



National FAQ on variations

9/12/2010



Belangrijke opmerking:

Bij vragen omtrent de Better Regulation on Variations neemt u best ook de Q&A van het CMDh en de lijst van gepubliceerde Article 5 Recommendations bij de hand. U kan deze terugvinden ter hoogte van de volgende link: <http://www.hma.eu/96.html> en <http://www.hma.eu/293.html>.

De hierin beschreven principes zijn eveneens van toepassing voor geneesmiddelen vergund via de nationale procedure.

1. Verklarende woordenlijst

- **MA:** marketing authorisation: alle doseringen en farmaceutische vormen van een bepaald product
- **SKP:** samenvatting van de kenmerken van het product
- **Labelling:** etiket en verpakking (Word-document)
- **VHB:** vergunning voor het in de handel brengen (het document)



2. Vragen gerelateerd aan de indiening van variaties

Vraag 2.1

Bij de indiening van een IA/IB variatie die betrekking heeft op de SKP, bijsluiter en/of labelling, dienen de aangepaste teksten in Word-versie in de landstalen ingediend te worden.

Wat moet er gebeuren in het geval dat de registratieprocedure nog niet Nationaal is afgehandeld en er dus nog geen teksten voorhanden zijn om ons op te baseren?

Antwoord:

De laatste versie ingediend in het nog niet afgesloten dossier wordt als basis gebruikt voor de SKP, bijsluiter en labelling die ingediend worden bij de indiening van IA/IB.

Dit geldt enkel voor geneesmiddelen vergund via MRP/DCP aangezien er geen variaties ingediend kunnen worden voor geneesmiddelen waarvan de NP goedgekeurd werd maar waarvoor nog geen VHB werd afgeleverd.

Vraag 2.2.

Hoe dient een grouping/worksharing ingediend te worden?

Antwoord:

1 Grouping voor 1 MA:

1 module 1 met o.a. 1 cover letter + 1 gemeenschappelijk application form voor de hele groep (met duidelijke opsomming van de individuele variaties in de groep: nummer uit de guideline + korte omschrijving voor elke individuele variatie) + één Module 2,3,4, of 5 (naargelang wat van toepassing is) waarin alle aangevraagde wijzigingen zijn opgenomen.

Verschillende groupings voor 1 MA:

Per grouping dient een dossier ingediend te worden die aan de hierboven vermelde voorwaarden dient te voldoen.

Voorbeeld: voor product A wil men een grouping indienen bestaande uit variaties die impact hebben op het actief bestanddeel alsook een grouping bestaande uit variaties die een impact hebben op het afgewerkt product: 2 afzonderlijke dossiers waarbij voor elke groep één module 1 en 3 moet ingediend worden (en module 2 indien van toepassing).

1 grouping voor verschillende MA: zie Onze e-Submission Guideline, punt 4 – Nice to Know, vraag 6. (http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/index.jsp)

Verschillende groupings voor verschillende MA: Per Grouping dient een apart dossier te worden ingediend dat voldoet aan de beschrijving volgens onze e-Submission Guideline, punt 4 – Nice to Know, vraag 6. ([http://www.fagg-](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/index.jsp)



afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/index.jsp)

Voor annual reporting voor verschillende MA: één module 1 (en eventueel module 2 of 3 indien van toepassing) per MA.

Voor worksharing: zie Onze e-Submission Guideline, punt 4 – Nice to Know, vraag 6 (http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/index.jsp)

Vraag 2.3

Welke nummering dient in het application form aangegeven te worden voor Nationale groepen van variaties?

Antwoord:

Voor grouping stelt de firma zelf zijn nr op wanneer slechts één MA betrokken is: bv : NAT/H/254/IB/xxx/G

Waarbij 254 het Medicinal Product Number is en xxx verwijst naar de eerst volgende nr in de lijst van de variaties op de variatietabel. Gezien voor geneesmiddelen die via NP vergund werden, het volgnummer van de variatie vaak pas werd toegekend bij het afsluiten van de variatie, vraagt het FAGG om hier xxx in te vullen.

