder aanmelden?	2
Hoe moet een overdracht van vergunninghouder voor een MRP/DCP product worden ingediend?	2
Welke gegevens moeten worden ingediend voor een overdracht van vergunninghouder voor een nationaal product (inclusief MRP/DCP)?	3
Wat moet ik doen als met de overdracht van de vergunninghouder ook de productnaam gewijzigd moet worden?	3
Wanneer kan ik een overdracht van een vergunninghouder indienen?	4
Welke tijdslijnen zijn van toepassing?	4
Is het mogelijk om een overdracht van vergunninghouder in te dienen voor een afgeleide registratie?	4
Is het mogelijk om een overdracht van vergunninghouder in te dienen voor een parallelimport product?	5
Kan ik tegelijk met een overdracht van vergunninghouder andere wijzigingen indienen?	5
Is het nodig vooraf overleg met het CBG te hebben?	5
Artikel 61(3) procedure	6
Wat is een artikel 61(3) procedure en hoe moet deze worden ingediend?	6
Hoe moet een wijziging in de bijsluiter van een afgeleide registratie worden ingediend?	6
Wijziging kanalisatie	7
Welke variatie moeten worden ingediend voor een wijziging van de kanalisatie van UR naar UA of UAD (switching legal status) en welke documentatie moet worden ingediend?	7
Welke variatie moeten worden ingediend voor een wijziging van de kanalisatie naar AV en welke documentatie moet worden ingediend?	7

Inleiding

De volgende wijzigingen vallen niet onder de Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012):

- Overdracht van de vergunninghouder
- Artikel 61(3) procedure voor wijzigingen van bijsluiters en verpakkingsteksten

Overdracht van de vergunninghouder

Een overdracht van vergunninghouder (verandering van rechtspersoon/legale entiteit) valt buiten de reikwijdte van de Variatie Verordening No. 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012). Echter een **naamswijziging** en/of een **adreswijziging** van een vergunninghouder valt/vallen wel binnen de reikwijdte van de Variatie Verordening; de aanvrager moet dan verklarena dat de legale entiteit niet wijzigt. In dit document wordt toegelicht hoe een overdracht van een vergunninghouder (d.w.z. een wijziging in de legale entiteit) moet worden ingediend.

Wanneer is er sprake van een andere legale entiteit?

Het is aan de aanvrager om te bepalen en te verklaren of er sprake is van eenzelfde legale entiteit die alleen een naamsverandering ondergaat, of dat er sprake is van een andere legale entiteit.

Wie moet de overdracht van vergunninghouder aanmelden?

Een overdracht van vergunninghouder moet in principe door de vigerende vergunninghouder worden aangemeld bij het CBG.

Het is ook mogelijk dat de toekomstige vergunninghouder de wijziging bij het CBG aanmeldt. In dat geval moet de toekomstige vergunninghouder een 'letter of authorisation' overleggen waarin de vigerende vergunninghouder verklaart akkoord te gaan dat de toekomstige vergunninghouder de wijziging indient.

Hoe moet een overdracht van vergunninghouder voor een MRP/DCP product worden ingediend?

Omdat de overdracht van vergunninghouder buiten de reikwijdte van Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) valt, moet een overdracht van vergunninghouder op nationaal niveau worden afgehandeld. Voor MRP/DCP producten gelden daarom dezelfde eisen m.b.t. de indiening als voor nationale producten.

Op de CMDh website is het volgende hierover gepubliceerd (www.hma.eu/20.html, Q&A on Variations, Question 2.8):

.....

However, the transfer of the MA to a new MAH is to be handled as an independent purely national application according to Art. 1(2) of the Regulation (EC) 1234/2008 as there is a change of the legal entity. The fees are set by each CMS and the management of the procedure is dealt with by each CMS. The current registered MAH should send a notification to the RMS to specify which CMSs and MAHs are concerned with this national procedure.

Remark: The change in the name and/or address of the MAH (i.e. the MAH remains the same legal entity) for a product authorised through MRP or DCP, is processed at MRP level via a type IAIN No. A.1 variation.

Welke gegevens moeten worden ingediend voor een overdracht van vergunninghouder voor een nationaal product (inclusief MRP/DCP)?

