

## Vraag en antwoord document m.b.t. variaties voor geneesmiddelen voor humaan gebruik

**Versie 2.8 (31 januari 2022)**

### Inhoud

Algemene vragen .....	3
Q 1.1 - Wanneer is de aangepaste Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) in werking getreden? .....	3
Q 1.2 - Voor het definiëren wanneer grouping of worksharing mogelijk is, wordt als uitgangspunt een marketing authorisation gebruikt. Wat wordt precies bedoeld met een marketing authorisation? .....	3
Q 1.3 - Geldt Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) ook voor homeopathische en kruidengeneesmiddelen? .....	3
Vragen m.b.t. de indiening van een variatie .....	4
Q 2.1 - Wat moet in een aanbiedingsbrief vermeld worden? .....	4
Q 2.2 - Hoe moet het variation application form ingevuld worden? .....	4
Q 2.3 - Hoe moeten variatienummers in de wederzijdse erkenningsprocedure worden toegekend? .....	5
Q 2.4 - Wanneer moet ik de vertalingen indienen? .....	5
Q 2.5 - Welke taal moet er worden gebruikt voor de in te dienen product informatie in MRP/DCP, wanneer Nederland overblijft als enige lidstaat (m.a.w. er zijn geen concerned member states meer betrokken)? .....	6
Q 2.6 - Wanneer moet ik mock-ups indienen? .....	6
Q 2.7 - Moet ik bij een variatie een eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm of per marketing authorisation indienen? .....	6
Q 2.8 - Waar vind ik meer informatie over eCTD en variaties? .....	7
Q 2.9 - Tijdens de validatie van een unforeseen type IB variatie kan besloten worden dat de wijziging eigenlijk een type II variatie is. Moet de variatie dan helemaal opnieuw worden ingediend? .....	7
Q 2.10 - Kan ik meerdere single variaties met één aanbiedingsbrief indienen? .....	7
Q 2.11 - Kan het hoofdkantoor het variation application form ondertekenen indien de lokale vestiging in NL de registratiehouder is? .....	7
Vragen m.b.t. Grouping en Worksharing .....	9
Q 3.1 - Is het mogelijk om dezelfde variaties voor meerdere producten in één variatieprocedure in te dienen? Zijn grouping en worksharing toe te passen op strikt nationale procedures? .....	9
Q 3.2 - Wanneer moet een annual report worden ingediend? .....	9
Q 3.3 Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van grouping? .....	10
Grouping binnen een marketing authorisation .....	10
Grouping betreffende meer dan een marketing authorisation .....	11
Q 3.4 - Is het nodig om vóóraf advies te vragen aan het CBG voor indiening van een gegroepeerde variatie? .....	14
Q 3.5 - Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van worksharing? .....	14
Q 3.6 - Moeten bij grouping betreffende meerdere marketing authorisations en bij worksharing alle betrokken landen alle producten goedgekeurd hebben? .....	17
Vragen m.b.t. implementatie en tijdslijnen voor goedkeuring .....	18
Q 4.1 - Welke tijdslijnen zijn van toepassing? .....	18
Wederzijdse erkenningprocedure, type IA/IB/II variaties .....	18
Nationale registraties, type IA/IB/II variaties .....	18
Q 4.2 - Implementatie (d.w.z. het daadwerkelijk doorvoeren) van wijzigingen en datum van goedkeuring van variaties .....	19

Q 4.3 - Het is mogelijk een line-extension te groeperen met een type IB of type II variatie. Kan de type IB of type II variatie dan voor afronding van de line-extension worden geïmplementeerd?.....	20
Q 4.4 – De Variatie Verordening biedt de mogelijkheid aan registratiehouders om een wijziging te implementeren voordat het CBG een nieuwe SmPC of bijsluiter administratief verwerkt heeft. Welke datum moet dan ingevuld worden in van rubriek 10 van de SmPC en rubriek 6 van de bijsluiter? .....	20
Vragen m.b.t. specifieke variaties .....	21
Q 5.1 - Wat kan ik doen om een wijziging naam en/of adres van vergunninghouder of wijziging naam product in NL zo goed mogelijk in te dienen? .....	21
Q 5.2 - Hoe moet een wijziging van fabrikant ingediend worden? .....	21
Q 5.3 - Is de doorhaling van een sterkte en/of farmaceutische vorm een variatie?.....	22
Q 5.4 – Wat zijn verwachtingen van het CBG bij indiening van een Type II C.I.2.b variatie in geval het referentieproduct niet geharmoniseerd of niet langer geregistreerd is.....	22

## Algemene vragen

### Q 1.1 - Wanneer is de aangepaste Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) in werking getreden?

De Variatie Verordening (EU) nr. 1234/2008 is van kracht geworden op 1 januari 2010 en is gewijzigd met het van kracht worden van Verordening (EU) nr. 712/2012. De Variatie Verordening is hierdoor sinds 4 augustus 2013 van toepassing op producten in de wederzijdse erkenning en de gecentraliseerde procedure, alsmede voor de producten die strikt\* via de nationale procedure zijn goedgekeurd.

\* In dit vraag en antwoord document van het CBG worden de termen 'strikt nationale procedure' of 'strikt nationale registratie' gehanteerd om aan te geven dat het een geneesmiddel betreft dat via een nationale procedure, zonder een procedure van wederzijdse erkenning, is geregistreerd.

### Q 1.2 - Voor het definiëren wanneer grouping of worksharing mogelijk is, wordt als uitgangspunt een marketing authorisation gebruikt. Wat wordt precies bedoeld met een marketing authorisation?

Er is geen definitie van een marketing authorisation op Europees niveau. Iedere autoriteit hanteert een eigen systeem. In sommige landen wordt per sterkte en farmaceutische vorm een aparte handelsvergunning afgegeven, in andere landen wordt slechts één handelsvergunning afgegeven waar alle sterktes en farmaceutische vormen in worden ondergebracht.

Binnen de CMDh is afgesproken dat voor MRP/DCP producten alle sterktes en/of farmaceutische vormen van een product beschouwd worden als één marketing authorisation, bv NL/H/1234/001-004 zijn 4 verschillende sterktes en/of farmaceutische vormen die onderdeel zijn van een marketing authorisation.

De gehanteerde definitie van marketing authorisation is niet dezelfde als de definitie van een global marketing authorisation. De global marketing authorisation is enkel ontwikkeld voor data exclusiviteit doeleinden, en wordt niet gebruikt in verband met de Variation Regulation.

- Daarom vallen registraties gebaseerd op informed consent niet binnen dezelfde marketing authorisation als het basisproduct.
- Hetzelfde geldt voor duplex registraties en kopie dossiers; ook deze vallen niet binnen dezelfde marketing authorisation als het basis product.

Alhoewel het CBG vaak per sterkte en farmaceutische vorm een aparte RVG nummer afgeeft, hanteert het CBG in de interne database op de achtergrond ook deze definitie van marketing authorisation. Deze definitie kan dus ook worden toegepast bij grouping/worksharing van strikt nationale registraties (zie ook Q.3.1).

### Q 1.3 – Geldt Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) ook voor homeopathische en kruidengeneesmiddelen?