In geval van een grouping voor verschillende MA groepen dient het procedure nummer vóór indiening van het dossier aangevraagd te worden bij procedurenumber@fagg-afmps.be

Gelieve in de e-mail duidelijk te vermelden uit welke variaties de grouping zal bestaan en welke geneesmiddelen in de grouping zullen opgenomen worden. Het FAGG zal binnen de termijn van 3 werkdagen u het gevraagde procedurenr bezorgen.

Vraag 2.4:

Voor welke procedures moet men een procedurenr aanvragen en waar kan men dit doen?

Antwoord:

Voor de volgende procedures:

- NP: één IA of administratieve variatie voor verschillende MA en grouping van IA of administratieve variaties voor verschillende MA (vb: NAT/H/xxxx/IA/44/G)
- Worksharing met België als reference authority (vb BE/H/xxxx/WS/002)
- MRP BE=RMS: één IA-variantie voor verschillende MA of grouping van IA voor verschillende MA. (vb BE/H/xxxx/IA/12/G)



Het procedurenummer kan vooraf aangevraagd worden via het volgende e-mailadres: procedurenummer@fagg-afmps.be.

Gelieve in de e-mail duidelijk te vermelden uit welke variaties de grouping zal bestaan en welke geneesmiddelen in de grouping zullen opgenomen worden.

Vraag 2.5

Wanneer dienen de vertalingen van de SKP, Bijsluiter en etiket en verpakking ingediend te worden tijdens een MRP en nationale procedure?

Antwoord:

	Type IA	Type IB	Type II
Indiening van de vertalingen	gelijktijdig met het indienen van het dossier.	gelijktijdig met het indienen van het dossier	binnen de 7 kalenderdagen na de approval date

Voor Worksharing dient de regel gevolgd te worden van de hoogst gerankte type variatie dat deel uitmaakt van worksharing.

Vraag 2.6

Hoe moeten kleine wijzigingen aan de mock-up ingediend worden?

Antwoord

Type	Actie naar FAGG toe
Toevoeging van een praktisch instructiesymbool zonder verdere inhoudelijke wijzigingen (vb: schachtje + stippellijn waar verpakking open te knippen)	<u>vergund via NP:</u> --> dient als notificatie ingediend te worden (NP: art 34§4), aangepaste mock-up vereist, betaling vereist <u>Vergund via DCP/MRP:</u> --> indien RMS notificatie vereist: EU notificatie formulier (art 61.3) + aangepaste mock-up, betaling vereist --> indien RMS geen notificatie vereist: dient nationaal als notificatie ingediend te worden (NP: art 34§4), aangepaste mock-up vereist, betaling vereist
Toevoegen van logo of ander niet-instructiegericht symbool	--> EU/NP notificatie indienen (art 61.3/art34§4) + aangepaste mock-up, betaling vereist
Inhoudelijke wijziging (=wijziging	Wijziging in de etikettering houdt geen verband



aan de inhoud van de QRD template – deel labelling)

met wijziging in de SKP:

→ Notificatie indienen (tenzij variatie nr C.1.1 of nr C.1.2 van toepassing is), aangepaste labelling teksten in module 1.3.1 vereist, aangepaste mock-up vereist, betaling vereist

- vergund via NP: Art 34§4
- Vergund via DCP/MRP: Art 61.3*

** Met uitzondering van aanvragen voor derogaties, specifiek voor België. Deze moeten aangevraagd worden via een nationale Art 34§4 notificatie en later in de harmonized labelling opgenomen te worden.*

Wijziging in de etikettering houdt wel verband met wijziging in de SKP:

--> Variatie indienen, aangepaste labelling teksten in module 1.3.1 vereist, betaling vereist

Gewijzigde mock-up wordt met de variatie of bij de afsluiting van de variatie ingediend

Deze notificaties dienen eveneens ingediend te worden bij Dispatching zoals voor de andere variaties. Bevestiging van ontvangst gebeurt eveneens via de automatische e-mails vanuit MeseA.

