



National FAQ on variations

1/10/2015 – version 3



Belangrijke opmerking:

Bij vragen omtrent Verordening (EG) Nr. 1234/2008 (de 'Variation Regulation') neemt u best ook de volgende documenten van CMDh bij de hand:

- Q&A ivm variaties (<http://www.hma.eu/20.html>)
- lijst met voorbeelden van aanvaardbare en niet aanvaardbare groupings (<http://www.hma.eu/96.html>)
- lijst van gepubliceerde Article 5 Recommendations (<http://www.hma.eu/293.html>)

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

1. Verklarende woordenlijst

- **CMDh:** Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
- **Labelling:** etiket en verpakking (Word-document)
- **MA:** marketing authorisation: alle doseringen en farmaceutische vormen van een bepaald product
- **PSMF:** Pharmacovigilance system master file
- **RMS:** Reference Member State
- **SKP:** samenvatting van de kenmerken van het product
- **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 vergunningsprocedure 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 apart dossier ingediend te worden dat aan de hierboven vermelde voorwaarden voldoet.

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 3 – Nice to Know, vraag 6.

(http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm290-226755.pdf)



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 3 – Nice to Know, vraag 6.

(http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm290-226755.pdf)

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 3 – Nice to Know, vraag 6

(http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/eSubmission-guidelines-V-2-2013-06-21_tcm290-226755.pdf)

Vraag 2.3

Welk procedurenummer dient in het application form aangegeven te worden voor Nationale groepen van variaties?

Antwoord:

a) Ingeval slechts één MA betrokken is kan de firma het procedurenummer in principe volledig zelf opstellen.

bv: NAT/H/254/IB/xxx/G

waarbij 254 het Medicinal Product Number is en xxx verwijst naar het eerstvolgende chronologisch volgnummer in de lijst van de variaties op de variatietabel. Voor geneesmiddelen die via NP vergund werden, wordt het eerstvolgende chronologische volgnummer van de variatie toegekend bij het opladen van de variatie in de databank MeSeA. Indien het eerstvolgende chronologisch volgnummer niet door de firma gekend is vraagt het FAGG om hier de placeholder xxx in te vullen.

b) Ingeval meerdere MA betrokken zijn kan de firma het procedurenummer niet volledig zelf opstellen. We onderscheiden volgende 2 situaties:

- Grouping van één of meerdere IA of administratieve variatie(s): het FAGG vraagt om bovenaan het application form het procedurenummer NAT/H/xxxx/IA/./G te vermelden. Bij het opladen van de variatie in de databank MeSeA zal ‘.’ vervangen worden door het correcte nummer. Voor de procedurenummers die voor elke individuele MA vermeld moeten worden in de tabel in het application form kan hetzelfde principe gevolgd worden als onder punt a).



- Grouping van één of meerdere IB/II variatie(s): het procedurenummer dat bovenaan het application form vermeld moet worden dient vooraf aangevraagd te worden (zie vraag 2.4). Voor de procedurenummers die voor elke individuele MA vermeld moeten worden in de tabel in het application form kan hetzelfde principe gevolgd worden als onder punt a).

Vraag 2.4:

Voor welke procedures moet men het procedurenummer vooraf aanvragen en waar kan men dit doen?

Antwoord:

Voor de volgende procedures dient het procedurenummer vooraf aangevraagd te worden:

- één of meerdere IB/II variatie(s) voor verschillende nationaal vergunde MA (vb: NAT/H/xxxx/IB/125/G) (zie ook vraag 4.3)
- één of meerdere IA-variantie(s) voor verschillende MA waarvoor België RMS is (vb: BE/H/xxxx/IA/12/G)
- MRP 'IA-supergroup' met België als 'lead-RMS*' (vb: BE/H/xxxx/IA/20/G)
- Worksharing met België als reference authority die enkel MRP producten bevat waarvoor België RMS is, al dan niet gecombineerd met in België nationaal vergunde producten** (vb: BE/H/xxxx/WS/002)

Het procedurenummer kan aangevraagd worden via het volgende e-mailadres: 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 het gevraagde procedurenummer trachten te bezorgen binnen een termijn van 3 werkdagen.

* Voor meer info zie CMDh BPG Chapter 6 on Grouped applications

** Voor meer info zie CMDh BPG Chapter 7 on Worksharing

(Beide beschikbaar op: <http://www.hma.eu/96.html?&L=0>)



Vraag 2.5

Wanneer dienen de nationale 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 Grouping en Worksharing dient de regel gevolgd te worden van de hoogst gerankte type variatie dat deel uitmaakt van de Grouping of 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: schaaftje + 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 aan de inhoud van de QRD template – deel labelling)	Wijziging in de etikettering houdt geen verband met wijziging in de SKP: → Notificatie indienen (tenzij variatie nr C.I.1 of nr C.1.2 van toepassing is), aangepaste labeling



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.*

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 VHB Post zoals voor de andere variaties. Bevestiging van ontvangst gebeurt eveneens via de automatische e-mails vanuit MeSeA.