1. Aanbiedingsbrief waarin duidelijk vermeld wordt dat het een overdracht van vergunninghouder betreft. In deze brief moeten de volgende gegevens vermeld zijn:
 - a) Naam, vestigingsadres, telefoon en e-mail van de vigerende vergunninghouder
 - b) Naam, vestigingsadres, telefoon en e-mail van de voorgestelde nieuwe vergunninghouder
 - c) De producten waarvoor de vergunninghouder zal wijzigen. Indien dit een lange lijst met producten is, mag deze informatie ook op een bijlage aangeleverd worden.
 - d) Verklaring dat in de SmPC, bijsluiters en verpakkingsteksten niets anders gewijzigd wordt dan de vergunninghouder en (indien van toepassing) de productnaam
2. Een verklaring van de vigerende vergunninghouder dat deze akkoord is met de overdracht
3. Een verklaring van de toekomstige vergunninghouder dat deze alle rechten en plichten inzake de registratie zal overnemen
4. Bewijs van vestiging van de nieuwe vergunninghouder in het Europees Economisch Gebied (Proof of establishment of the applicant in the EEA)
5. Gewijzigde SmPC (module 1.3.1.), zowel schone en track-changes versie
6. Gewijzigde bijsluiters (module 1.3.2), zowel schone en track-changes versie
7. Gewijzigde verpakkingsteksten (module 1.3.3), zowel schone en track-changes versie
8. Mock-ups van de verpakkingsteksten
9. Indien educatieve materialen van toepassing zijn voor het product: aangepaste documenten (waarbij de naam/adres van de MAH is aangepast, indien nodig)
10. Er moet een samenvatting van het Farmacovigilantiesysteem (summary Pharmacovigilance System) bij de overdracht MAH worden ingediend via de desbetreffende variatie conform de Variatie Guideline, zie ook Q&A 2.8 op CMDh website (www.hma.eu/20.html, Q&A on Variations):

“In case of the transfer of a MA in one or more member state(s) the new summary of the pharmacovigilance system (human) or DDPS (veterinary) of the new MAH has to be submitted to all member states concerned via MRP variation (as type IAIN notification, C.I.8.a, or under category C.II.7 as applicable). This is also applicable when using the Art. 57 database (human only) as the classification guideline (C.I.8) also requires a “proof that the applicant has at his disposal a qualified person responsible for pharmacovigilance and a statement signed by the applicant to the effect that the applicant has the necessary means to fulfil the tasks and responsibilities listed in Title IX of Directive 2001/83/EC”. Therefore, a variation for the introduction of a new summary of the pharmacovigilance system after a change of the MAH still has to be submitted, later changes of the contact details of the QPPV or location of the PSMF do not require variations anymore when they are introduced via the Art. 57 database.

A variation to submit the summary of the pharmacovigilance system will not be necessary in cases where the MA is transferred within companies belonging to the same parent company and the same PSMF will continue to be used.”

Wat moet ik doen als met de overdracht van de vergunninghouder ook de productnaam gewijzigd moet worden?

Bij een overdracht van vergunninghouder moet soms ook de productnaam gewijzigd worden. Dit is zeker het geval indien in de productnaam een verwijzing naar de vergunninghouder is opgenomen (bv (een afkorting van) de naam van de vergunninghouder). In dit geval moet tegelijk de productnaam gewijzigd worden, aangezien één bepaalde verwijzing maar door één bepaalde vergunninghouder gevoerd mag worden.

Vergunninghouders worden verzocht bij een overdracht van vergunninghouder gelijk te controleren of een wijziging in de productnaam nodig of wenselijk is. Indien dat het geval is, dan geldt het volgende.

Voor producten die via een **nationale procedure** zijn geregistreerd, dienen beide wijzigingen tegelijk ingediend te worden in één aanvraag. Beide wijzigingen worden in één zaak afgehandeld. De documentatie die nodig is voor type IB variatie nrA.2.b moet dan samen worden ingediend met de bovengenoemde documentatie. Ook moet de documentatie voor de desbetreffende variatie (type IA/IB) worden ingediend de Samenvatting van het Farmacovigilantie systeem (zie ook punt 10 onder “Welke gegevens moeten worden ingediend voor een overdracht van vergunninghouder voor een nationaal product (inclusief MRP/DCP?).