De volgende type producten vallen niet onder de Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012) voor de afhandeling van variaties:

- 1) Kruidengeneesmiddelen die zijn geregistreerd als traditioneel kruidengeneesmiddel volgens Art. 42, achtste lid van de Geneesmiddelenwet.\*
- 2) Homeopathische geneesmiddelen die zijn geregistreerd volgens Art. 42, derde lid van de Geneesmiddelenwet.
- 3) Homeopathische geneesmiddelen die zijn geregistreerd volgens Art 42, vierde lid van de Geneesmiddelenwet.

Alle overige geneesmiddelen, inclusief dus kruidengeneesmiddelen, vallen onder de voorzieningen van de Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012).

Aanvragen voor wijziging van de registratievoorwaarden voor de hierboven genoemde productgroepen (traditionele kruidengeneesmiddelen en homeopathische geneesmiddelen) worden beoordeeld door de afdeling Botanicals. Voor indiening kan de aanvrager desgewenst contact opnemen met de Regulatory Project Leaders van deze afdeling.

In Europees verband is er een discussie gestart om een toelichting te ontwikkelen op de classificatie van de verschillende wijzigingen voor homeopathische producten, in analogie met Variatie Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012). Vooralnog worden variaties door de nationale registratieautoriteit beoordeeld.

\* Zie ook vraag 5 van de Q&A on TRADITIONAL HERBAL MEDICINAL PRODUCTS op CMDh website ([www.hma.eu/20.html](http://www.hma.eu/20.html)).

## Vragen m.b.t. de indiening van een variatie

### Q 2.1 - Wat moet in een aanbiedingsbrief vermeld worden?

De CMDh heeft een template voor een aanbiedingsbrief voor variaties gepubliceerd (zie [www.hma.eu/265.html](http://www.hma.eu/265.html)). Het gebruik van dit template is niet verplicht, maar wordt sterk aanbevolen voor variaties voor MRP/DCP producten. Het CBG heeft op zijn eigen website ook aanbevelingen voor de aanbiedingsbrief gepubliceerd (zie <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-aanbiedingsbrief>).

### Q 2.2 - Hoe moet het variation application form ingevuld worden?

Het variation application form is gepubliceerd op de Commissie website (zie volume 2B van de Notice to Applicants; <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/>).

De European Medicines Agency en CMDh hebben samen de *European Medicines Agency/CMDh explanatory notes on Variation Application Form (human medicinal products only)* opgesteld (zie <http://www.hma.eu/96.html>)

In dit document staan aanwijzingen hoe het formulier op de juiste wijze moet worden ingevuld. Veel van deze aanwijzingen zijn ook van belang voor variaties voor de strikt nationale procedures.

### Q 2.3 - Hoe moeten variatienummers in de wederzijdse erkenningsprocedure worden toegekend?

In hoofdstuk 1, *CMDh BPG for the allocation of the mutual recognition variation number for Type I Notifications, Type II Variations, Grouping and Worksharing* van de *CMDh Best practice guide for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (zie <http://www.hma.eu/96.html>) is toegelicht hoe de MRP-nummers moeten worden toegekend voor producten geregistreerd via MRP/DCP.

Er zijn drie situaties waarbij de aanvrager het nummer niet zelf kan toekennen, maar dit voor indiening bij de RMS of CMDh secretariaat/Reference Authority moet opvragen:

- een grouped application voor type IA variatie(s) die betrekking heeft op meer dan één marketing authorisation waarbij NL=RMS voor alle betrokken producten
- een supergrouped IA variatie die betrekking heeft op meer dan één marketing authorisation met verschillende RMSsen (zie CMDh BPG chapter 6, voor toelichting voor welke IA variaties dit mogelijk is)
- een worksharing application

Het procedurenummer voor een grouped application voor type IA variaties kan via een digitaal formulier op de website van het CBG worden aangevraagd (zie <https://fd8.formdesk.com/collegeterbeoordelingvangenees/variations-2>). Het variatienummer voor een worksharing application zal de aanvrager na acceptatie door de CMDh van het secretariaat van de CMDh ontvangen.

Voor het aanvragen van een supergrouped type IA variatie met het CBG (NL) als lead Member State, stuurt u een letter of intent per e-mail naar mw. Kora Doorduyn-van der Stoep via het e-mail adres [WerkgroepVariatie@cbg-meb.nl](mailto:WerkgroepVariatie@cbg-meb.nl). Voor het template van deze letter of intent, zie CMDh website: <http://www.hma.eu/265.html>.

Voor deze supergrouped variaties dient u **geen** apart verzoek voor een procedurenummer in te dienen via het bovengenoemde formulier of de CBG-website.

Bij een worksharing procedure met CBG (NL) als de gewenste Reference Authority voor zowel

- producten geregistreerd via MRP/DCP procedure met meer dan 1 referentie lidstaat (RMS) en/of uitsluitend strikt nationale handelsvergunningen van eenzelfde product in meerdere lidstaten
- als voor uitsluitend producten waarvoor NL=RMS

stuurt u een letter of intent naar mw. Kora Doorduyn-van der Stoep via het e-mail adres:

[WerkgroepVariatie@cbg-meb.nl](mailto:WerkgroepVariatie@cbg-meb.nl).

Zie ook CBG website: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-variaties> en voor de template van de brief: <http://www.hma.eu/265.html>)

### Q 2.4 – Wanneer moet ik de vertalingen indienen?

Voor een strikt nationale procedure moeten direct bij aanvraag van alle variaties Nederlandstalige tekstvoorstellen worden ingediend.

Voor MRP variatieprocedure wordt er onderscheid gemaakt tussen type IA/IB variaties enerzijds en type II variaties anderzijds. In hoofdstuk 3, 4 en 5 van de *CMDh Best practice guide for the*

*submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (zie <http://www.hma.eu/96.html>) staat het volgende:

- voor type IA en type IB variaties moeten de nationale vertalingen bij het indienen van de variatieprocedure worden meegestuurd.
- voor type II variaties moeten de nationale vertalingen uiterlijk 7 kalenderdagen na afronding van de type II variatie door de RMS worden ingediend.
- Voor worksharing procedures met uitsluitend type IB variaties moeten de nationale vertalingen bij het indienen van de variatieprocedure worden meegestuurd.

### **Q 2.5 - Welke taal moet er worden gebruikt voor de in te dienen product informatie in MRP/DCP, wanneer Nederland overblijft als enige lidstaat (m.a.w. er zijn geen concerned member states meer betrokken)?**

Volgens CMDh interpretatie van de wet- en regelgeving blijven de regels voor wederzijdse erkenning (Mutual Recognition (MR)) gelden voor variaties (Commission Regulation (EC) 1234/2008 Article 1 Subject matter and scope) en renewals, ook wanneer er slechts één lidstaat overblijft in de MRP of DCP, omdat het product ook geprofiteerd heeft van de MR/DC procedure.

Bij het afronden van de procedure (end of procedure), dient de RMS Engelstalige teksten voor SmPC, PL en Label vast te stellen. Dit is onder andere nodig voor de te uploaden product informatie en het public assessment report op de MRI-PI. Daarom dienen er Engelstalige teksten ingediend en beoordeeld te worden, ook voor producten waarbij NL als enige lidstaat overblijft, nadat de handelsvergunning is ingetrokken in de andere lidstaten (CMS).

