

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

**Versie 2.5 (7 juni 2010)**

### Inhoud

Algemene vragen.....	3
Q 1.1 - Hanteert het College de Variation Regulation 1234/2008 ook voor de nationale registraties?.....	3
Q 1.2 - Waarom staan in de Procedural Guideline aanwijzingen voor nationale procedures, aangezien die niet binnen de reikwijdte van Variation Regulation 1234/2008 vallen? .....	3
Q 1.3 - 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 1.4 - Geldt Variatie Verordening 1234/2008 ook voor homeopathische en kruidengeneesmiddelen?.....	4
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 - Wanneer moet ik mock-ups indienen?.....	5
Q 2.6 - Moet ik bij een variatie een NeeS of eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm of per marketing authorisation indienen? .....	6
Q 2.7 - Waar vind ik meer informatie over eCTD en variaties?.....	6
Q 2.8 - 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?.....	6
Q 2.9 - Kan ik meerdere single variaties met één aanbiedingsbrief indienen? .....	6
Q 2.10 - 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 .....	8
Q 3.1 - Is het ook mogelijk om grouping en worksharing toe te passen op strikt nationale procedures? .....	8
Q 3.2 - Wanneer moet een annual report worden ingediend?.....	8
Q 3.3 Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van grouping?.....	8
Grouping binnen een marketing authorisation .....	8
Grouping betreffende meer dan een marketing authorisation .....	10
Q 3.4 - Hoe moet ik de documentatie aanleveren in geval van worksharing? .....	11
Q 3.5 - Moeten bij grouping betreffende meer dan een marketing authorisation en bij worksharing alle betrokken landen alle producten goedgekeurd hebben?.....	13
Vragen m.b.t. implementatie en tijdslijnen voor goedkeuring .....	13
Q 4.1 - Welke tijdslijnen zijn van toepassing?.....	13
Wederzijdse erkenningprocedure, type IA/IB/II variaties.....	13
Nationale registraties, type IA/IB/II variaties .....	14
Q 4.2 - Implementatie (d.w.z. het daadwerkelijk doorvoeren) van wijzigingen .....	14
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?.....	15
Q 4.4 - De Variation Regulation biedt de mogelijkheid aan registratiehouders om een wijziging te implementeren voordat het College 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? .....	15
Vragen m.b.t. specifieke variaties .....	16

- 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? ..... 16
- Q 5.2 - Hoe moet een wijziging van fabrikant ingediend worden?..... 16
- Q 5.3 - Is de doorhaling van een sterkte en/of farmaceutische vorm een variatie? ... 17

## Algemene vragen

### **Q 1.1 - Hanteert het College de Variation Regulation 1234/2008 ook voor de nationale registraties?**

De reikwijdte van Variatie Verordening 1234/2008 betreft variaties voor producten die via de centrale procedure of de procedure van wederzijdse erkenning (MRP of DCP) zijn geregistreerd. Het College heeft besloten de classificatie en tijdslijnen voor de verschillende soorten variaties ook te implementeren voor producten die via een strikt nationale procedure zijn goedgekeurd.

### **Q 1.2 - Waarom staan in de Procedural Guideline aanwijzingen voor nationale procedures, aangezien die niet binnen de reikwijdte van Variation Regulation 1234/2008 vallen?**

In de Procedural Guideline van de Commissie (zie hoofdstuk 5 van volume 2A van de Notice to Applicants: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:323:0009:0022:en:PDF>) wordt gesproken over 'for centralised procedure' en 'for national procedure'. De term MRP of DCP wordt niet gebruikt in de Commissie Guideline, omdat de Commissie producten die via een procedure van wederzijdse erkenning (MRP of DCP) zijn geregistreerd ook beschouwt als nationale producten. Na afloop van een MRP of DCP worden immers nationale handelsvergunning afgegeven. In dit document van het College 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 1.3 - 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 College vaak per sterkte en farmaceutische vorm een aparte RVG nummer afgeeft, hanteert het College in de interne database op de achtergrond ook deze definitie van marketing authorisation.