De inhoud van het dossier bestaat uit een cover letter, application form (beschikbaar op <http://www.hma.eu/101.html>), betalingsformulier, labelling (Word) alsook voorstel mock-up. Word-documenten dienen buiten de CTD structuur ingediend te worden in een aparte folder.

Kleine wijzigingen zoals kleurwijziging, lay-outwijziging, herschikking van de goedgekeurde tekst of een combinatie van voorgaande, dient momenteel omwille van de workload niet ingediend te worden bij het Agentschap. De leesbaarheid van de verpakking zal bekeken worden bij een eerst volgende variatie die impact heeft op de etiket en verpakking of bij een vijfjaarlijkse hernieuwing.

De fee voor dit type van notificatie wordt als volgt bepaald:

- Enkel wijziging aan de etiket en verpakking:
zie section 4 National Variations e) in het overzicht “Registratie (en hernieuwing)”
- Ook wijziging aan de bijsluiter:
zie section 4 National Variations d) 2^{de} mogelijkheid in het overzicht “Registratie (en hernieuwing)”

Dit overzicht vindt u terug op de website van het Agentschap ter hoogte van de volgende link:

<http://www.fagg-afmps.be/nl/home/items-home/bijdrage/index.jsp>



3. Vragen gerelateerd aan de classificatie van de variaties

Vraag 3.1:

Hoe dient een Pil-user testing ingediend te worden?

Antwoord:

Voor NP en MRP: variatie IB nr C.1.z

Vraag 3.2

Hoe kan SKP, bijsluiter en etikettering aan de QRD-template/SMPC-guideline aangepast worden:?

Antwoord:

Deze aanpassing kan samen gebeuren bij de indiening van een type IB/II klinische variatie met een ander onderwerp.

Wanneer u echter enkel deze aanpassing wil indienen - zonder indiening van nieuwe data ter ondersteuning van de wijzigingen - dan kan dit zowel via NP en MRP met BE als RMS door middel van een type IB by default.nr C.1.z

Vraag 3.3

Hoe moet een splitsing van gemeenschappelijke SKP en bijsluiter per dosering/farmaceutische vorm ingediend worden?

Antwoord:

Via NP en MRP met BE als RMS: type IB by default nr C.1.z

Vraag 3.4

Hoe moet een variatie voor update van een volledige module 3 ingediend worden?

Antwoord:

Voor nationale procedures kan een update module 3 ingediend worden als een type II (nr B.z). Er bestaat een specifieke fee voor een dergelijke variatie. Het application form dient duidelijk te vermelden dat het om een volledige update van module 3 gaat en de wijzigingen dienen er duidelijk in aangegeven te zijn.

Via MRP is dit niet mogelijk.



4. Vragen betreffende grouping en worksharing

Vraag 4.1

Is het volgens de Belgische wetgeving mogelijk om voor producten vergund via NP een grouping in te dienen?

Antwoord:

ja

Vraag 4.2

is het FAGG geïnteresseerd in groupings voor producten vergund via NP?

Antwoord:

ja

Vraag 4.3

Is het volgens de Belgische wetgeving mogelijk om worksharing toe te passen voor producten vergund via NP?

Antwoord:

Ja, de Belgische wetgeving laat dit toe. Om producten die via NP vergund worden toe te laten in een worksharing dient je het akkoord te hebben van alle betrokken competente autoriteiten.

Vraag 4.4

Is België geïnteresseerd in het toepassen van worksharing voor producten vergund via de NP?

Antwoord:

Ja

Vraag 4.5

Is een grouping van variaties ook mogelijk voor verschillende MA's tegelijk?