### **Q 2.6 - Wanneer moet ik mock-ups indienen?**

In het geval dat een type IA of IB variatie ook een wijziging in de bijsluiter en/of verpakkingsteksten (module 1.3.2 en/of 1.3.3) tot gevolg heeft waarbij een mock-up overlegd moet worden, is het verplicht tegelijk met de aanvraag ook mock-ups in te dienen. Dit maakt het mogelijk om bij goedkeuring van de variatie de zaak te sluiten, omdat er geen mock-ups meer hoeven te worden nagestuurd. Bij een type IA variatie is het niet mogelijk aanvullende documentatie in te dienen; het principe is dat de aanvraag vanaf de start volledig moet zijn. Het CBG maakt een uitzondering voor mock-ups. Het niet indienen van mock-ups bij een type IA variatie zal niet resulteren in het niet valide verklaren van de type IA variatie. Indien mock-ups niet zijn ingediend, zal het CBG deze alsnog opvragen.

In het geval dat een type II variatie ook een wijziging in de bijsluiter en/of verpakkingsteksten (module 1.3.2 en/of 1.3.3) tot gevolg heeft waarbij een mock-up overlegd moet worden, is het verplicht tegelijk met de start van de nationale implementatie fase de mock-ups in te dienen. Zie ook het CBG beleidsdocument “Collegebeleid betreffende handelsvergunningen zonder Nederlandse vertalingen van de productinformatie en/of mock-ups” (<https://www.cbg-meb.nl/documenten/beleidsdocumenten/2020/01/01/meb-41>)

### **Q 2.7 - Moet ik bij een variatie een eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm of per marketing authorisation indienen?**

De applicant kiest bij de initiële registratieaanvraag zelf of deze een apart eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm maakt of dat deze een eCTD maakt waarin alle sterktes en/of farmaceutische vormen zitten. In de eCTD guidance (zie <http://esubmission.ema.europa.eu/>)

staat dat de eenmaal gemaakte keuze ook gevolgd moet worden in alle indieningen na de registratieaanvraag.

#### **Q 2.8 – Waar vind ik meer informatie over eCTD en variaties?**

Op de eSubmission website (zie <http://esubmission.ema.europa.eu>) is relevante informatie m.b.t. het eCTD gepubliceerd. Tevens is hierover informatie gepubliceerd door de CMDh (<http://www.hma.eu/277.html>).

#### **Q 2.9 - Tijdens de validatie van een unforeseen type IB variatie kan besloten worden dat de wijziging eigenlijk een type II variatie is. Moet de variatie dan helemaal opnieuw worden ingediend?**

In de Variation Guidelines/Chapter 5 van Volume 2A van Notice to Applicants (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/>) staat hierover het volgende: “the holder will be requested to revise its application and to complete it in accordance with the requirements for a major variation of Type II application. Following receipt of the valid revised variation application, a Type II assessment procedure will be initiated.”

Het is de bedoeling dat de variatieaanvraag wordt aangevuld met de noodzakelijke aanvullende informatie, waaronder een updated overall summary (module 2.x). De variatie wordt onder hetzelfde volgnummer en onder het oorspronkelijke zaaknummer afgehandeld om te voorkomen dat er 2x een tarief wordt berekend.

#### **Q 2.10 – Kan ik meerdere single variaties met één aanbiedingsbrief indienen?**

Een single variatie is één variatie die wordt aangeboden op één variation application form, met één set onderliggende documentatie. Indien meer dan één single variatie wordt ingediend, is het **niet** mogelijk om één aanbiedingsbrief in te sturen met daarbij twee variation application forms en twee sets onderliggende documentatie (dus als een soort pakket).

Iedere single variatie dient als volgt te worden ingediend:

- aanbiedingsbrief per single variatie
- variation application form per single variatie
- onderliggende documentatie per single variatie

Het spreekt voor zich dat de aanvrager in bovenstaande situatie dus per single variatie één aanbiedingsbrief en één eCTD sequentie moet indienen. Het eCTD wordt bij voorkeur via het Common European Submission Platform (CESP) aangeleverd. Als alternatief kan het ook op CD of DVD worden ingediend. In dat geval dient elke single variatie op een aparte CD of DVD te worden ingediend.

#### **Q 2.11 – Kan het hoofdkantoor het variation application form ondertekenen indien de lokale vestiging in NL de registratiehouder is?**

In het variation application form staat het volgende.

Name and address of the MA holder <sup>5</sup> :	Name and address of contact person <sup>6</sup> :
Company name	Title, first name, surname
Address	Company name
Telephone number:	Address
E-mail:	Telephone number:
	E-mail:

<sup>5</sup> For worksharing or grouped variations affecting more than one MA, indicate the MA holder to be used as reference MA holder for the handling of the procedure.

<sup>6</sup> As specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form. If different, attach letter of authorisation. For worksharing or grouped type IA variations affecting more than one MA, a single contact should be designated for the application (see also Signatory box below).

De mogelijkheid wordt geboden om een applicant (en dus niet de MA holder) de variatie te laten indienen. Het variation application form wordt ondertekend door de applicant, en het is mogelijk dat de contactpersoon van de applicant dat doet (en dus niet de MA holder). In voetnoot 6 van het variation application form wordt de mogelijkheid gegeven dat iemand anders dan de MA holder als contact persoon optreedt, en dat kan op twee manieren geregeld zijn:

1. die contactpersoon is al genoemd in sectie 2.4.3 van module 1.2 (het application form van de initiële aanvraag), of
2. een letter of authorisation wordt overlegd voor deze specifieke variatie.



## Vragen m.b.t. Grouping en Worksharing

### Q 3.1 - Is het mogelijk om dezelfde variaties voor meerdere producten in één variatieprocedure in te dienen? Zijn grouping en worksharing toe te passen op strikt nationale procedures?

Met ingang van 4 augustus 2013 zijn de strikt nationale registraties opgenomen binnen de reikwijdte van de Variation Verordening 1234/2008 (zoals geamendeerd door Verordening 712/2012). De volgende grouping of worksharing procedures zijn mogelijk:

- Grouping binnen een groep van MRP/DCP registraties OF binnen een groep van strikt nationale registraties (meerdere MAs\* van 1 MAH mogelijk bij IA variaties)
- Grouping van type IB/type II of grouped variaties binnen een groep van strikt nationale registraties van dezelfde MAH
- Worksharing met MRP/DCP, Centrale producten en strikt nationale registraties of combinaties daarvan.

\*1 marketing authorisation (MA) bestaat uit alle sterkten en farmaceutische vormen van een bepaald product.

### Q 3.2 - Wanneer moet een annual report worden ingediend?

Een annual report is een andere naam voor een grouped application waarin alleen maar type IA variaties zijn opgenomen. Dit kan dus zowel een grouped application betreffende één marketing authorisation of een grouped application betreffende meer dan één marketing authorisation betreffen, mits alle variaties van toepassing zijn op alle MA's.

Het is **niet** toegestaan om binnen één gegroepeerde variatie met meerdere MAs zowel MRP/DCP als strikt nationale registraties te includeren (zie ook Q.3.1).