De inhoud van het notificatiedossier 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.

Wijzigingen van kleur in geval van meerdere sterktes/farmaceutische vormen dienen ingediend te worden als notificatie gezien het belangrijk is te evalueren of er voldoende onderscheid is tussen de verschillende vormen/sterktes binnen het gamma.

Belangrijke lay-out wijzingen of herschikkingen van de goedgekeurde tekst dienen als notificatie ingediend te worden gezien het belangrijk is om de leesbaarheid te evalueren.

Kleine wijzigingen van kleur, lay-out, herschikking van de goedgekeurde tekst of een combinatie van het voorgaande dienen niet ingediend te worden. Mogelijks volgen wel opmerkingen bij een eerstvolgende variatie die impact heeft op het etiket en verpakking.

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"
- Ook wijziging aan de bijsluiter:
zie section 4 National Variations d) 2^{de} mogelijkheid in het overzicht "Registratie"



Dit overzicht vindt u terug op de website van het Agentschap ter hoogte van de volgende link: <http://www.fagg-afmps.be/nl/items-HOME/bijdragen/>

Vraag 2.7:

Hoe dien ik een transfer of MAH in te dienen, welke type variatie, wat zijn de fees?

Antwoord:

Een wijziging van de houder van de VHB is een nationale, administratieve variatie, welke de procedure van een type IA with immediate notification volgt: dit betekent dat de firma de wijziging moet notifiëren onmiddellijk na de implementatie van wijziging van de houder van de VHB. Vanaf de indieningsdatum, heeft het FAGG 30 dagen om de indiening te valideren. Indien de indiening ongeldig (= invalid) zou zijn, bv wanneer het onvolledig zou zijn, dan wordt de indiening geweigerd en moet de firma onmiddellijk de implementatie van de wijziging stoppen.

De indiening dient de volgende documenten te bevatten en dit volgens onze eCTD submission Guideline (http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/esubmission/):

1. Cover letter;
2. Application form;
3. Bijdrage formulier;
4. Een overeenkomst getekend door beide partijen en waarin men verklaart akkoord te gaan met de overdracht;
5. Een verklaring dat de huidige vergunninghouder toestemming aan de nieuwe vergunninghouder geeft om tijdens het afhandelen van de variatie als contactpersoon op te treden;
6. Alle goedgekeurde documenten (goedgekeurde AMM en SPC/PIL/labelling);
7. Voorstel van documenten (zoals vermeld in circulaire n° 542 annex 7):
 - a. Draft AMM light and 4 pg (indien van toepassing)(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. Conformiteitsverklaring
 - g. verklaring dat er geen andere wijzigingen werden aangebracht in SPC, PIL, labelling en mock-up.

Bovendien, dient de nieuwe vergunninghouder te beschikken over een lokale



contactpersoon voor geneesmiddelenbewaking in België en men dient eveneens een verklaring in te dienen dat een wijziging in PSMF in de nabije toekomst zal worden ingediend. Dit kan ingediend worden onder een type IA_{IN} variatie nummer C.I.8.a : introduction of a summary of pharmacovigilance system.

In geval van een VHB vergund via de MRP/DCP procedure, dient de RMS op de hoogte gebracht te worden van de transfer van MAH. Dit dient te worden bevestigd in de cover letter.

De fee voor een administratieve variatie is van toepassing.

Vraag 2.8:

Hoe dient een wijziging van de verdeler te worden ingediend?

Antwoord:

Een wijziging van verdeler is een nationale, administratieve variatie, wat de procedure van een type IA with immediate notification volgt. Bij een verandering of toevoeging van verdeler moet men de volgende documenten bezorgen :

1. Cover letter;
2. Application form;
3. Bijdrageformulier;
4. Document "good distribution practice" of vergunning om te verdelen.

Vraag 2.9:

Dient de RMS op de hoogte gebracht te worden van een wijziging van de verdeler?

Antwoord:

Het is niet nodig dat de RMS op de hoogte gebracht wordt van een dergelijke wijziging.

Vraag 2.10:

Hoe dient een firma 2 (of meer) verdelers toe te voegen?

Antwoord:

Indien de firma 2 verdelers wenst toe te voegen, zijn dit twee administratieve variaties. Beide variaties mogen wel gegroepeerd worden in één dossier (zie eveneens principe grouping). De betaling is dus ook voor twee variaties.



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.I.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 hernieuwing of klinische type IB/II variatie die invloed heeft op de Product Information. 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 nr C.I.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 nr C.I.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 een grouping van variaties mogelijk voor verschillende MA's tegelijk?