### **Q 1.4 – Geldt Variatie Verordening 1234/2008 ook voor homeopathische en kruidengeneesmiddelen?**

De volgende type producten vallen **niet** onder de Variatie Verordening 1234/2008 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.

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 (tel: 070 – 356 7488).

In Europees verband is er een discussie gestart om een toelichting te ont wikkelen op de classificatie van de verschillende wijzigingen voor homeopathische producten, in analogie met Verordening 124/2008. Vooralsnog worden variaties door de nationale registratieautoriteit beoordeeld.

## **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/96.html](http://www.hma.eu/96.html)). Het gebruik van deze template is niet verplicht, maar wordt sterk aanbevolen voor variaties voor MRP/DCP producten. Het College heeft op zijn eigen website ook aanbevelingen voor de aanbiedingsbrief gepubliceerd (zie <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/elektronische-indiening/aanbiedingsbrief/default.htm>).

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

Het variation application form is gepubliceerd op de Commissie website (zie volume 2C van de Notice to Applicants; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)).

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 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.

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

- een grouped application die betrekking heeft op meer dan één marketing authorisation
- een worksharing application

Deze nummers kunnen via een digitaal formulier op de website van het College worden aangevraagd (zie <https://fd8.formdesk.com/collegeterbeoordelingvangenees/variations>). Het variatienummer voor een worksharing application zal de aanvrager vaak al direct van het secretariaat van de CMDh ontvangen nadat de CMDh besloten heeft dat een worksharing application geaccepteerd zal worden.

### **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 de start van de variatieprocedure worden ingediend.
- voor type II variaties moeten de nationale vertalingen uiterlijk 5 dagen na afronding van de type II variatie door de RMS worden ingediend.

### **Q 2.5 - 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 College 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 College 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.

### **Q 2.6 - Moet ik bij een variatie een NeeS of eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm of per marketing authorisation indienen?**

De applicant kiest bij de initiële registratieaanvraag zelf of deze een aparte NeeS of eCTD per sterkte en/of farmaceutische vorm maakt of dat deze een NeeS of eCTD maakt waarin alle sterktes en/of farmaceutische vormen zitten. In de eCTD guidance (zie <http://esubmission.emea.europa.eu/index.htm>) staat dat de eenmaal gemaakte keuze ook gevolgd moet worden in alle indieningen na de registratieaanvraag.

### **Q 2.7 – Waar vind ik meer informatie over eCTD en variaties?**

Op de eSubmission website (zie <http://esubmission.ema.europa.eu/doc/index.html>) is een Vraag en antwoord document m.b.t. *New Variation Regulation and eCTD* gepubliceerd.

### **Q 2.8 - 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 Procedural Guideline staat hierover het volgende: *“the marketing authorisation holder will be requested to revise and supplement its variation application so that the requirements for a major variation of Type II application are met. 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, omdat de variatie onder hetzelfde nummer wordt afgehandeld en om te voorkomen dat er 2x een tarief wordt berekend.

Het is voor het College niet praktisch om een reeds aangemaakte zaak met alle kenmerken van een type IB variatie om te zetten naar een zaak met alle kenmerken van een type II variatie. Daarom verzoekt het College aanvragers om de aanvraag toch in zijn geheel opnieuw in te dienen als een type II variatie; er zal dan een nieuw zaaknummer toegekend worden. Deze nieuwe aanvraag moet wel onder hetzelfde MRP-nummer worden ingediend.

Ter illustratie een **voorbeeld**:

Tijdens de validatie van case 100123; NL/H/1234/001-004/IB/001 wordt besloten dat deze wijziging eigenlijk een type II variatie is. De aanvrager krijgt hiervan een bericht en case 100123 wordt door het College gesloten. De aanvrager dient de aanvraag als een type II in zijn geheel opnieuw in als NL/H/1234/001-004/II/001 en wordt na ontvangst geïnformeerd over het nieuwe case nummer. Het is dus niet de bedoeling dat NL/H/1234/001-004/II/001 o.v.v. case 100123 wordt ingediend.

### **Q 2.9 – 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 CD of DVD moet indienen; het is niet mogelijk om twee aanbiedingsbrieven met één CD of DVD in te dienen.