In de gewijzigde SmPC, bijsluiter en verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3) moet zowel de nieuwe vergunninghouder als de nieuwe productnaam vermeld zijn.

Voor producten die via een procedure van **wederzijdse erkenning (MRP of DCP)** zijn geregistreerd kunnen beide wijzigingen niet in één brief worden ingediend, aangezien de overdracht van vergunninghouder op nationaal niveau, en de wijziging in productnaam op Europees niveau moet worden afgehandeld. Ook de wijziging van de Samenvatting van het Farmacovigilantie systeem moet via een separate variatieprocedure via MRP te worden ingediend in de RMS en alle CMSs.

Vergunninghouders worden wel verzocht de overdracht van vergunninghouder parallel met de wijziging in productnaam in te dienen, en in beide aanbiedingsbrieven een kruisverwijzing op te nemen.

Wanneer kan ik een overdracht van een vergunninghouder indienen?

Het heeft de voorkeur om een overdracht van vergunninghouder in te dienen op het moment dat er geen openstaande zaken meer zijn voor het betreffende geneesmiddel (d.w.z. nadat alle eerder ingediende variaties zijn afgerond). Dit is echter niet altijd mogelijk. Daarom biedt het CBG de mogelijkheid om een overdracht van vergunninghouder in te dienen als er nog zaken open staan voor het betreffende geneesmiddel. De vigerende en de toekomstige vergunninghouder moeten er wel rekening mee houden dat de contactpersoon in de lopende zaken (open zaken) niet wordt aangepast. Nadat de overdracht van vergunninghouder is doorgevoerd, verstuurt het CBG alle correspondentie van de lopende zaken naar de contactpersoon van de – op dat moment - vorige vergunninghouder. In alle zaken die worden gestart nadat de overdracht van vergunninghouder is doorgevoerd, hanteert het CBG de contactpersoon die in de aanvraag staat.

Welke tijdslijnen zijn van toepassing?

Een overdracht van vergunninghouder wordt binnen 60 dagen afgehandeld. Het is niet mogelijk om vóóraf een gegarandeerde specifieke overdrachtsdatum vast te leggen.

Is het mogelijk om een overdracht van vergunninghouder in te dienen voor een afgeleide registratie?

Nee, het is in principe niet mogelijk om voor afgeleide registraties de vergunninghouder te wijzigen omdat er voor afgeleide registraties een contract opgesteld is tussen de registratiehouder van het basisproduct (rechtspersoon B) en die van het afgeleide product (rechtspersoon A).

Alleen indien de oude vergunninghouder van de afgeleide registratie(rechtspersoon A1) en de nieuwe (rechtspersoon A2) behoren tot dezelfde groep of gefuseerd zijn, kan een overdracht van vergunninghouder plaatsvinden. Bij deze overdracht van rechtspersoon A1 naar rechtspersoon A2 (onder de hierboven vermelde voorwaarde) moet dus ook rechtspersoon B de gewijzigde relatie accorderen. Immers A1 en A2 horen wel tot hetzelfde concern, maar het zijn verschillende rechtspersonen.

Is het mogelijk om een overdracht van vergunninghouder in te dienen voor een parallelimport product?

Ja, parallelimport producten kunnen worden overgedragen naar een andere vergunninghouder met een vergunning voor parallelimport. De documentatie welke ingediend moet worden is zoals vermeld bij punt 1,2 en 3 voor de overdracht van een vergunninghouder van een nationaal product. (aanbiedingsbrief en verklaringen), daarnaast is nodig:

- Bewijs dat de nieuwe vergunninghouder als houder van parallelgrootvergunning kan optreden: de fabrikantenvergunning en grootvergunning (of de parallelgrootvergunning) van de nieuwe vergunninghouder.
- Gewijzigde bijsluiters (module 1.3.2), met een verklaring bij de bijsluiters van een parallelimport product.
- Gewijzigde etiketteringsteksten (module 1.3.3), zowel schone en track-changes versie

Kan ik tegelijk met een overdracht van vergunninghouder andere wijzigingen indienen?

