



National FAQ on Variations

9/12/2010



Remarque importante :

Pour des questions relatives à la Better Regulation on Variations, il est préférable que vous ayez également à portée de main le Q&A du CMDh et la liste des Article 5 Recommendations publiées. Vous pouvez retrouver ceux-ci aux liens suivants : <http://www.hma.eu/96.html> et <http://www.hma.eu/293.html>.

Les principes qui y sont décrits s'appliquent également aux médicaments autorisés via la procédure nationale.

1. Glossaire

- **MA** : autorisation de mise sur le marché : tous les dosages et toutes les formes pharmaceutiques d'un produit déterminé
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit
- **Étiquetage** : étiquette et conditionnement (document Word)
- **AMM** : autorisation de mise sur le marché (le document).



2. Questions liées à l'introduction de variations

Question 2.1

Lors de l'introduction d'une variation IA/IB relative au RCP, à la notice et/ou à l'étiquetage, les textes adaptés doivent être introduits en version Word dans les langues nationales.

Que se passe-t-il dans le cas où la procédure d'enregistrement n'a pas encore été traitée au niveau national et qu'il n'y a donc pas encore de textes disponibles sur lesquels on peut se baser ?

Réponse :

La dernière version introduite dans le dossier non encore clôturé sert de base pour le RCP, la notice et l'étiquetage qui sont introduits lors de la soumission des variations IA/IB.

Cela vaut uniquement pour les médicaments autorisés via MRP/DCP car aucune variation ne peut être introduite pour des médicaments dont la procédure nationale a été approuvée mais pour lesquels aucune AMM n'a encore été délivrée.

Question 2.2

Comment un grouping/worksharing doit-il être introduit ?

Réponse :

1 Grouping pour 1 MA :

1 module 1 avec e.a. 1 cover letter + 1 application form commun à l'ensemble du groupe (avec une énumération claire des variations individuelles dans le groupe : numéro provenant de la guideline + brève description pour chaque variation individuelle) + un Module 2, 3, 4, ou 5 (en fonction de ce qui s'applique) reprenant toutes les modifications demandées.

Différents groupings pour 1 MA :

Par grouping, il faut introduire un dossier répondant aux conditions mentionnées ci-dessus.

Exemple : pour le produit A, on veut introduire un grouping se composant de variations qui ont un impact sur le composant actif ainsi qu'un grouping se composant de variations qui ont un impact sur le produit fini : 2 dossiers individuels où, pour chaque groupe, un module 1 et 3 doit être introduit (et un module 2 le cas échéant).

1 grouping pour différentes MA : voir notre e-Submission Guideline, point 4 – Nice to Know, question 6. (http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/esubmission/index.jsp)



Différents groupings pour différentes MA : Par Grouping, il faut introduire un dossier individuel qui satisfait à la description selon notre e-Submission Guideline, point 4 – Nice to Know, question 6. (http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/esubmission/index.jsp)

Pour un annual reporting pour différentes MA : un module 1 (et éventuellement module 2 ou 3 le cas échéant) par MA

Pour le worksharing : voir notre e-Submission Guideline, point 4 – Nice to Know, question 6 (http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/esubmission/index.jsp)

Question 2.3

Quelle numérotation doit être indiquée dans l'application form pour des grouping nationaux de variations ?

Réponse :

Pour un grouping, la firme établit elle-même son n° lorsqu'une seule MA est concernée :

par ex. : NAT/H/254/IB/xxx/G

Où 254 est le Medicinal Product Number et xxx renvoie au premier n° de suivi dans la liste des variations du tableau de variations. Pour les médicaments qui ont été autorisés via procédure nationale, le numéro de suivi de la variation n'est souvent attribué qu'à la clôture de la variation, l'AFMPS demande dès lors aux firmes d'indiquer xxx.

Dans le cas d'un grouping pour différents groupes de MA, le numéro de procédure doit être demandé avant l'introduction du dossier à :

procedurenumber@fagg-afmps.be

Veuillez indiquer clairement dans l'e-mail de quelles variations se composera le grouping et quels médicaments seront repris dans le grouping.

L'AFMPS vous transmettra le numéro de procédure demandé dans un délai de 3 jours ouvrables.

Question 2.4 :

Pour quelles procédures doit-on demander un numéro de procédure et où peut-on le faire ?

Réponse :

Pour les procédures suivantes :

- NP : une variation IA ou administrative pour différentes MA et un grouping de variations IA ou administratives pour différentes MA (ex. : NAT/H/xxxx/IA/44/G)



- Worksharing avec la Belgique comme reference authority (ex. BE/H/xxxx/WS/002)
- MRP BE=RMS : une variation IA pour différentes MA ou un grouping de IA pour différentes MA (ex. : BE/H/xxxx/IA/12/G)

Le numéro de procédure peut être demandé à l'avance à l'adresse e-mail suivante : procedurenumber@fagg-afmps.be.

Veuillez indiquer clairement dans l'e-mail de quelles variations se composera le grouping et quels médicaments seront repris dans le grouping.

