



National FAQ on Variations

1/10/2015 – version 3



Remarque importante :

Pour des questions relatives au Règlement (EG) Nr. 1234/2008 (le Règlement des Variations), il est préférable que vous ayez également à portée de main le Q&A du CMDh :

- Q&A concernant les variations (<http://www.hma.eu/20.html>)
- La liste avec des exemples acceptés et non-acceptés (<http://www.hma.eu/96.html>)
- la liste des Article 5 Recommendations publiées. (<http://www.hma.eu/293.html>.)

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

1. Glossaire

- **AMM** : autorisation de mise sur le marché (le document).
- **CMDh** : Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
- **Étiquetage** : étiquette et conditionnement (document Word)
- **MA** : autorisation de mise sur le marché : tous les dosages et toutes les formes pharmaceutiques d'un produit déterminé
- **PSMF**: Pharmacovigilance system master file
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit
- **RMS**: Reference Member State



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'autorisation 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 :

Un 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 doivent être introduits (et un module 2 dans le cas échéant).

1 grouping pour différentes MA :

Voir notre e-Submission Guideline, point 3 – Nice to Know, question 6.



http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm291-226755.pdf

Différents groupings pour différentes MA : Par Grouping, il faut introduire un dossier individuel qui satisfait à la description selon notre e-Submission Guideline, point 3 – Nice to Know, question 6.

http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm291-226755.pdf

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 3 – Nice to Know, question 6

http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm291-226755.pdf

Question 2.3

Quel numéro de procédure doit être indiqué dans l'application form pour des grouping nationaux de variations ?

Réponse :

- a) dans le cas où une seule MA est concerné, la firme peut établir elle-même en totalité le numéro de procédure :
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 par la procédure nationale, le numéro de suivi de la variation est attribué à l'upload du dossier dans la base de données MeSeA. Si le premier n° de suivi n'est pas connu par la firme, l'AFMPS demande d'indiquer le placeholder xxx.
- b) Dans le cas où plusieurs MA's sont concernées, la firme elle-même ne sait pas établir le numéro de procédure. On distingue 2 situations :
 - Un grouping de une ou plusieurs variations IA ou administratives : l'afmps demande de mentionner le numéro de procédure NAT/H/xxxx/IA/.../G dans l'application form. Au moment de l'upload du dossier dans la base de données MeSeA, le '...' sera remplacé par le numéro correct. Pour les numéros de procédure pour chaque MA individuelle mentionnés dans le tableau dans l'application form, la méthode mentionnée sous point a) peut être utilisée.
 - Un grouping de une ou plusieurs variations IB/II : le numéro de procédure qui doit figurer dans l'application form doit être demandé à l'avance (voir question 2.4). Pour les numéros de



procédure pour chaque MA individuelle mentionnés dans le tableau dans l'application form, la méthode mentionnée sous point a) peut être utilisée.

Question 2.4 :

Pour quelles procédures doit-on demander à l'avance le numéro de procédure et où peut-on le faire ?

Réponse :

Pour les procédures suivantes, le numéro de procédure doit être demandé à l'avance :

- une ou plusieurs variations IB/II pour différentes MA's autorisées par la procédure nationale (ex. : NAT/H/xxxx/IB/125/G) (aussi voir question 4.3)
- Une ou plusieurs variations IA pour différentes MA's pour lesquelles la Belgique est RMS (ex. BE/H/xxxx/IA/12/G)
- MRP 'IA-supergroup' avec la Belgique comme 'lead-RMS'* (ex. BE/H/xxxx/IA/20/G)
- Worksharing avec la Belgique comme reference authority qui ne concerne que des produits MRP dont la Belgique est RMS, combiné ou non avec des produits autorisés nationalement en Belgique** (ex. BE/H/xxxx/WS/002)

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

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

L'afmps essayera de vous transmettre le numéro de procédure dans un délai de 3 jours ouvrables.