### **Q 2.10 – 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 Applicant/MA holder <sup>5</sup> :	Name and address of contact person <sup>6</sup> :    Telephone number: Fax number (optional): E-mail:
--	---

<sup>5</sup> For worksharing or grouped type IA 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 contactpersoon 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 ook mogelijk om grouping en worksharing toe te passen op strikt nationale procedures?

Omdat de strikt nationale registraties nog niet binnen de reikwijdte van de Variation Regulation 1234/2008 vallen, is het niet mogelijk om in een grouping of worksharing een mix van nationale en MRP/DCP producten en Centrale producten te hebben. De volgende situaties zijn wel mogelijk:

- grouping binnen een groep van strikt nationale registraties
- worksharing binnen een groep van strikt nationale registraties
- grouping binnen een groep van MRP/DCP producten
- worksharing binnen een groep van MRP/DCP en Centrale producten

### 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.

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.

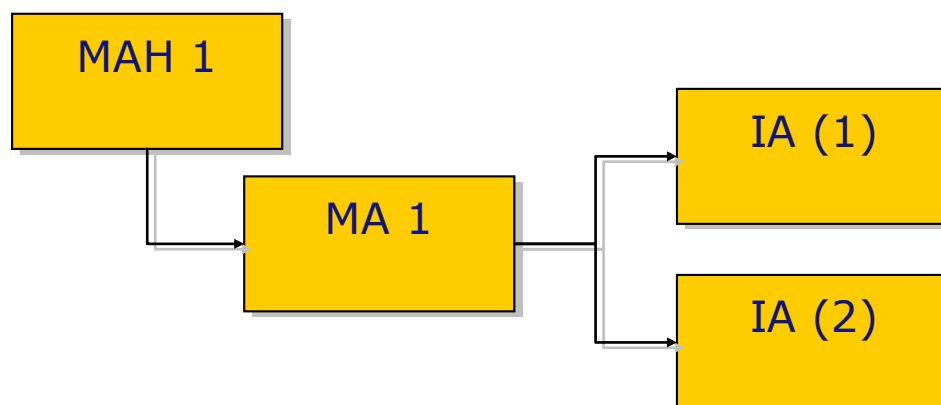
Het is niet verplicht om type IA variaties op te sparen in de vorm van een annual report, aanvragers mogen alle type IA variaties ook los indienen.

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

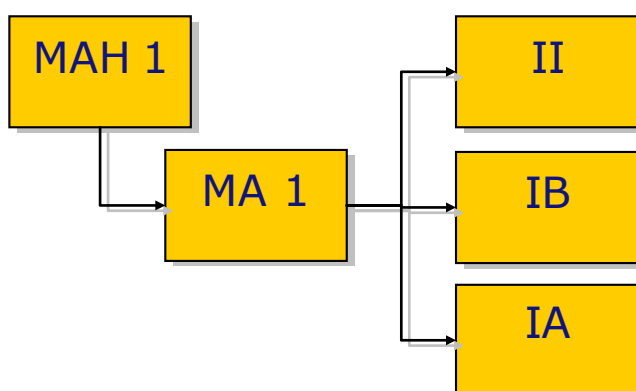
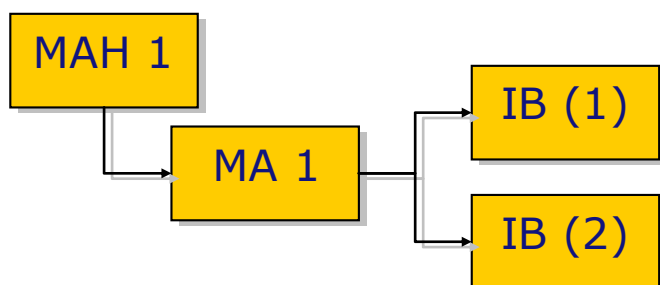
Er zijn twee verschillende soorten van grouping:

#### 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 :

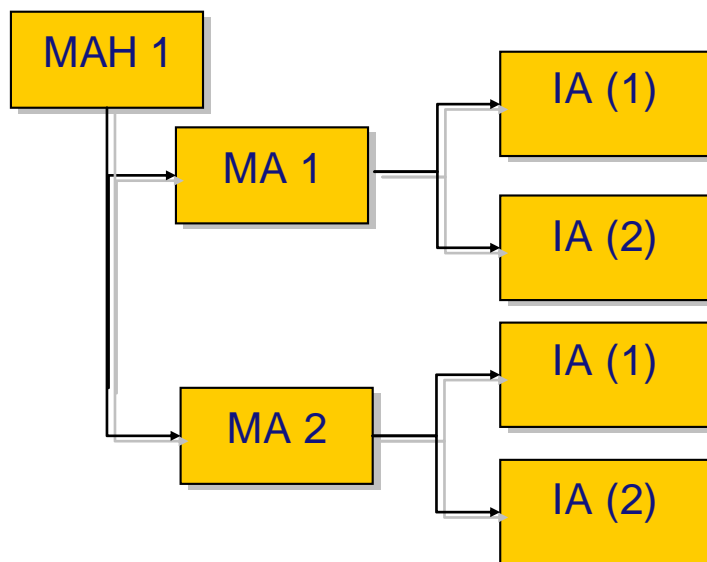
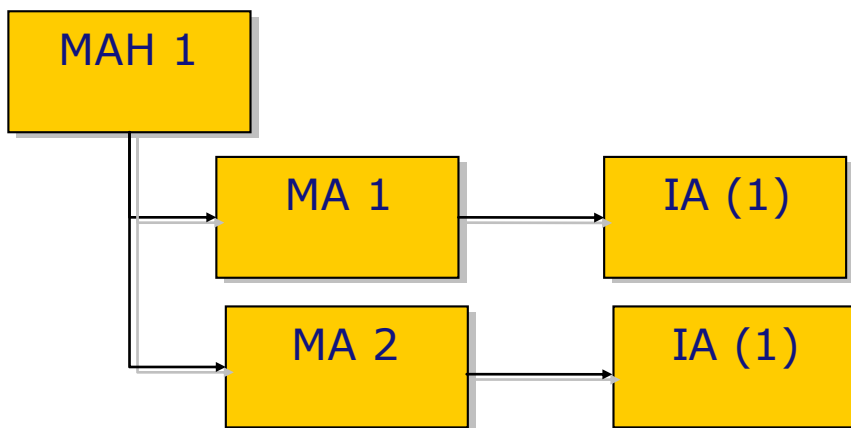
- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form
- Voor type IA variaties: kopie van de relevante pagina(s) van de Classification Guideline waarop is aangekruist dat aan de voorwaarden is voldaan en of de vereiste documentatie is ingediend.
- Voor type II variaties: kopie van de relevante pagina van de Classification Guideline
- Voor type IB variaties: kopie van de relevante pagina van de Classification Guideline, indien beschikbaar
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummers 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.

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

### 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. Enkele voorbeelden staan hieronder:



De aanvraag bestaat dan uit :

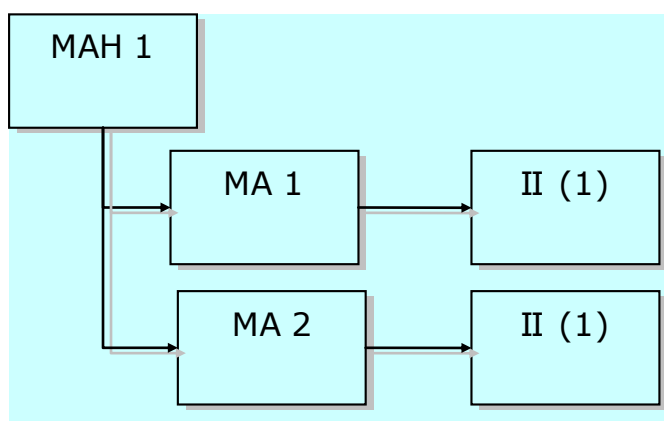
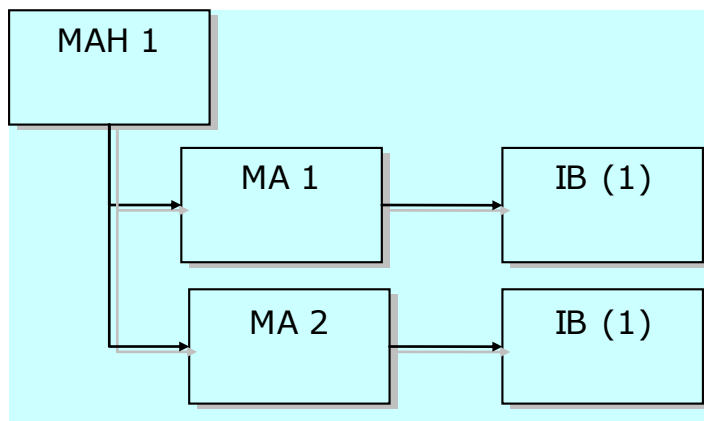
- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form