Antwoord:

Enkel type IA variaties kunnen gegroepeerd worden voor verschillende MA's tegelijkertijd. Deze groep van type IA variaties moet dan voor elk MA dezelfde zijn en de MA hebben dezelfde MAH.

Een grouping van variaties, die een of meerdere type IB/II-varianties bevat, voor verschillende MP-groepen tegelijk is enkel mogelijk in Worksharing



Vraag 4.6

Wat zijn de verschillende mogelijkheden van groupings?

Antwoord:

Voor 1 MA:

→ grouping van verschillende type IA variaties (annual reporting)

→ grouping van een combinatie van IA/IB/II variaties die beschreven staat in bijlage III van de Better Regulation of waarvoor een akkoord werd verkregen van de bevoegde instantie.

Voor verschillende MA's:

Zie vraag 4.5



5. Vragen betreffende de goedkeuring en implementatie van de variaties

Vraag 5.1:

Wanneer moet en wanneer mag een variatie geïmplementeerd worden?

Antwoord:

De variatie mag geïmplementeerd worden:

Type IA/administratieve variaties: do and tell: net voor de indiening bij IA_{in} en nationale administratieve variaties en maximaal 1 jaar voor indiening bij de andere IA. De implementatiedatum dient vermeld te worden in de application form.

Type IB: datum van indiening + 44 dagen wanneer geen commentaren ontvangen werden van het FAGG of datum van indiening van antwoorden + 30 dagen indien er geen negatief advies ontvangen werd.

Type II: 30 dagen na de goedkeuring van de procedure op voorwaarde dat de afsluitdocumenten werden opgestuurd naar het FAGG. Uitzondering: deze variaties die aanleiding geven tot een extra VHB.

Line extension: op het ogenblik dat de VHB bekomen wordt.

Notificatie obv art 34§4: 3 maanden na indiening op voorwaarde dat er geen commentaren door het FAGG werden opgestuurd of datum van de goedkeuring door het FAGG (via automatische round-up mail).

De variatie moet ten laatste geïmplementeerd zijn:

Zie art.35§4 van KB van 14.12.06.

Type IA/administratieve variaties: datum van indiening + 30 dagen + 6 maanden

Type IB: datum van indiening + 44 dagen + 6 maanden. Of bij vragen: dag antwoorden + 30 dagen + 6 maanden

Type II: approval date/datum van round-up mail + 6 maanden

Notificatie art 34§4: dag van indiening + 3 maanden + 6 maanden of datum van goedkeuring (round-up mail) + 6 maanden

Vraag 5.2:

Wat wordt er verstaan onder “implementatie datum voor IA variatie”?

Antwoord:

Zie Q&A van de CMDh: vraag 5.2



Vraag 5.3:

Wanneer een firma een variatie reeds implementeert in de SKP en bijsluiter van het betrokken product, welke goedkeuringsdatum moet dan ingevuld worden in de SKP en bijsluiter?

Antwoord:

De goedkeuringsdatum vermeld in de SKP en bijsluiter wordt enkel ingevuld door het FAGG.

Wanneer de firma een variatie wil implementeren dan blijft de datum van goedkeuring onveranderd maar past de firma de datum van laatste herziening aan.

Deze datum wordt dan voor:

NP IA: datum van implementatie zoals aangegeven in het antwoord op vraag 5.2

NP IB: datum van indiening + 44 dagen wanneer geen commentaren ontvangen werden van het FAGG of datum van indiening van antwoorden + 30 dagen

NP II: datum van de round-up mail

MRP IA: datum van implementatie zoals aangegeven in het antwoord op vraag 5.2

MRP IB: approval date van de RMS

MRP II: approval date van de RMS

Volgens de QRD-template bestaat de sectie "datum van laatste revisie" niet meer. Deze mag dan ook door de firma toegevoegd worden aan de bijsluiter wanneer hij een variatie implementeert die door het FAGG administratief nog niet werd afgesloten.