*Pour plus d'info, voir CMDh BPG Chapter 6 on grouped applications

**Pour plus d'info voir CMDh BPG Chapter 7 on Worksharing

(les 2 documents sont disponibles sur <http://www.hma.eu/96.html?&L=0>)

Question 2.5

Quand les traductions nationales 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 Grouping ou un Worksharing, il faut suivre la règle de la variation classée le plus haut qui fait partie du grouping ou 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>
Ajout du logo ou d'un autre symbole ne représentant pas une instruction	→ introduire la notification UE/NP (art 61.3/art34§4) + mock-up adapté, paiement exigé
Modification portant sur le contenu (= modification au contenu du template QRD – partie étiquetage)	La modification de l'étiquetage n'est pas liée à la modification du RCP : → 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

- autorisée via PN : Art 34§4
- Autorisée via DCP/MRP : Art 61.3*

** À l'exception de demandes de dérogations, spécifiques pour la Belgique. Celles-ci doivent être demandées via une notification nationale Art 34§4*

Une modification de l'étiquetage est liée à une modification du RCP :

→ Introduire une variation, textes d'étiquetage adaptés dans le module 1.3.1 exigés, paiement exigé

Le mock-up modifié est introduit avec la variation ou lors de la clôture de la variation.

Ces notifications doivent être introduites auprès du département Post AMM 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 de notification consiste en un 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.

Un changement de couleur dans les cas où il y a plusieurs dosages/formes pharmaceutiques doit être soumis par une notification, car il est important d'évaluer s'il y a assez de différences entre ces dosages/formes pharmaceutiques dans la gamme concernée.

Des changements importants de lay-out ou des réajustements importants du texte approuvé doivent être soumis par une notification car il est important d'évaluer l'impact sur la lisibilité de l'emballage.

Des petites modifications de couleur, du lay-out, un réajustement du texte approuvé ou une combinaison de ce qui précède, ne doivent pas être introduites auprès de l'Agence. Il est par contre possible que des commentaires seront faits pendant la prochaine variation qui aura un impact sur l'emballage.

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 »
- Modification également de la notice :



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

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

Question 2.7:

Comment est-ce que je dois introduire un changement de titulaire? Quel type de variation? Quelles sont les redevances à payer?

Réponse:

Un changement de titulaire d'AMM est une variation nationale, administrative, qui suit la procédure d'une type IA variation avec notification immédiate: ceci signifie que la firme doit immédiatement notifier la modification après l'implémentation du changement de titulaire de l'AMM. Dès la date de soumission, l'AFMPS a 30 jours afin de valider la soumission. Si la soumission n'est pas acceptable (=invalid), p.ex. quand le dossier n'est pas complet, la soumission sera refusée et la firme doit immédiatement arrêter l'implémentation de la variation.

La soumission doit contenir les documents suivants en concordance avec l'eCTD submission Guideline (http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/):

1. Cover letter
2. Application form
3. Formulaire de redevances
4. Un document signé par les deux firmes concernées où on déclare être d'accord avec le transfert
5. Un document dans lequel le titulaire actuel donne son accord, que le nouveau titulaire sera le point de contact pour le traitement du dossier
6. Tous les documents approuvés (AMM approuvée et SPC/PIL/labelling)
7. Proposition de documents (comme mentionné dans la circulaire n°542 annex 7) :
 - a. Draft AMM light and 4 pg (si d'application) (word version, not pdf)
 - b. SPC FR-NL (word version, not pdf)
 - c. PL FR- NL-DE (word version, not pdf)
 - d. Labelling FR-NL-DE (word version, not pdf)
 - e. Mock-up IN-OUT
 - f. Declaration of conformity
 - g. Declaration affirmant qu'aucune autre modification n'a été faite aux documents (SPC, PIL, labelling et mock-up).