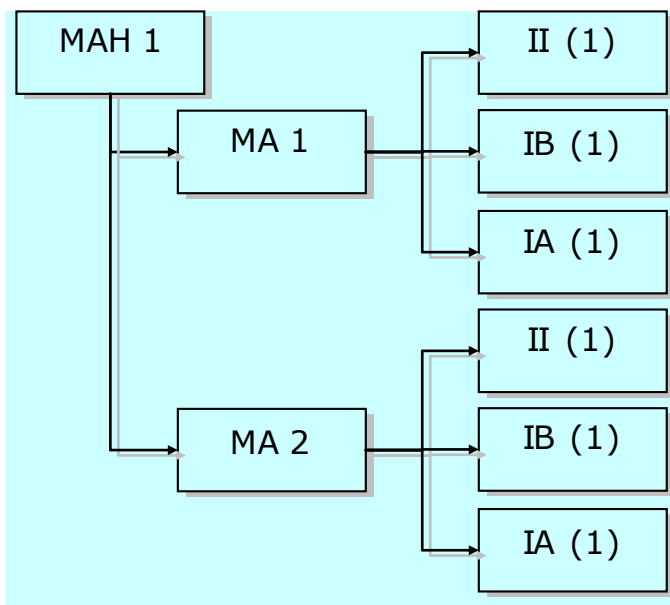
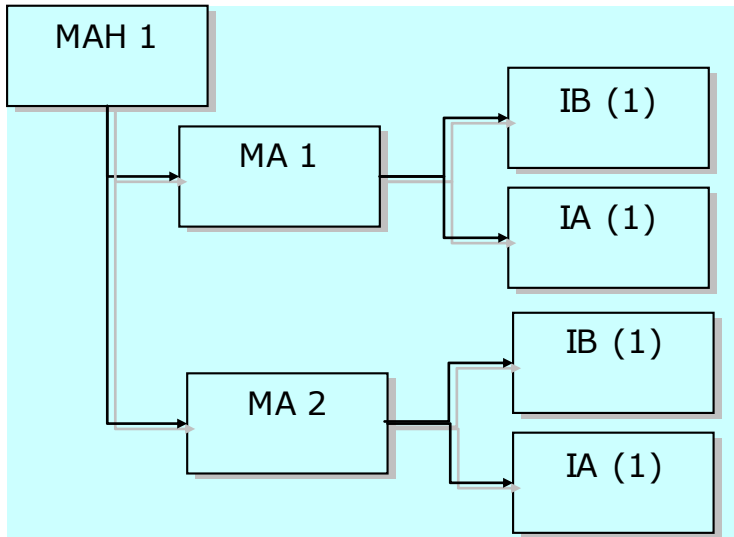
- Kopie van de relevante pagina(s) van de Classification Guideline waarop is aangekruist dat aan de voorwaarden is voldaan en of de vereiste documentatie is ingediend.
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummers van het CTD formaat dienen gebruikt 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.

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 iedere NeeS of eCTD moeten dus dezelfde aanbiedingsbrief en variation application form opgenomen worden. Indien de NeeS of eCTD's op meerdere dragers worden aangeboden, dan moeten alle dragers in een enkel pakket (dus een enkele envelop of doos) ingediend worden bij het College.