Antwoord:

Een groep van enkel type IA variaties kan ingediend 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-variaties bevatten, voor verschillende MP-groepen tegelijk is enkel mogelijk in Worksharing, tenzij de betrokken MA's enkel via de nationale procedure werden vergund en het fagg zijn akkoord over deze grouping heeft gegeven.

Vraag 4.2

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 4.1

Vraag 4.3

Aan welke voorwaarden moet een grouping van één of meerdere IB/II variatie(s) voor verschillende nationaal vergunde MA's voldoen?

Antwoord:

Aan volgende voorwaarden moet voldaan zijn:

- Alle betrokken MA's hebben dezelfde MAH
- Exact dezelfde IB/II variatie of groep van variaties is van toepassing op alle betrokken MA's
- Er is geen (of slechts beperkte) noodzaak tot een product-specifieke evaluatie.



Wanneer voor 'dezelfde' wijziging(en) afzonderlijke reeksen ondersteunende data per betrokken MA moeten worden ingediend of indien afzonderlijke producteigen beoordelingen moeten worden verricht, dan kunnen de verschillende nationale MA's niet in één indiening samengevoegd worden en zijn afzonderlijke dossiers per MA noodzakelijk.



5. Vragen betreffende de goedkeuring en implementatie van de variaties

Vraag 5.1:

Wanneer moet en wanneer mag een variatie geïmplementeerd worden?

Antwoord:

Zie document op de website van het fagg:

[Nieuwe definitie van de goedkeuringsdatum in de SKP en Bijsluiter](#)

Opgelet: in dit document staat de datum die als basis dient voor het bepalen van de datum waarop u mag implementeren. De voorwaarden (aanwezigheid van afsluitdocumenten en bij MRP type II de wachttijd van 30 dagen) die hieraan verbonden zijn en weergegeven in de Variation Regulation zijn nog steeds van toepassing.

Voor notificatie art.34§4:

De datum waarop u mag implementeren: datum van indiening + 3 maanden op voorwaarde dat er geen commentaren door het fagg werden verstuurd of datum van goedkeuring van het fagg (automatische round-up mail)

Datum waarop u de goedgekeurde wijziging moet implementeren:

Datum waarop u mag implementeren + 6 maanden.

Voor notificatie art.61§3:

De datum waarop u mag implementeren: datum van indiening + 3 maanden op voorwaarde dat er geen commentaren werden verstuurd door de betrokken lidstaten of datum van goedkeuring door de RMS (notification of approval)

Datum waarop u de goedgekeurde wijziging moet implementeren:

Datum waarop u mag implementeren + 6 maanden.

Vraag 5.2:

Wat wordt er verstaan onder "implementatie datum voor IA variatie"?

Antwoord:

Zie Q&A van de CMDh (<http://www.hma.eu/20.html>) : vraag 5.2

Voor elke IA variatie dient deze implementatiedatum weergegeven te worden in het application form.



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:

Zie document op de website van het fagg:

[Nieuwe definitie van de goedkeuringsdatum in de SKP en Bijsluiter](#)

Het document beschrijft hoe het fagg de goedkeuringsdatum zal bepalen wanneer het dossier administratief wordt afgesloten en u een update van de AMM ontvangt.

Voor IA-varianties ontvangt u zelden een update van de AMM van het fagg. Hier vermeldt u als goedkeuringsdatum de datum waarop u de wijziging heeft geïmplementeerd.

6. Vragen gerelateerd aan de retributie voor groupings en worksharings

Vraag 6.1:

Hoe wordt de retributie berekend voor groupings of worksharing waarbij meerdere variaties en / of verschillende geneesmiddelen betrokken zijn ?

Antwoord:

Wanneer meerdere variaties aangevraagd worden in een grouping of worksharing, wordt de retributie van elke individuele variatie opgeteld. Voor type IA en IB variaties wordt de retributie bepaald op basis van de procedure van de eerste marktvergunning van het geneesmiddel: in een worksharing met zowel geneesmiddelen vergund via de nationale als de MR of DC procedure, zal voor de nationaal vergunde geneesmiddelen de retributie van een nationale IA of IB variatie worden aangerekend. Voor geneesmiddelen vergund via de MR of DC procedure is de retributie voor een MRP IA of IB variatie van toepassing. Voor geneesmiddelen vergund via de MR of DC procedure waarbij België optrad als referentielidstaat, wordt de retributie van een MRP IA of IB variatie, vermenigvuldigd met 2, aangerekend.

<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 + 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 + MR BE=CMS + BE=RMS</u>	<u>457,05 € + (152,34 € / AMM) + 609,42 € + (152,34 € / AMM) + 2x [609,42 € + (152,34 € / AMM)]</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>