Een annual report moet uiterlijk 12 maanden na implementatie van de eerst doorgevoerde type IA variatie worden ingediend. De aanvrager mag zelf kiezen op welk moment een annual report wordt ingediend. Een mogelijkheid is om type IA variaties op te sparen tot het moment dat er een type IA variatie immediate notification wordt doorgevoerd, en op dat moment alle type IA variaties als een grouped application in te dienen.

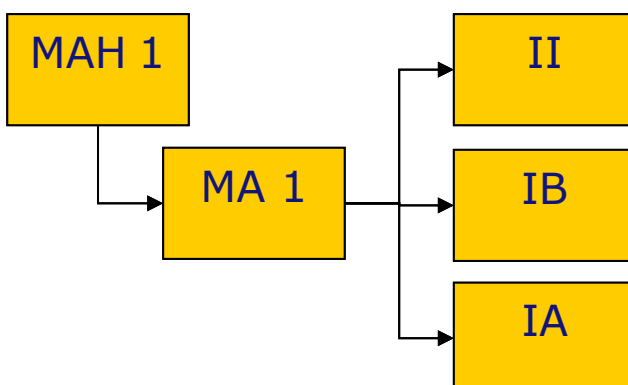
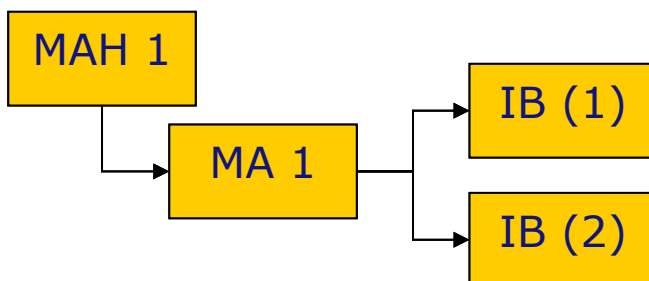
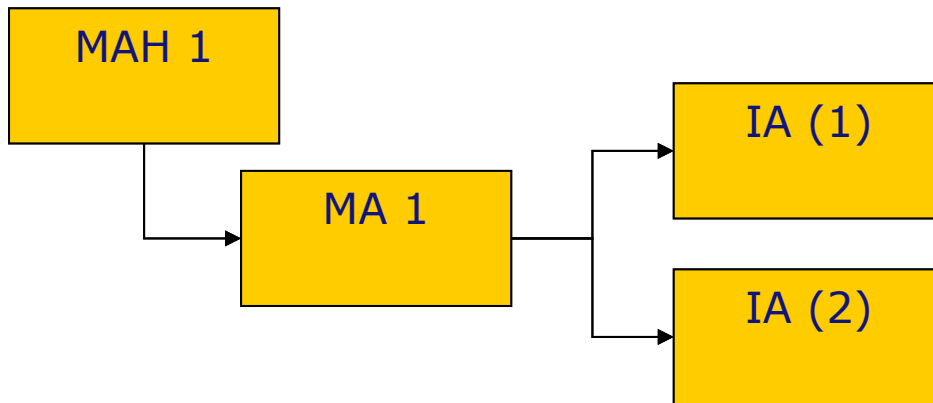
Het is niet verplicht om type IA variaties op te sparen in de vorm van een annual report, aanvragers mogen alle type IA variaties ook los indienen.

### Q 3.3 Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van grouping?

Er zijn twee verschillende soorten van grouping:

#### Grouping binnen een marketing authorisation

Allereerst is het mogelijk om meerdere variaties betreffende één marketing authorisation als een grouped application in te dienen. Enkele voorbeelden staan hieronder.



De hoogste soort variatie bepaald het type van de groep; in bovenstaand voorbeeld wordt de aanvraag als een type II in behandeling genomen.

De aanvraag bestaat dan uit:

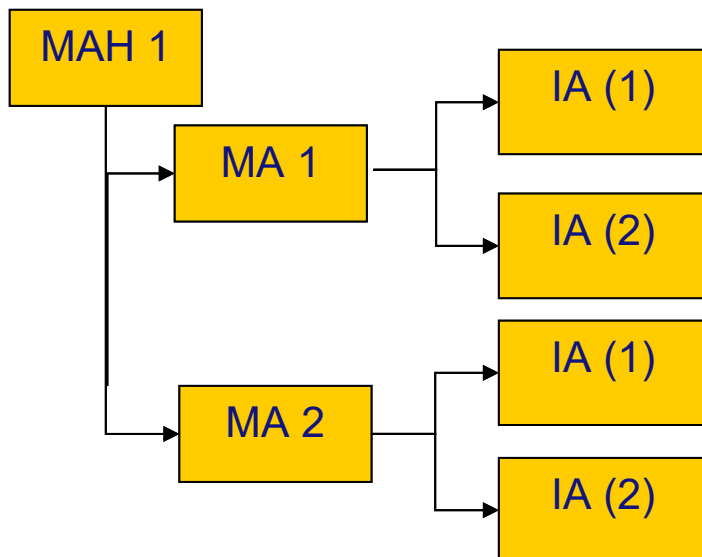
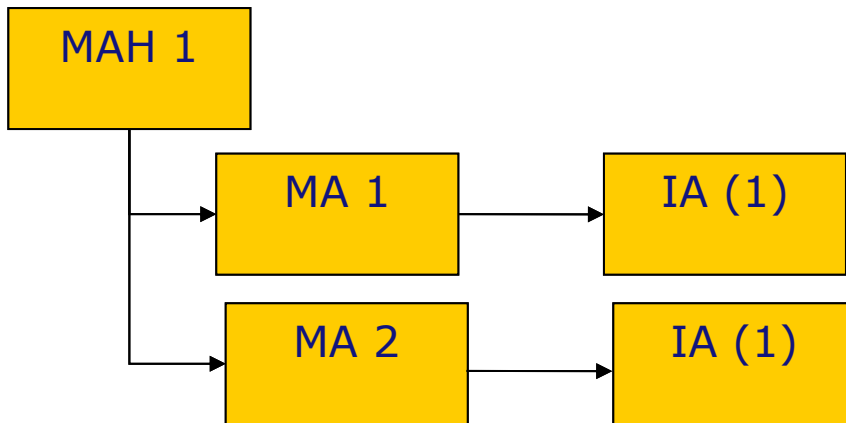
- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form
- Voor type IA variaties: kopie van de relevante pagina(s) van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants) waarop is aangekruist dat aan de voorwaarden is voldaan en of de vereiste documentatie is ingediend.
- Voor type II variaties: kopie van de relevante pagina van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants) Voor type IB variaties: kopie van de relevante pagina van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants), indien beschikbaar
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummeringen van het CTD formaat dienen gebruikt te worden (dus niet bijlage 1, 2, 3, etc.)
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de SmPC, bijsluiter en/of verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3), dienen zowel een schone als een 'track changes' versie ingediend te worden.
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de mock-up(s), dient/dienen deze ingediend te worden.

Als een grouped application bestaat uit een type II, type IB en een type IA variatie, dan moeten alle drie variaties op hetzelfde variation application form vermeld worden.