### Q 3.4 - 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:





De aanvraag bestaat dan uit :

- Eén aanbiedingsbrief
- Eén variation application form
- Voor type IA variaties: kopie van de relevante pagina(s) van de Classification Guideline 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 Classification Guideline
- Voor type IB variaties: kopie van de relevante pagina van de Classification Guideline, indien beschikbaar
- De bijbehorende documentatie. Indien van toepassing, dienen de rubriektitels en rubrieknummers 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.

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 iedere NeeS of eCTD moeten dus dezelfde aanbiedingsbrief en variation application form opgenomen worden. Indien de NeeS of eCTD's op meerdere dragers worden aangeboden, dan moeten alle dragers in een enkel pakket (dus een enkele envelop of doos) ingediend worden bij het CBG.

### **Q 3.5 - Moeten bij grouping betreffende meer dan een marketing authorisation 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 vriendelijk 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>).

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 de NeeS of 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 en/of centrale producten. 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 15 via MRP/DCP. Van deze 15 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 of NeeS) van toepassing zijn voor iedere lidstaat. De EMA ontwikkelt momenteel samen met de CMDh een standaard template voor zo'n aanbiedingsbrief.

## **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 College staat de lijst met producttypes (zie <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/tarieven/default.htm>). In deze lijst staan ook de tijdslijnen die het College hanteert.

- Voor type IA variaties hanteert het College 60 dagen (30 dagen voor de validatie en 30 dagen voor de implementatie).
- Voor type IB variaties hanteert het College 90 dagen (30 dagen voor de validatie en beoordeling, en 60 dagen voor de implementatie).

Voor de type II variaties hanteert het College drie verschillende tijdslijnen: 50, 160 of 190 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 (er is geen aparte validatie periode) 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 College 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 aparte implementatie ronde meer)
- Type II quality of type II other: 160 dagen (70 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: 190 dagen (70 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

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.

Voor type IB variaties voor strikt nationale registraties geldt dat deze mag worden doorgevoerd 30 dagen na startdatum van de procedure, tenzij het College binnen die 30 dagen een bericht aan aanvrager heeft gestuurd.

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 College.

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

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

Bij **iedere** aanvraag voor een wijziging van het dossier dient de aanvrager op het variatieformulier een voorstel te doen met betrekking tot het moment waarop de voorgestelde wijziging zal worden geëffectueerd. Aangezien de doorlooptijd van de behandeling van de aanvraag niet in alle gevallen precies voorspelbaar is, is het raadzaam hiervoor een relatieve formulering te gebruiken. Een mogelijke formulering

daarvoor zou kunnen zijn: "De voorgestelde wijziging zal worden geïmplementeerd bij de eerstvolgende batch die wordt vrijgegeven<sup>1</sup> na x maanden volgend op de goedkeuring van de wijziging door het College." Andere formuleringen voor het voorgestelde moment van implementatie zijn acceptabel, mits deze geen aanleiding geven tot misverstanden. In geval van twijfel is het raadzaam om vooraf contact op te nemen voor overleg over de wijze van formuleren.

In het algemeen is een termijn van 3 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>2</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 College 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 Variation Regulation biedt de mogelijkheid aan registratiehouders om een wijziging te implementeren voordat het College 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)

---

<sup>1</sup> bij 'vrijgifte' wordt de definitie conform Art. 51 van Richtlijn 2001/83 gehanteerd

<sup>2</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*

Voor type IB en type II variaties heeft de CMDh geen afspraken gemaakt. Het College hanteert de volgende afspraken voor het vermelden van de datum van herziening in rubriek 10 van de SmPC en de datum van goedkeuring in de bijsluiters in zowel de word versies als de gedrukte versies van de SmPC en bijsluiters.

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.
- Type II: de datum dat het College de type II variatie goedkeurt

Het College zal deze datum dus niet overschrijven door een latere datum indien het College de nieuwe SmPC en bijsluiters 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 bijsluiters februari 2010. Het College verwerkt deze type IA variatie op 29 maart 2010, en laat dus de datum (1) februari 2010 dus gewoon in de SmPC en bijsluiters 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 College 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 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 [www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/registratie-doorhalen/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/registratie-doorhalen/default.htm) )