

Beleidsdocument Duplexhandelsvergunning

MEB 16

10 maart 2021

1. Inhoudsopgave

1.	Inhoudsopgave	2
2.	Afkortingen en definities	3
3.	Inleiding	3
4.	Doel en toepassingsgebied	4
5.	Procedure/Beoordelingscriteria	4
5.1	Voorwaarden t.a.v. het duplex- en basisproduct	4
	5.1.1 Voorwaarden t.a.v. het basisproduct	5
	5.1.2 Voorwaarden t.a.v. het duplexgeneesmiddel	6
5.2	Te overleggen documentatie.....	7
5.3	Naamgeving duplexgeneesmiddel	9
5.4	Lopende dossierwijzigingen voor het basisproduct	9
5.5	Productinformatie	10
	5.5.1 Eisen t.a.v. de productinformatie	10
	5.5.2 Het basisproduct is ingeschreven onder nadere voorwaarden	10
	5.5.3 Bijsluiter voor de medische beroepsgroep.....	11
	5.5.4 Voorlichtingsmateriaal.....	11
5.6	PSUR cyclus.....	11
6.	Onderhoud van het dossier na verlening van de handelsvergunning.....	11
7.	Duplex met aanvullende voorwaarden	12
8.	Gerelateerde documenten	12

2. Afkortingen en definities

ASMF	Active Substance Master File
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CEP	Certificate of Suitability
CESP	Common European Submission Portal
CMS	Concerned Member State
DC	Decentralised
eCTD	Electronic Common Technical document
EER	Europese Economische Ruimte
EMA	European Medicines Agency
GMP	Good Manufacturing Practice
MR	Mutual Recognition
MRP	Mutual Recognition Procedure
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
RMP	Risk Management Plan
RMS	Reference Member State
RVG	Register Verpakte Geneesmiddelen
SmPC	Summary of Product Characteristics

3. Inleiding

Een duplexhandelsvergunning is een handelsvergunning voor een geneesmiddel, waarvan het dossier op het moment van de aanvraag van de handelsvergunning identiek is aan dat van een eerder ingeschreven geneesmiddel. Alleen de vergunninghouder, de naam van het geneesmiddel, het RVG-nummer, de persoon verantwoordelijk voor communicatie namens de vergunninghouder en de persoon verantwoordelijk voor geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie), de (samenvatting van de) Pharmacovigilance System Master File en de lay-out van de mock-up en bijsluiter verschillen.

4. Doel en toepassingsgebied

De duplexhandelsvergunning staat op zichzelf, met uitzondering van een duplex met nadere voorwaarden (zie hoofdstuk 7). Na de verstrekking van deze handelsvergunning kan de vergunninghouder wijzigingen in het dossier aanbrengen. Dit geldt niet voor een duplex met nadere voorwaarden. Ook moet de vergunninghouder van een duplexhandelsvergunning voldoen aan alle verplichtingen uit de Geneesmiddelenwet.

De wettelijke basis van het duplexgeneesmiddel is gelijk aan de wettelijke basis van het geneesmiddel waarop de duplex is gebaseerd.

Om voor een duplexhandelsvergunning in aanmerking te komen moet het duplexgeneesmiddel en het geneesmiddel waarop de duplexhandelsvergunning is gebaseerd aan bepaalde voorwaarden voldoen. Ook het overleggen van specifieke documentatie is verplicht. Voor meer informatie wordt verwezen naar hoofdstuk 5 van dit beleidsdocument.

In een procedure voor een duplexhandelsvergunning ziet het CBG af van een inhoudelijke beoordeling, zodat snel een handelsvergunning kan worden afgegeven (binnen 45 dagen). Deze 45 dagen is exclusief een eventuele klokstop periode.

Met een duplexhandelsvergunning kan, net als met een gewone nationale handelsvergunning, pas een wederzijdse erkenningsprocedure (MRP) worden gestart nadat is vastgesteld dat het dossier aan alle op dat moment vigerende dossiervereisten voor nieuwe aanvragen voldoet.

In de hierop volgende hoofdstukken wordt het product waarvoor de duplexhandelsvergunning wordt aangevraagd het “duplexgeneesmiddel” of “product A” genoemd en de duplexaanvrager (de toekomstige vergunninghouder) “(rechts)persoon A”. Het reeds geregistreerde geneesmiddel wordt “basisproduct” of “product B” genoemd en de vergunninghouder van dat product “(rechts)persoon B”.