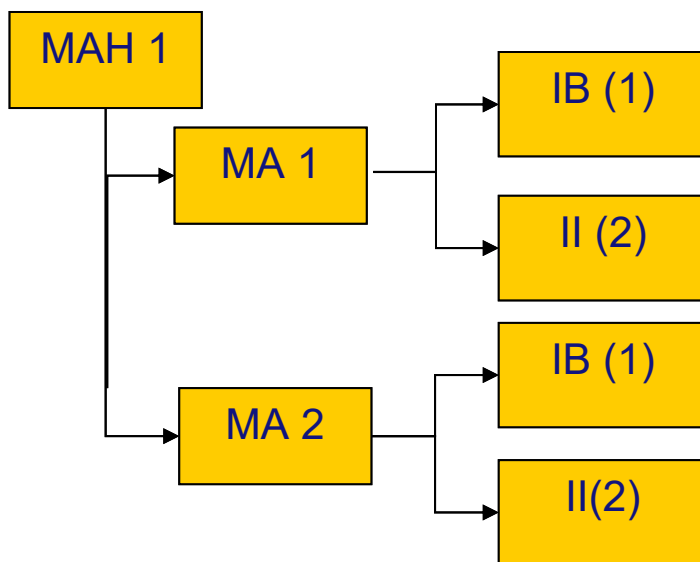
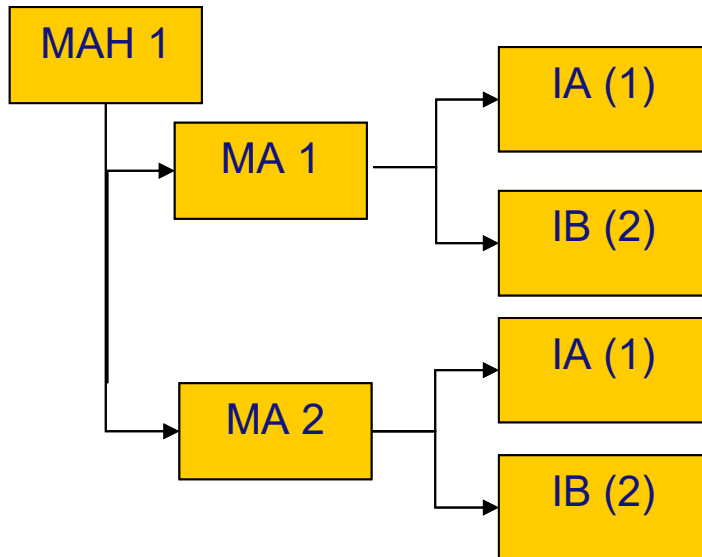
Voor grouping van variaties met een line extension zie Q.4.3.

### **Grouping betreffende meer dan een marketing authorisation**

Het is ook mogelijk om één of meerdere variaties betreffende meer dan één marketing authorisation als een grouped application in te dienen voor dezelfde MAH. Voor MRP/DCP producten is dit alleen mogelijk bij type IA(in) variaties. Voor strikt nationale registraties is dit ook mogelijk voor type IB/type II en grouped variaties. Enkele voorbeelden staan hieronder:



Strikt nationale producten, bijv:



De aanvraag bestaat dan uit:

- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form
- Kopie van de relevante pagina(s) van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants) waarop is aangekruist dat aan de voorwaarden is voldaan en of de vereiste documentatie is ingediend.
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummeringen van het CTD formaat dienen gebruikt te worden (dus niet bijlage 1, 2, 3, etc.)
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de SmPC, bijsluiters en/of verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3), dienen zowel een schone als een 'track changes' versie ingediend te worden.
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de mock-up(s), dient/dienen deze ingediend te worden.

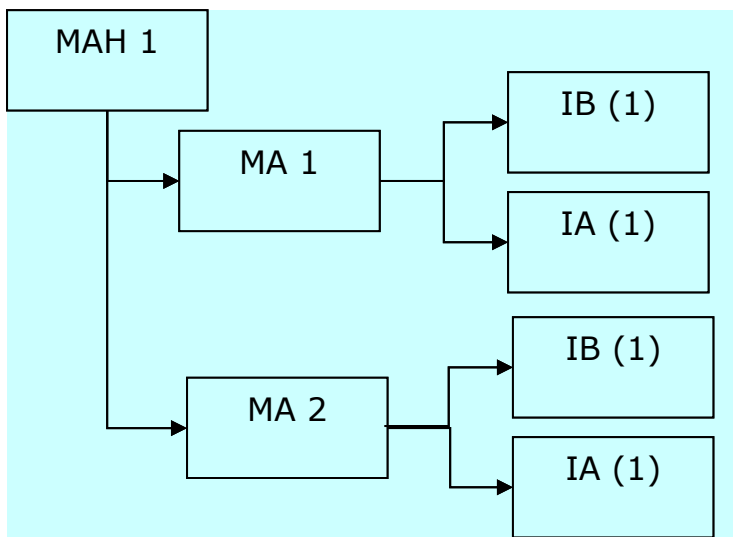
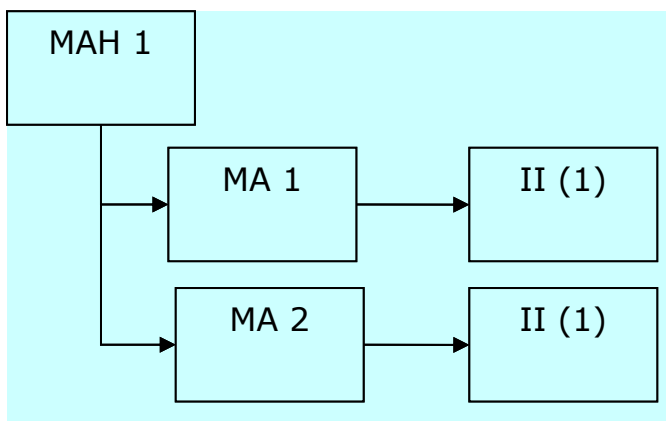
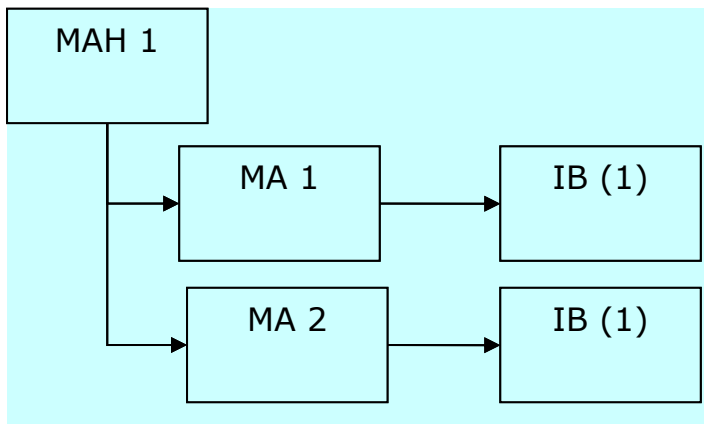
Ook in dit geval moeten alle ingediende variaties op hetzelfde variation application form vermeld worden; er is dus sprake van slechts één variation application form. In ieder eCTD moeten dus dezelfde aanbiedingsbrief en variation application form opgenomen worden. De voorkeur gaat uit naar indiening via CESP. Indien de eCTD's per post worden aangeboden op meerdere CD's of DVD's, dan moeten deze bij elkaar in een enkel pakket (dus een enkele envelop of doos) ingediend worden bij het CBG.