Question 2.5

Quand les traductions du RCP, de la Notice, de l'étiquette et du conditionnement doivent-elles être introduites lors d'une procédure MRP ou nationale ?

Réponse :

| | Type IA | Type IB | Type II |
|----------------------------|---|---|---|
| soumission des traductions | en même temps que l'introduction du dossier | en même temps que l'introduction du dossier | dans les 7 jours calendrier suivant l'approval date |

Pour un Worksharing, il faut suivre la règle de la variation la plus haut placée dans le worksharing.

Question 2.6

Comment de petites modifications du mock-up doivent-elles être introduites ?

Réponse

| Type | Action vis-à-vis de l'AFMPS |
|---|--|
| Ajout d'un symbole d'instructions pratique sans autres modifications au niveau du contenu (ex. : petits ciseaux + pointillé à l'endroit où il faut découper le conditionnement) | <p><u>Autorisée via PN :</u> → doit être introduite comme notification (NP : art 34§4), mock-up adapté exigé, paiement exigé</p> <p><u>Autorisée via DCP/MRP :</u> → si notification RMS exigée : Formulaire de notification UE (art 61.3) + mock-up adapté, paiement exigé → si le RMS n'exige aucune notification : doit être introduite au niveau national comme notification (NP : art 34§4), mock-up adapté exigé, paiement exigé</p> |



| | |
|--|--|
| <p>Ajout du logo ou d'un autre symbole ne représentant pas une instruction</p> | <p>→ introduire la notification UE/NP (art 61.3/art34§4) + mock-up adapté, paiement exigé</p> |
| <p>Modification portant sur le contenu (= modification au contenu du template QRD – partie étiquetage)</p> | <p>La modification de l'étiquetage n'est pas liée à la modification du RCP :</p> <p>→ Introduire la notification (à moins que la variation n° C.I.1 ou n° C.I.2 ne s'applique), textes d'étiquetage adaptés dans le module 1.3.1 exigés, mock-up adapté exigé, paiement exigé</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>autorisée via PN</u> : Art 34§4 - <u>Autorisée via DCP/MRP</u> : Art 61.3* <p><i>* À l'exception de demandes de dérogations, spécifiques pour la Belgique. Celles-ci doivent être demandées via une notification nationale Art 34§4 et être reprises plus tard dans l'étiquetage harmonisé.</i></p> <p>Une modification de l'étiquetage est liée à une modification du RCP :</p> <p>→ Introduire une variation, textes d'étiquetage adaptés dans le module 1.3.1 exigés, paiement exigé</p> <p>Le mock-up modifié est introduit avec la variation ou lors de la clôture de la variation.</p> |

Ces notifications doivent être introduites auprès du Dispatching comme pour les autres variations. L'accusé de réception est également transmis via les e-mails automatiques à partir de MeseA.

Le contenu du dossier consiste en une cover letter, un application form (disponible sur <http://www.hma.eu/101.html>), un formulaire de paiement, un étiquetage (Word) ainsi qu'une proposition de mock-up. Les documents Word doivent être introduits en dehors de la structure CTD, dans un folder à part.

Des petites modifications comme une modification de la couleur ou du lay-out, un réajustement du texte approuvé ou une combinaison de ce qui précède, ne doivent pas, pour le moment, être introduites auprès de l'Agence et ce, en raison de la charge de travail. La lisibilité du conditionnement sera examinée dans une prochaine variation qui a un impact sur l'étiquette et le conditionnement ou lors d'un renouvellement quinquennal.

La redevance pour ce type de notification est établie comme suit :

- Uniquement une modification de l'étiquetage et du conditionnement : voir section 4 National Variations e) dans le tableau de redevances « Enregistrement (y compris renouvellement) »
- Modification également de la notice :



voir section 4 National Variations d) 2^e possibilité dans le tableau de redevances « Enregistrement (y compris renouvellement) »

Vous pouvez retrouver ce tableau sur le site web de l'Agence à l'endroit suivant : <http://www.fagg-afmps.be/fr/home/items-HOME/Redevances/index.jsp>.



3. Questions liées à la classification des variations

Question 3.1 :

Comment un PIL-user testing doit-il être introduit ?

Réponse :

Pour NP et MRP : variation IB n° C.1.z

Question 3.2

Comment un RCP, une notice et un étiquetage peuvent-ils être adaptés au template QRD/à la guideline SmPC ?

Réponse :

Cette adaptation peut se faire en même temps que l'introduction d'une variation clinique de type IB/II avec un autre sujet. Lorsque vous souhaitez toutefois introduire uniquement cette adaptation – sans introduction de nouvelles données en soutien des modifications – cela peut alors se faire aussi bien via NP et MRP avec BE comme RMS au moyen d'une variation type IB par défaut C.1.z

Question 3.3

Comment peut-on scinder un RCP et une notice communs pour plusieurs dosages/formes pharmaceutiques ?