5. Procedure/Beoordelingscriteria

5.1 Voorwaarden t.a.v. het duplex- en basisproduct

Om voor een duplexhandelsvergunning in aanmerking te komen, moet het duplexgeneesmiddel aan de in §5.1.2 opgesomde voorwaarden voldoen en het geneesmiddel waarop de duplexhandelsvergunning is gebaseerd aan de in §5.1.1 opgesomde voorwaarden te voldoen.

Als aan één of meerdere van onderstaande voorwaarden niet wordt voldaan, zal het CBG de aanvrager informeren tezamen met eventuele overige bedenkingen t.a.v. de duplexaanvraag en de aanvraagprocedure in klokstop zetten. Na indiening van de antwoorden op de bedenkingen, wordt de aanvraag weer verder in behandeling genomen.

5.1.1 Voorwaarden t.a.v. het basisproduct

1. Voor het basisproduct is geen handelsvergunning via de centrale procedure verleend.
2. Voor het basisproduct is geen handelsvergunning via de duplexprocedure verleend.
3. Voor het basisproduct is geen handelsvergunning via de informed consent procedure verleend.
4. Het basisproduct heeft een geldige handelsvergunning, welke is verleend via de nationale procedure of DC/MR procedure.
5. Het basisproduct is maximaal 5 jaar geleden geregistreerd, of voor het basisproduct is maximaal vijf jaar geleden een NL=RMS MRP succesvol afgerond (dag 90 is ≤ 5 jaar geleden).
6. De wettelijke grondslag van het basisproduct is bekend en vastgelegd door het CBG.
7. Als het basisproduct een NL=CMS registratie betreft, mogen rechtspersonen A en B niet dezelfde zijn of aan elkaar gelieerd zijn.
8. Het basisproduct heeft een goedgekeurd Risk Management Plan (RMP).

Ad 1: Een duplexhandelsvergunning betreft nationaal beleid en kan alleen worden gevolgd voor basisproducten met een nationale handelsvergunning die via de strikt nationale aanvraagprocedure of MR/DC procedure is verleend.

Ad 2: Als het basisproduct zelf via de duplexprocedure geregistreerd is, bestaat de kans dat het oorspronkelijke basisdossier, waarop de vergunning gebaseerd is, ouder is dan vijf jaar. Ook al is het basisdossier van de huidige duplexaanvraag minder dan vijf jaar geleden geregistreerd, dan nog is de duplexaanvraag feitelijk gestoeld op een dossier dat langer dan vijf jaar geleden volledig is beoordeeld.

Ad 3: Als het basisproduct zelf via de informed consent procedure geregistreerd is, bestaat de kans dat het oorspronkelijke dossier, waarop de vergunning gebaseerd is, ouder is dan vijf jaar. Ook al is het basisdossier van de huidige duplexaanvraag minder dan vijf jaar geleden geregistreerd, dan nog is de duplexaanvraag feitelijk gestoeld op een dossier dat langer dan vijf jaar geleden volledig is beoordeeld.

Ad 5: Met “succesvol afgerond” wordt bedoeld dat een MRP met Nederland als Reference Member State (RMS) heeft geleid tot een handelsvergunning in één of meer Concerned Member States (CMS).

Ad 7: De voorwaarde, dat het basisproduct niet via de DCP of MRP ingeschreven mag zijn waarbij NL = CMS, geldt in het geval de vergunninghouder van het basisproduct en de duplexaanvrager dezelfde (rechts)personen zijn of aan elkaar gelieerd zijn:

- Een CMS mag wettelijk gezien niet meer dan één keer de handelsvergunning erkennen die is afgegeven door de RMS. Een kopie-aanvraag voor een dossier van dezelfde vergunninghouder moet dus altijd bij het land waar voor het eerst de vergunning is verleend (RMS) ingediend te worden. Dit houdt in dat als de oorspronkelijke handelsvergunning eerst in een ander land dan Nederland is afgegeven, de duplexprocedure niet mogelijk is. Een uitzondering geldt als de vergunninghouder van het basisproduct niet dezelfde is als de duplexaanvrager, dan is de duplexprocedure wél mogelijk.
- Zoals genoemd in de Commission Communication nr. 98/C 229/03 worden bedrijven beschouwd als dezelfde als ze aan hetzelfde moederconcern of groep van moederbedrijven toebehoren of als er sprake is van ‘*concluded agreements (e.g. “licensees”)*’ of ‘*concerted practices*’ t.a.v. het op de markt brengen van geneesmiddelen. Dat sprake is van enige vorm van samenwerking tussen twee ondernemingen in het kader van een duplexaanvraag rechtvaardigt op zichzelf niet de conclusie dat sprake is van ‘*concerted practice*’ (zie de uitspraak van de Raad van State in het hoger beroep van GlaxoSmithKline B.V. tegen de uitspraak van de rechtbank Utrecht van 15 mei 2003 (d.d. 21 juli 2004)).