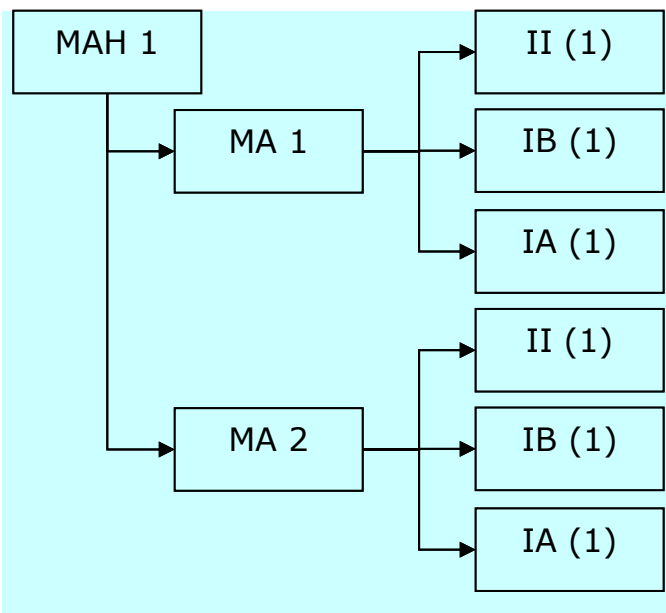
### Q 3.4 – Is het nodig om vóóraf advies te vragen aan het CBG voor indiening van een gegroepeerde variatie?

Bij indiening van een gegroepeerde variatie dient de aanvrager in het variation application form altijd een rechtvaardiging te geven voor de groepering. Hierbij kan verwezen worden naar de voorbeelden uit Annex III van de Variatie Verordening of de voorbeelden uit het *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products* document gepubliceerd op de website van de CMDh (<https://www.hma.eu/96.html>). Indien de groepering past binnen deze voorbeelden, is het niet nodig om vooraf contact op te nemen met het CBG over de voorgenomen indiening. Het kan echter zijn dat de groepering niet valt onder de genoemde voorbeelden, terwijl er wel goede argumenten zijn waarom de wijzigingen gegroepeerd zouden moeten worden ingediend. In dat geval dient u uw beargumenteerde voorstel vóóraf voor advies aan het CBG voor te leggen met behulp van het contactformulier (<https://www.cbg-meb.nl/contact>, onderwerp 'variaties').

### Q 3.5 - Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van worksharing?

Bij worksharing is er sprake van één of meerdere variaties betreffende meer dan één marketing authorisation, waarvan de hoogste variatie een type IB of type II is. Enkele voorbeelden staan hieronder:





Tevens is worksharing van type IB/II of grouped variaties van type IB en type II variaties mogelijk van een strikt nationale registratie, als deze in meerdere landen wordt ingediend, bijv een grouped IB/II variatie voor een MA van een MAH wordt ingediend in meerdere landen. De MAH dient hiervoor een letter of intent te sturen naar het CMDh secretariaat (zie Chapter 7 van *CMDh Best practice guide for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (zie <http://www.hma.eu/96.html>))

De aanvraag bestaat dan uit:

- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form
- Voor type IA variaties: kopie van de relevante pagina(s) van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants) waarop is aangekruist dat aan de voorwaarden is voldaan en of de vereiste documentatie is ingediend.
- Voor type II variaties: kopie van de relevante pagina van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants)
- Voor type IB variaties: kopie van de relevante pagina van de Variation Guideline (Hoofdstuk 5 van Volume 2A van Notice to Applicants), indien beschikbaar
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummeringen van het CTD formaat dienen gebruikt te worden (dus niet bijlage 1, 2, 3, etc.)
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de SmPC, bijsluiters en/of verpakkingsteksten (module 1.3.1, 1.3.2 en/of 1.3.3), dienen zowel een schone als een 'track changes' versie ingediend te worden.
- In het geval dat de wijzigingen resulteren in een wijziging van de mock-up(s), dient/dienen deze ingediend te worden.



Ook in dit geval moeten alle ingediende variaties op hetzelfde variation application form vermeld worden; er is dus sprake van slechts één variation application form. In ieder eCTD moeten dus dezelfde aanbiedingsbrief en variation application form opgenomen worden. De voorkeur gaat uit naar indiening via CESP. Indien de eCTD's per post worden aangeboden op meerdere CD's of DVD's, dan moeten deze bij elkaar in een enkel pakket (dus een enkele envelop of doos) ingediend worden bij het CBG.

### **Q 3.6 - Moeten bij grouping betreffende meerdere marketing authorisations en bij worksharing alle betrokken landen alle producten goedgekeurd hebben?**

Bij **grouping** betreffende meer dan één marketing authorisation van MRP/DCP producten is het niet noodzakelijk dat voor alle betrokken producten de RMS en CMS'en gelijk zijn. Aanvragers worden wel verzocht om groepen van producten te maken waarvan slechts 1 land als RMS optreedt (zie ook hoofdstuk 6 van de CMDh BPG; <http://www.hma.eu/96.html>). Uitzondering hiervoor zijn administratieve variaties (A categorie), de zogenaamde super grouping van type IA variaties, zie voornoemd hoofdstuk 6.

Per product of marketing authorisation kunnen de CMS'en verschillen (zoals dat ook al geldt voor initiële registratieaanvragen). In dat geval moet de CMS alleen eCTD's ontvangen van de sterkte en farmaceutische vormen die in de betreffende CMS zijn goedgekeurd (zie de CMD BPG on use of eCTD in MRP/DCP; <http://www.hma.eu/277.html>)

Bij **worksharing** wordt er een wijziging(en) voor een groep marketing authorisations ingediend, en die groep kan bestaan uit MRP/DCP, centrale producten en/of strikt nationale registraties die in meerdere landen zijn geregistreerd. Er geldt bij worksharing geen verzoek om alleen maar groepen te maken met producten die dezelfde RMS hebben. Het is dus mogelijk dat er een groep van 20 marketing authorisations is, waarvan er 5 centraal zijn geregistreerd, en 14 via MRP/DCP en 1 strikt nationaal is geregistreerd. Van deze 14 MRP/DCP marketing authorisations kunnen er maar 10 in Nederland geregistreerd zijn.

Echter, hetzelfde pakket moet naar de Reference Authority en alle betrokken lidstaten gestuurd worden. De betrokken lidstaten krijgen dus mogelijk informatie opgestuurd over producten die niet in die lidstaat zijn goedgekeurd. In die gevallen moet in de aanbiedingsbrief duidelijk vermeld zijn welke producten (en dus welke eCTD's) van toepassing zijn voor iedere lidstaat.

Voor Worksharing variaties waarbij geen centraal geregistreerde producten (CAPs) betrokken zijn kan de "Cover letter for Variation Applications in the Mutual Recognition Procedure" worden gebruikt zoals gepubliceerd door CMDh (<https://www.hma.eu/265.html>). Voor Worksharing variaties met zowel CAPs als MRP producten kan de standaard aanbiedingsbrief van de EMA worden gebruikt, zie vraag 4 van de Q&A op de EMA website (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/worksharing-questions-answers>).