Het is niet mogelijk in de aanvraag tot overdracht van de vergunninghouder andere wijzigingen door te voeren, m.u.v. een wijziging in de productnaam (indien deze voortvloeit uit de overdracht van de vergunninghouder).

Is het nodig vooraf overleg met het CBG te hebben?

Een overdracht van de vergunninghouder is soms van toepassing op een groot aantal producten, bijv in geval van een fusie of een overname. Bovendien kan een en ander wijzigingen in bijvoorbeeld de naam van de geregistreerde fabrikant(en) van de betreffende producten tot gevolg hebben. Daarom wordt dringend geadviseerd om in dergelijke gevallen tijdig contact op te nemen met de afdeling RIC (= regulatoire informatie centrum) voor overleg om de afhandeling voor zowel de vergunninghouder als het CBG zo efficiënt mogelijk te laten verlopen.

Artikel 61(3) procedure

Wat is een artikel 61(3) procedure en hoe moet deze worden ingediend?

In artikel 61(3) van Richtsnoer 2001/83/EC staat een procedure voor het wijzigingen van bijsluiters, verpakkingsteksten en logo's die niet samenhangen met wijzigingen in SmPC (module 1.3.1) en niet samenhangen met een variatieprocedure.

- Wijzigingen in SmPC, bijsluiter en/of verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3) die voortvloeien uit een type I of type II variatie zijn onderdeel van de type I of type II variatie. Bij een type IA en IB variatie worden alleen wijzigingen in SmPC, bijsluiter en verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3) geaccepteerd die voortvloeien uit de variatie. **Alle** andere wijzigingen dienen separaat te worden ingediend.
- Wijzigingen die **uitsluitend** bijsluiters en verpakkingsteksten betreffen, vallen niet onder de variatieverordening. Deze procedure voor dergelijke wijzigingen is beschreven in artikel 61(3) van Richtsnoer 2001/83/EC. Elk voorstel tot wijziging in bijsluiter en verpakkingstekst moet apart worden ingediend. Van de bijsluiter moet zowel een schone en 'track-changes' versie worden ingediend, met een ondertekende verklaring dat er geen andere wijzigingen dan aangegeven zijn aangebracht. Bij een voorstel tot wijziging van een verpakkingstekst moet een mock-up worden meegestuurd.

Het CBG streeft ernaar deze aanvragen binnen 90 dagen af te handelen. U kunt er echter niet zonder meer van uit gaan dat het CBG akkoord gaat indien u geen reactie hebt gehad binnen 90 dagen.

De CMDh heeft m.b.t. deze artikel 61(3) procedure voor MRP-producten een aantal documenten gepubliceerd (zie <http://www.hma.eu/101.html>).

Indien er voor een MRP/DCP product sprake is van een wijziging in uitsluitend de Nederlandstalige versie van de bijsluiter- en/of verpakkingsteksten (dus geen wijziging in de geharmoniseerde Engelstalige versie van deze teksten) kan de artikel 61(3) notificatie alleen in Nederland worden ingediend.

Voor strikt nationaal geregistreerde producten is het mogelijk om met één aanbiedingsbrief een artikel 61(3) procedure voor meerdere producten in te dienen indien de wijziging voor alle producten identiek is. Er moet dan wel voor elk afzonderlijk product een notificatieformulier (zie CMDh website <http://www.hma.eu/101.html>) worden ingediend.

Ook moet per product een eCTD worden ingediend.

Hoe moet een wijziging in de bijsluiter van een afgeleide registratie worden ingediend?

Een wijziging in de bijsluiter van een afgeleide registratie (ook wel 'is gelijk registraties' genoemd) moet worden ingediend als de bijsluitertekst van het basis product (d.w.z. het product waarop de afgeleide registratie is gebaseerd) is gewijzigd. Zo'n wijziging moet als een artikel 61(3) notificatie worden ingediend.

Wijziging kanalisatie

Welke variatie moeten worden ingediend voor een wijziging van de kanalisatie van UR naar UA of UAD (switching legal status) en welke documentatie moet worden ingediend?