Le nouveau titulaire doit aussi disposer d'une personne reconnue en tant que Qualified Person pour la Pharmacovigilance en Belgique et il faut également ajouter une déclaration notant qu'un changement de PSMF sera introduit dans le futur. Ceci peut être soumis par une variation type IA C.I.8.a : introduction of a summary of pharmacovigilance system.

Dans le cas d'une autorisation obtenue par la procédure MRP/DCP, le RMS doit être notifié du changement de titulaire. Ceci doit être confirmé dans la lettre d'accompagnement (cover letter).

La redevance d'une variation administrative est d'application.

Question 2.8:

Comment est-ce que je dois introduire un changement de distributeur?

Réponse:

Un changement de distributeur est une variation nationale et administrative qui suit la procédure d'une type IA with immediate notification. Il faut ajouter les documents suivants au dossier en cas de changement ou d'ajout d'un distributeur :

1. Cover letter;
2. Application form;
3. Formulaire de redevances
4. Document "good distribution practice" ou autorisation qui permet l'activité de distributeur.

Question 2.9:

Est-ce le RMS doit être notifié en cas de changement de distributeur?

Réponse:

Ce n'est pas nécessaire que le RMS soit mis au courant d'un tel changement.

Question 2.10:

Comment est-ce que la firme peut ajouter deux (ou plus de deux) distributeurs?

Réponse:

Si la firme désire ajouter deux distributeurs, ceci doit être fait par l'introduction de deux variations administratives. Ces variations peuvent être groupées dans un seul dossier (voir principe grouping). Le calcul du paiement sera également fait pour deux variations.



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.I.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'un renouvellement quinquennal ou d'une variation clinique de type IB/II qui impacte le Product Information.

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 C.I.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 C.I.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

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

Réponse :

Un grouping ne contenant que des variations IA peut être introduit pour différentes MA en même temps. Ce groupe de variations de type IA doit alors être le même pour chaque MA et les MA concernées doivent 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, sauf si cela ne concerne que de MA autorisées par la procédure nationale et que l'afmps a donné son accord sur ce grouping.

Question 4.2

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 4.1

Question 4.3 :

À quelles conditions, un grouping de une ou plusieurs variations IB/II pour différentes MA, autorisées par la procédure nationale doit – il répondre ?

Réponse :

Les conditions suivantes doivent être respectées :

- Toutes les MA concernées ont le même MAH.
- Exactement la même variation IB/II ou le même groupe de variations est d'application pour toutes les MA concernées.
- Une évaluation produit-spécifique n'est pas (ou dans une mesure limitée) nécessaire.



Si ces "mêmes" variations nécessitent l'introduction des données de support spécifique par MA concernée ou si une évaluation par produit doit être effectuée, une seule soumission pour toutes les MA concernées n'est pas acceptable et un dossier par MA doit être soumis.



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 :

Voir document sur le site web de l'afmps :

[Nouvelle définition pour la date d'approbation dans le RCP et la notice](#)

Attention: ce document mentionne la date à utiliser pour déterminer la date à laquelle vous pouvez implémenter. Les conditions (la présence des documents de clôture et pour les variation type II MRP le délai d'attente de 30 jours) mentionnées dans le Règlement des variations sont encore toujours d'application.

Notification art.34§4 :

La date à laquelle vous pouvez implémenter : la date de soumission + 3 mois, à condition que vous n'avez pas reçu de commentaires ou la date d'approbation de l'afmps (mail automatique Round-up).

La date à laquelle vous devez implémenter : la date à laquelle vous pouvez implémenter + 6 mois.

Notification art.61§3 :

La date à laquelle vous pouvez implémenter : la date de soumission + 3 mois, à condition que vous n'avez pas reçu de commentaires des états membres concernés ou la date d'approbation du RMS (notification of approval).

La date à laquelle vous devez implémenter : la date à laquelle vous pouvez implémenter + 6 mois.