Réponse :

Via NP et MRP avec BE comme RMS : variation type IB par défaut C.1.z

Question 3.4

Comment une variation pour mettre à jour complètement le module 3 doit-elle être introduite ?

Réponse :

Pour les procédures nationales, une mise à jour du module 3 peut être introduite comme une variation type II (nr B.z). Il existe une redevance spécifique pour une modification de ce type. L'application form doit mentionner clairement qu'il s'agit d'une mise à jour complète du module 3 et les modifications doivent y être indiquées clairement. Ceci n'est pas possible via MRP.



4. Questions relatives au grouping et au worksharing

Question 4.1

Est-il possible, selon la législation belge, d'introduire un grouping pour des produits autorisés via NP?

Réponse :

oui

Question 4.2

L'AFMPS est-elle intéressée par des groupings pour des produits autorisés via NP ?

Réponse :

oui

Question 4.3

Est-il possible, selon la législation belge, d'appliquer la procédure de worksharing pour des produits autorisés via NP ?

Réponse :

Oui, la législation belge le permet. Pour inclure dans un worksharing des produits qui ont été autorisés via NP, vous devez préalablement avoir l'accord de toutes les autorités compétentes concernées.

Question 4.4

La Belgique est-elle intéressée par l'application du worksharing pour des produits autorisés via NP ?

Réponse :

Oui

Question 4.5

Un grouping de variations est-il également possible pour différentes MA en même temps ?

Réponse :

Seules des variations de type IA peuvent être groupées pour différentes MA en même temps. Ce groupe de variations de type IA doit alors être le même pour chaque MA et avoir le même MAH.

Un grouping de variations, qui comprend une ou plusieurs variations IB/II, pour différents groupes de MA est uniquement possible via un Worksharing.



Question 4.6

Quelles sont les différentes possibilités de groupings ?

Réponse :

Pour 1 MA :

→ grouping de différentes variations de type IA (et annual reporting)

→ grouping d'une combinaison de variations IA/IB/II qui est décrit en annexe III de la Better Regulation ou pour lequel un accord a été obtenu de l'instance compétente.

Pour différentes MA :

Voir question 4.5



5. Questions relatives à l'approbation et à l'implémentation des variations

Question 5.1 :

Quand une variation doit-elle/peut-elle être implémentée ?

Réponse :

La variation peut être implémentée :

Variations de type IA/administratives : do and tell : juste avant l'introduction des variations IA_n et variations administratives nationales. Maximum 1 an avant l'introduction des autres variations IA. La date d'implémentation doit être indiquée dans l'application form.

Type IB : date d'introduction + 44 jours lorsqu'aucun commentaire n'a été reçu de l'AFMPS, ou date d'introduction des réponses + 30 jours si aucun avis négatif n'a été reçu.

Type II : 30 jours après l'approbation de la procédure à condition que les documents de clôture aient été envoyés à l'AFMPS. Exception : les variations qui donnent lieu à une AMM supplémentaire.

Line extension : au moment où l'AMM est obtenue.

Notification sur base de l'art 34§4 : 3 mois après l'introduction à condition qu'aucun commentaire n'ait été envoyé par l'AFMPS ou après la date de l'approbation par l'AFMPS (via e-mail round-up automatique).

La variation doit être implémentée au plus tard :

Voir art. 35§4 de l'AR du 14.12.06.

Variations de type IA/administratives : date d'introduction + 30 jours + 6 mois

Type IB : date d'introduction + 44 jours + 6 mois. Ou pour des questions : jour de réponse + 30 jours + 6 mois

Type II : approval date/date d'e-mail round-up + 6 mois

Notification de l'art. 34§4 : jour d'introduction + 3 mois + 6 mois ou date d'approbation (round-up mail) + 6 mois

Question 5.2 :

Qu'entend-t-on par « date d'implémentation pour une variation IA » ?

Réponse :

Voir Q&A du CMDh : question 5.2

Question 5.3 :

Quand une firme implémente une modification dans le RCP et la notice du produit concerné, quelle date d'approbation doit être indiquée dans le RCP et la notice ?

Réponse :

La date d'approbation mentionnée dans le RCP et la notice est indiquée uniquement par l'AFMPS.



Quand la firme veut implémenter une variation, la date d'approbation reste alors inchangée mais la firme adapte la date de la dernière révision.

Cette date est donc pour :

NP IA : date d'implémentation telle qu'indiquée dans la réponse à la question 5.2

NP IB : date d'introduction + 44 jours lorsqu'aucun commentaire n'a été reçu de l'AFMPS ou date d'introduction des réponses + 30 jours

NP II : date du round-up mail

MRP IA : date d'implémentation telle qu'indiquée dans la réponse à la question 5.2

MRP IB : approval date du RMS

MRP II : approval date du RMS

D'après le template QRD, la section « date de la dernière révision » n'existe plus. Celle-ci peut donc être ajoutée à la notice par la firme lorsqu'elle implémente une variation qui n'a pas encore été clôturée administrativement par l'AFMPS.