## Vragen m.b.t. implementatie en tijdslijnen voor goedkeuring

### Q 4.1 - Welke tijdslijnen zijn van toepassing?

#### Wederzijdse erkenningprocedure, type IA/IB/II variaties

De vergunninghouder ontvangt altijd een ontvangstbevestiging van de aanvraag. Verdere informatie over de tijdslijnen is te vinden in de *CMD(h) Best practice guide for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (zie <http://www.hma.eu/96.html>).

#### Nationale registraties, type IA/IB/II variaties

Op de website van het CBG staat de lijst met producttypes (zie <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-producttypes-en-tarieven>).

- Voor type IA variaties hanteert het CBG 60 dagen (30 dagen voor de validatie en 30 dagen voor de eventueel benodigde administratieve aanpassing van de handelsvergunning.) De aangepaste handelsvergunning en/of het bericht wijziging SmPC ontvangt u bij een Type IA notificatie dus achteraf, dat wil zeggen nadat u de wijziging heeft doorgevoerd in uw eigen systemen én nadat uw notificatie door het CBG valide is verklaard.
- Voor type IB variaties hanteert het CBG dezelfde termijnen als voor type IB variaties via MRP: 30 dagen voor de validatie en beoordeling, , 30 dagen voor eventuele klokstop periode en 30 dagen voor 2e ronde van beoordeling. Type IB variaties moeten door het CBG worden goedgekeurd, voordat u de wijzigingen mag doorvoeren. Wel geldt voor Type IB variaties net als voor Type IA notificaties dat u een eventueel benodigde aangepaste handelsvergunning of een bericht wijziging SmPC pas achteraf, dus ná goedkeuring, ontvangt. Deze administratieve afhandeling vindt plaats binnen 6 maanden ná goedkeuring. Het CBG streeft er echter naar om deze binnen 60 dagen af te handelen.

Voor de type II variaties hanteert het CBG drie verschillende tijdslijnen: 50, 164 of 194 dagen. Deze termijnen lijken af te wijken van de MRP tijdslijnen, maar in deze nationale procedures start de klok direct na ontvangst van de aanvraag en herstart de klok ook weer direct nadat het antwoord ontvangen is. In een MRP variatie wordt de klok pas herstart nadat de RMS het Final Variation Assessment Report rondstuurt, en wordt de beoordeling dus in de klokstop uitgevoerd.

Het CBG hanteert de volgende drie tijdslijnen voor type II variaties

- Type II safety: 50 dagen (30 dagen voor de 1<sup>e</sup> ronde, en 20 dagen voor de 2<sup>e</sup> ronde; na deze 2<sup>e</sup> ronde volgt er geen apart implementatie ronde meer)
- Type II quality of type II other: 164 dagen (14+60 dagen 1<sup>e</sup> ronde, 60 dagen 2<sup>e</sup> ronde en 30 dagen voor de laatste ronde; na de laatste ronde volgt er geen aparte implementatieronde meer)
- Type II nieuwe indicatie: 194 dagen (14 + 60 dagen 1<sup>e</sup> ronde, 70 dagen 2<sup>e</sup> ronde en 50 dagen voor de laatste ronde; na deze laatste ronde volgt er geen aparte implementatieronde meer)

#### Q 4.2 - Implementatie (d.w.z. het daadwerkelijk doorvoeren) van wijzigingen en datum van goedkeuring van variaties

Type IA variaties worden aangemeld **nadat** de wijziging is doorgevoerd. Op het variation application form vermeldt de aanvrager de datum dat de wijziging is doorgevoerd. Dat is de enige wijze waarop de aanvrager de implementatie van een type IA variatie meldt bij de autoriteiten.

Type IA variaties (nationaal en MRP) worden uiterlijk 30 dagen na start variatie valide/niet valide verklaard. Er is geen sprake van een formele goedkeuring en daarom volgt er ook geen datum van goedkeuring. Indien er een wijziging van de productinformatie is, dan geldt de door de firma vermelde implementatiedatum als datum van goedkeuring van de productinformatie. Deze datum wordt door het CBG opgenomen in de productinformatie (zie ook vraag 4.4).

Voor type IB variaties voor strikt nationale registraties geldt dat deze mag worden doorgevoerd 30 dagen na startdatum van de procedure, tenzij het CBG binnen die 30 dagen een bericht aan de aanvrager heeft gestuurd. Indien de aanvrager geen bericht ontvangt is de dag 30 zoals vermeld in de ontvangstbevestiging van de variatie tevens de datum van goedkeuring.

Type II variaties voor strikt nationale registraties mogen pas worden doorgevoerd nadat ze zijn aangemeld en de aanvrager een bericht van goedkeuring heeft ontvangen van het CBG. Voor deze variaties ontvangt u de datum van goedkeuring per brief of e-mail van de casemanager.

##### Datum van goedkeuring van type IB en type II variaties voor MRP/DCP producten:

Bij de start van de procedure ontvangt de aanvrager de timetable per e-mail van de RMS. Na goedkeuring ontvangt u bericht van de RMS met daarin de End of Procedure datum. Deze datum wordt de goedkeuringsdatum zoals vermeld in de productinformatie. Indien NL=CMS en de productinformatie wijzigt niet, dan verstuurt het CBG verder **geen** nationale bevestiging van de afronding van deze variaties. De nationale goedkeuringsdatum komt dan overeen met de EoP datum zoals door de RMS verstuurd.

Informatie over het mogen doorvoeren van wijzigingen van type IB en type II variaties, voor MRP producten staat ook in de *CMDh Best practice guide for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (zie <http://www.hma.eu/96.html>) en in het *Questions and Answers document on Variations* (<http://www.hma.eu/20.html>). Zie ook Q. 4.4 in dit document.

Het hieronder genoemde beleid is van toepassing op **alle** door het CBG geregistreerde producten (dus inclusief parallelimport producten en afgeleide registraties).

Bij type IB en type II variaties dient de aanvrager op het variatieformulier een voorstel te doen met betrekking tot het moment waarop de voorgestelde wijziging zal worden geëffectueerd. Er kan worden gekozen voor implementatie bij de eerstvolgende productie of een datum worden voorgesteld.

In het algemeen is een termijn van 6 maanden acceptabel; indien een langere termijn wordt voorgesteld, dient deze te worden gemotiveerd. Wijzigingen die betrekking hebben op de

veiligheid of juist gebruik van het product<sup>1</sup>, of op een belangrijk aspect van de kwaliteit, dienen zo spoedig mogelijk te worden geïmplementeerd. Dit wordt van geval tot geval beoordeeld. In uitzonderlijke, ernstige gevallen kunnen aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn, welke na overleg met de Inspectie en de vergunninghouder zullen worden vastgesteld.

Een aanvraag voor een wijziging van het dossier die niet is voorzien van een voorstel met betrekking tot het moment waarop de wijziging zal worden geïmplementeerd is niet valide en kan daarom niet in behandeling worden genomen.

In die gevallen waar geen expliciete goedkeuring wordt verzonden, kan er zonder tegenbericht van uit worden gegaan dat het voorgestelde moment van implementatie eveneens is goedgekeurd. Indien de voorgestelde implementatiedatum niet akkoord is, zal dit expliciet in het bericht van het CBG vermeld worden.