Question 5.2 :

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

Réponse :

Voir Q&A du CMDh (<http://www.hma.eu/20.html>): question 5.2

Pour chaque variation IA, la date d'implémentation doit être mentionnée dans l'application form.



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 :

Voir le document sur le site web de l'afmps :

[Nouvelle définition pour la date d'approbation dans le RCP et la notice](#)

Ce document décrit comment l'afmps déterminera la date d'approbation quand un dossier est clôturé administrativement et vous recevez un update de l'AMM. Pour des variations IA, vous recevez très rarement un update de l'AMM. Ici vous mentionnez la date à laquelle vous avez implémenté le changement comme date d'approbation.

6. **Questions relatives aux redevances pour un grouping ou worksharing.**

Question 6.1 :

Comment la redevance pour un grouping ou worksharing où plusieurs variations et/ou plusieurs produits sont concernés, est-elle calculée ?

Réponse :

Quand plusieurs variations sont introduites dans un seul grouping ou worksharing, on fait la somme des redevances pour chaque variation individuelle.

Pour des variations IA et IB, la redevance est déterminée par la procédure utilisée pour autoriser la première MA :

Dans un worksharing qui concerne autant des médicaments autorisés par la procédure nationale que par la procédure MR ou DC, la redevance pour les variations IA et IB nationales sera appliquée pour les produits autorisés par la procédure nationale. Pour les produits autorisés par la procédure MR ou DC, la redevance pour les variations MRP IA et IB est d'application. Pour les produits autorisés par la procédure MR ou DC et pour lesquels la Belgique est RMS, la redevance pour les variations MRP IA et IB, multipliée par deux sera utilisée.

<u>Procedure type</u>	<u>Variation type</u>	<u>Product type</u>	<u>Fees</u>
<u>Grouping</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>national</u>	<u>457,05 € + (152,34 € / AMM) + 457,05 € + (152,34 € / AMM) = Total fees</u>
<u>Grouping</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>MR</u>	<u>304,72 € + (152,34 € / AMM) + 609,42 € + (152,34 € / AMM) = Total fees</u> <u>Multiply by 2 for products for which Be= RMS</u>
<u>Grouping</u>	<u>IA</u>	<u>Different MRP products</u> <u>BE=CMS +</u> <u>BE=RMS</u>	<u>304,72 € + (152,34 € / AMM) + 2 x [304,72 € + (152,34 € / AMM)]</u>
<u>Worksharing grouped</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>National</u>	<u>457,05 € + (152,34 € / AMM) + 457,05 € + (152,34 € / AMM) = Total fees</u>
<u>Worksharing grouped</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>MR</u>	<u>304,72 € + (152,34 € / AMM) + 609,42 € + (152,34 € / AMM) = Total fees</u> <u>Multiply by 2 for products for which Be= RMS</u>
<u>Worksharing grouped</u>	<u>1B</u>	<u>National +</u> <u>MR</u> <u>BE=CMS +</u>	<u>457,05 € + (152,34 € / AMM) + 609,42 € + (152,34 € / AMM) +</u> <u>2x [609,42 € + (152,34 € / AMM)]</u>

		<u>BE=RMS</u>	
<u>Worksharing grouped with BE as Reference Authority</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>National only</u>	<u>(457,05 € + (152,34 € / AMM) + (457,05 € + (152,34 € / AMM))) = Total fees</u>
<u>Worksharing grouped with BE as Reference Authority</u>	<u>1A + 1B</u>	<u>MR BE=CMS only</u>	<u>((304,72 € + (152,34 € / AMM) + (609,42 € + (152,34 € / AMM))) = Total fees</u>
<u>Worksharing with BE as Reference Authority</u>	<u>1B</u>	<u>National + MR BE=CMS + BE=RMS</u>	<u>457,05 € + (152,34 € / AMM) + 609,42 € + (152,34 € / AMM) + 2x [609,42 € + (152,34 € / AMM)]</u>