Voor een nationale wijziging van de kanalisatie is geen variatieprocedure gedefinieerd in de classificatie guideline (alleen voor centraal geregistreerde producten). Een wijziging van UR naar UA of UAD status betreft een type II variatie (producttype 404). Als categorie kan C.I.z worden gebruikt.

De volgende informatie/documentatie moet worden ingediend:

- Een clinical overview.
- Argumentatie/relevante data die de wijziging van de kanalisatie onderbouwen. In dit verband wijst het CBG ook op de "Guideline on changing the Classification for the supply of a Medicinal product for human use" (zie website Eur Commissie, NtA Chapter 2C).
- Indien door de wijziging van kanalisatie ook een toename van het gebruik wordt voorzien moet een ERA (Environmental Risk Assessment) worden ingediend.
 - NB: Indien geen ERA wordt ingediend, is argumentatie nodig om te onderbouwen waarom dit niet nodig is.
- Ook moeten aangepaste productinformatieteksten (SmPC/PIL, verpakking + mock-ups) en een user test worden ingediend.
 - NB: Voor MRP/DCP producten is het niet mogelijk om de SmPC/bijsluiter aan te passen tijdens de procedure tot wijziging afleverstatus. In dergelijke gevallen moet de indicatie (indien nodig) eerst worden aangepast voordat de wijziging afleverstatus kan worden aangevraagd. De vergunninghouder wordt geadviseerd om in dit geval vooraf (vóór indienen van de variatie) contact op te nemen met de casemanager van de desbetreffende procedure.

Welke variatie moeten worden ingediend voor een wijziging van de kanalisatie naar AV en welke documentatie moet worden ingediend?

Zie de informatie hierover op CBG- website onder "hoe vraag ik een AV-afleverstatus aan":
<https://www.cbg-meb.nl/mensen/voor-handelsvergunninghouders/inhoud/wettelijke-basis-van-geneesmiddelen/afleverstatus-en-zelfzorggeneesmiddelen/av-afleverstatus>

Voor een nationale wijziging van de kanalisatie naar AV is geen variatieprocedure gedefinieerd in de classificatie guideline (alleen voor centraal geregistreerde producten). Dit verzoek kan worden ingediend onder vermelding van het onderwerp "Aanvraag AV status".

Afhankelijk van het feit of het werkzaam bestanddeel reeds op de lijst met AV status is vermeld zijn de volgende variaties mogelijk:

- 1) Type II variatie, categorie C.I.z: wijziging kanalisatie naar AV status voor een geneesmiddel met een werkzame stof die niet op de AV lijst is vermeld (producttype 310). Een type II variatie is ook nodig indien het werkzaam bestanddeel wel op de AV lijst staat, maar niet wordt voldaan aan de voorwaarden die voor dit werkzaam bestanddeel op de lijst genoemd zijn.
- 2) Type IB variatie, categorie C.I.z: wijziging kanalisatie naar AV status voor een geneesmiddel waarvan de werkzame stof op de lijst staat en voldoet aan de voorwaarden die op de lijst genoemd zijn (producttype 311).

Noodzakelijke documentatie:

Ad 1)

- onderliggende wetenschappelijke gegevens en data met een motivatie waarom het geneesmiddel in aanmerking kan komen voor de AV-afleverstatus,
- vermelding of het zelfzorggeneesmiddel voldoet aan de 6 wettelijke criteria waaraan een AV-geneesmiddel moet voldoen,
- aangepaste productinformatie,
 - NB: Voor MRP/DCP producten is het niet mogelijk om de SmPC/bijsluiter aan te passen tijdens de procedure tot wijziging afleverstatus. In dergelijke gevallen moet de indicatie (indien nodig) eerst worden aangepast voordat de wijziging afleverstatus kan worden aangevraagd. De vergunninghouder wordt geadviseerd om in dit geval vooraf (vóór indienen van de variatie) contact op te nemen met de casemanager van de desbetreffende procedure.

Ad 2)

- verwijzing naar de gepubliceerde AV lijst op CBG website plus argumentatie waarom het geneesmiddel waarvoor de AV status wordt aangevraagd overeenkomt met de werkzame stof op die lijst en voldoet aan de voorwaarden die op de lijst genoemd zijn.