Voor meer informatie wordt verwezen naar het CMDh-document ‘Recommendations on multiple/duplicate applications in mutual recognition and decentralised procedures’ en naar Volume 2A, hoofdstuk 2, van de Notice to Applicants.

5.1.2 Voorwaarden t.a.v. het duplexgeneesmiddel

Het dossier voor het duplexgeneesmiddel moet identiek zijn aan dat van het basisproduct op moment van indiening van de aanvraag voor de duplexhandelsvergunning. Uitgezonderd zijn de volgende punten en daarmee samenhangende documenten in Module I (zie §5.2):

- a. het RVG-nummer
- b. de productnaam
- c. de vergunninghouder
- d. de verantwoordelijke voor communicatie namens de vergunninghouder
- e. de verantwoordelijke voor farmacovigilantie
- f. de samenvatting van de Pharmacovigilance System Master File (PSMF)
- g. lay-out van de mock-up en bijsluiter

Zie voor meer informatie §5.2 van dit beleidsdocument.

Het CBG accepteert alleen elektronische indieningen die voldoen aan de eCTD standaard en de Nees (Non eCTD electronic Submission) specificaties. Informatie betreffende deze standaarden en overige relevantie informatie over elektronische indieningen is te vinden op de website van het CBG¹ alsmede op de Europese eSubmission website van het EMA². Voor de duplexaanvraag moet een geïntegreerde versie van het duplexdossier ingestuurd worden (een zogenaamde baseline versie).

5.2 Te overleggen documentatie

De volgende documentatie moet bij de aanvraag aanwezig zijn om voor een handelsvergunning in aanmerking te komen:

1. Module 1, inclusief:
 - a) een ondertekende aanbiedingsbrief;
 - b) vigerende modelverklaringen I en II, volledig en ingevuld en ondertekend;
 - c) een volledig en ingevuld en ondertekend aanvraagformulier voor geneesmiddelenregistratie in module 1.2 (Notice to Applicants), waaronder:
 - i. Annex 5.3: bewijs dat de vergunninghouder in de EER resideert;
 - ii. Annex 5.4: Power of Attorney (deze is alleen noodzakelijk, als de verantwoordelijke voor communicatie niet werkzaam is bij de toekomstige vergunninghouder);
 - iii. Annex 5.6 en 5.9: geldige fabrikantenvergunning en/of geldige GMP-certificaat voor alle in het applicatieformulier vermelde fabrikanten verantwoordelijk voor eindproductie, batch control/testing, verpakken en/of vrijgifte;
 - iv. Annex 5.8: flow-chart van alle betrokken fabrikanten;
 - v. Annex 5.10: een CEP of, als een ASMF wordt gebruikt, een Letter of Access (op naam van de duplexhouder);
 - vi. Annex 5.11: bevestiging van de fabrikant van het werkzame bestanddeel dat de vergunninghouder wordt geïnformeerd in geval van aanpassingen in het fabricageproces of de specificaties volgens Annex I van Directive 2001/83/EC;
 - vii. Annex 5.22: geldige GMP-verklaring(en) voor de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen;
 - d) SmPC, bijsluiter en verpakkingstekst(en), zowel als pdf-file (module 1.3.1) als in Word (working documents);
 - e) bijsluiter voor de medische beroepsgroep, indien aanwezig voor het basisproduct, zowel als pdf-file (module 1.3.1.) als in Word (working documents);

¹ <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-technische-validatie>

² <http://esubmission.ema.europa.eu/esubmission.html>

- f) voorlichtingsmateriaal, indien aanwezig voor het basisproduct, zowel als pdf-file als in Word (working documents);
 - g) technische leesbaarheidsverklaring voor een duplexhandelsvergunning;
 - h) mock-up(s) óf een verklaring dat het product niet direct in de handel wordt gebracht en dat de mock-ups alsnog ter goedkeuring door het CBG worden ingediend vóór het product in de handel wordt gebracht (module 1.3.2);
 - i) een brailleverklaring (module 1.3.6);
 - j) een samenvatting van het Pharmacovigilance System Master File (PSMF) van de duplexaanvrager (module 1.8.1);
 - k) het risk management plan (RMP) (module 1.8.2).
2. Module 2 en 3.
3. Module 4 en 5, als deze ook in het basisdossier aanwezig zijn.