**Q 4.3 - Het is mogelijk een line-extension te groeperen met een type IB of type II variatie. Kan de type IB of type II variatie dan voor afronding van de line-extension worden geïmplementeerd?**

Als de aanvrager ervoor kiest een type IB of type II variatie te groeperen met een line-extension, dan wordt het geheel als een single application afgehandeld met een startdatum en een einddatum. Dit betekent dat de goedkeuring voor de type IB of type II variatie pas wordt gegeven op het moment dat de line-extension wordt goedgekeurd.

**Q 4.4 – De Variatie Verordening biedt de mogelijkheid aan registratiehouders om een wijziging te implementeren voordat het CBG een nieuwe SmPC of bijsluiter administratief verwerkt heeft. Welke datum moet dan ingevuld worden in van rubriek 10 van de SmPC en rubriek 6 van de bijsluiter?**

Voor type IA variaties heeft de CMDh de volgende afspraak gemaakt (zie Question 5.5 van het *Question & Answer document*; <http://www.hma.eu/96.html>)

**Question 5.5**

*In case a type IA or type IAIN variation affects the package leaflet, how should the 'Date of revision of the text' be detailed in the printed version of the package leaflet?*

**Answer:**

For Type IA and IAIN variations the „Date of revision of the text” will correspond to the implementation date (i.e. when the Company internally approves the revised product information). (see also Question 5.2)

Het CBG volgt deze afspraak.

Voor type IB en type II variaties heeft de CMDh geen afspraken gemaakt. Het CBG hanteert de volgende afspraken voor het vermelden van de datum van herziening in rubriek 10 van de SmPC

---

<sup>1</sup> hieronder vallen veelal wijzigingen in de SmPC in de rubrieken 'Contra-indicaties', 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', 'Interacties', en 'Bijwerkingen', in het bijzonder naar aanleiding van *Urgent Safety Restrictions*

en de datum van goedkeuring in de bijsluiter in zowel de word versies als de gedrukte versies van de SmPC en bijsluiter.

MRP producten:

- Type IB variatie: de datum dat de RMS de type IB variatie goedkeurt.
- Type II variatie: de datum dat de RMS de type II variatie goedkeurt

Nationale producten:

- Type IB variatie: dag 30 na start van de procedure. Indien de variatie eerder dan dag 30 wordt goedgekeurd en geïmplementeerd dan geldt de datum waarop de SmPC wordt vastgesteld als goedkeuringsdatum in rubriek 10.
- Type II: de datum waarop het CBG de type II variatie goedkeurt

Het CBG zal deze datum dus niet overschrijven door een latere datum indien het CBG de nieuwe SmPC en bijsluiter later administratief afhandelt. Dit wordt hieronder geïllustreerd met een voorbeeld.

Een nationale type IA variatie wordt 1 maart 2010 ingediend en de firma heeft de type IA variatie op 1 februari 2010 al doorgevoerd. In de SmPC staat de datum 1 februari 2010 genoemd en in de bijsluiter februari 2010. Het CBG verwerkt deze type IA variatie op 29 maart 2010, en laat dus de datum (1) februari 2010 dus gewoon in de SmPC en bijsluiter staan.

## Vragen m.b.t. specifieke variaties

### Q 5.1 - Wat kan ik doen om een wijziging naam en/of adres van vergunninghouder of wijziging naam product in NL zo goed mogelijk in te dienen?

Voor producten die zijn geregistreerd via een wederzijdse erkenningprocedure en NL=CMS, waarvoor een variatie no. A.1 of A.2 in (wijziging naam en/of adres van vergunninghouder of wijziging naam product) wordt ingediend die betrekking heeft op de situatie in Nederland, wordt u verzocht dit duidelijk in de brief te vermelden. Dit maakt het voor het CBG makkelijker om deze variaties te onderscheiden van de vele honderden naam- en/of adreswijzigingen die ontvangen worden die geen betrekking hebben op de situatie in Nederland.

Voor een dergelijke wijziging betreffende een strikt nationale procedure of een procedure waarvoor NL=RMS is deze aparte vermelding in de aanbiedingsbrief niet nodig.

### Q 5.2 - Hoe moet een wijziging van fabrikant ingediend worden?

Voor alle stappen die een fabrikant uitvoert moet een variatie worden ingediend teneinde alle verwarring over welke stappen een fabrikant uitvoert, te voorkomen. Om misverstanden te voorkomen, worden vergunninghouders vriendelijk verzocht bij een wijziging van fabrikant duidelijk de huidige situatie m.b.t. **alle** geregistreerde fabrikanten en de nieuwe situatie m.b.t. **alle** fabrikanten weer te geven. Op het variatieformulier dient dus niet alleen de nieuwe fabrikant vermeld te worden maar dient één geheel overzicht gegeven te worden (dus niet onder 'present' een leeg vak en onder 'proposed' alleen de nieuwe fabrikant). U kunt zich beperken tot de fabrikanten die een bepaalde stap uitvoeren. Bij een wijziging van de fabrikant van het werkzaam bestanddeel hoeft u alleen een overzicht te geven van alle fabrikanten van

het werkzaam bestanddeel en hoeft u niet ook nog de fabrikanten van het eindproduct en de vrijgifte fabrikanten te vermelden.

### **Q 5.3 - Is de doorhaling van een sterkte en/of farmaceutische vorm een variatie?**

In de Classification Guideline staat variatie C.1.7 “deletion of a pharmaceutical form or strength” als een type IB variatie genoemd. Er staat echter de volgende voetnoot: *In cases where a given pharmaceutical form or strength has received a marketing authorization which is separate to the marketing authorization for other pharmaceutical forms or strengths, the deletion of the former will not be a variation but the withdrawal of the marketing authorization.* Indien de vergunninghouder een sterkte of farmaceutische vorm van een product wil doorhalen en deze sterkte of farmaceutische vorm heeft een eigen registratie nummer, dan moet de vergunninghouder een verzoek tot doorhaling indienen (zie <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-intrekking-handelsvergunning>)

### **Q 5.4 – Wat zijn verwachtingen van het CBG bij indiening van een Type II C.I.2.b variatie in geval het referentieproduct niet geharmoniseerd of niet langer geregistreerd is.**

Zoals aangegeven in Q3.23 van de CMDh Q&A over variaties (<https://www.hma.eu/20.html>) kan de geclassificeerde Type IB C.I.2.a variatie alleen worden gebruikt voor aanpassing van de productinformatie aan die van het referentieproduct, indien het een geharmoniseerde tekst betreft. Indien de tekst van het referentieproduct niet geharmoniseerd is, dienen de wijzigingen te worden ingediend via Type II C.I.2.b variaties.

Zoals volgt uit de voorgenoemde Q&A wordt verwacht dat de registratiehouder *per wijziging* beargumenteert waarom de keuze wordt gemaakt een bepaalde referentietekst te volgen. Een goede Overview behoort derhalve een overzicht van de verschillen tussen de referentieteksten te bevatten waarbij *per wijziging* de (inhoudelijke) argumentatie wordt gegeven voor de keuze een bepaalde referentietekst te volgen.

Voor de volledigheid wordt opgemerkt dat doorhaling van de registratie van het referentieproduct in een gegeven lidstaat géén valide argument is om de productinformatie *geheel* in lijn te brengen met die van een andere lidstaat via een C.I.2 variatie. De C.I.2 categorie is bedoeld voor aanpassing van de productinformatie volgend op een *wijziging* van de tekst van het referentieproduct.