Ad 1.a en 1.c: Bij gebruik van CESP (portal) is geen originele handtekening nodig op cover letter en applicatieformulier.

Ad 1.b: De templates van de vigerende modelverklaringen I en II zijn te vinden op de CBG-website.

Ad 1.c iii: Voor meer informatie wordt verwezen naar de CBG-webpagina 'Site clearance'.

Ad 1.c vi: Voor elke in de EER gesitueerde vrijgifte- en eindfabrikant die is vermeld in het applicatieformulier moet een GMP-verklaring aanwezig zijn. Eén GMP-verklaring namens alle vrijgifte- en eindfabrikanten is eveneens toegestaan. Voor meer informatie wordt verwezen naar de CBG-webpagina 'Site clearance'

Ad 1.d en 1.e: Zie voor meer informatie § 5.5 van dit beleidsdocument.

Ad 1.i: Voor het duplexgeneesmiddel moet een volledig en ingevulde en ondertekende brailleverklaring worden overgelegd. Dit geldt echter niet voor producten die uitsluitend door een medische beroepsbeoefenaar worden toegediend. Voor het template voor de verklaring alsmede de Europees vastgelegde richtlijnen t.a.v. Braille wordt verwezen naar de CBG-website.

Ad 1.k: Het RMP moet gelijk zijn aan het RMP van het basisproduct, met uitzondering van die onderdelen die samenhangen met de vergunninghouder.

Ad 2 en 3: De dossierdelen 2 t/m 5 dienen exact gelijk te zijn aan die van het basisproduct. Wanneer één of meerdere van bovenbeschreven dossierdelen niet of niet volledig aanwezig is/zijn, zal de aanvrager worden verzocht de ontbrekende documentatie in te

sturen en wordt de aanvraagprocedure in klokstop gezet. Na ontvangst van de ontbrekende documentatie, wordt de aanvraag weer verder in behandeling genomen.

5.3 Naamgeving duplexgeneesmiddel

De naam van het duplexgeneesmiddel moet voldoen aan de vigerende eisen t.a.v. naamgeving van farmaceutische producten voor humaan gebruik. De productnaam mag gelijk zijn aan die van het basisproduct (mits deze voldoet aan de vigerende eisen t.a.v. naamgeving).

Voor meer informatie wordt verwezen naar het beleidsdocument 'Naamgeving van farmaceutische producten (MEB 13)'.

5.4 Lopende dossierwijzigingen voor het basisproduct

Op het moment van indiening van de aanvraag voor een duplexhandelsvergunning moet het duplexdossier identiek zijn aan het op dat moment goedgekeurde dossier van het basisproduct. Dit houdt het volgende in:

Als een variatie voor het basisdossier wordt goedgekeurd (vlak) vóór indiening van de duplexaanvraag, dan moet de variatie eerst in het duplexdossier verwerkt worden voordat de duplexaanvraag wordt ingediend. Maar als ten tijde van de indiening van de duplexaanvraag een variatie loopt (en de variatie is dus nog niet akkoord bevonden door het CBG) of tijdens de behandeling van de duplexaanvraag een dergelijke variatie gaat lopen voor het dossier van het basisproduct, hoeft deze variatie niet meegenomen te worden in het duplexdossier om voor een handelsvergunning in aanmerking te komen.

Als de lopende procedure van het basisproduct (al dan niet op last van het CBG) is ingediend om aan de toelatingsvoorwaarden te blijven voldoen (intrekking, schorsing, wijziging) wordt de aanvraag voor de duplexhandelsvergunning in klokstop gezet tot afronding van de procedure voor het basisproduct. Na afronding moet het duplexdossier geactualiseerd worden.

5.5 Productinformatie

5.5.1 Eisen t.a.v. de productinformatie

De productinformatie (SmPC, bijsluiter en verpakkingsteksten) moet woordelijk gelijk zijn aan die van het basisproduct, met uitzondering van:

- de productnaam
- de naam en het adres van de vergunninghouder
- het RVG-nummer
- de datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Als er voor het basisproduct sprake is van een gecombineerde SmPC en/of bijsluiter en niet voor alle hierin opgenomen RVG-nummers een duplexhandelsvergunning wordt aangevraagd, moet in zowel de SmPC als bijsluiter voor het duplexgeneesmiddel de rubriek met doseringsvoorschriften worden bekeken. Als een doseringsadvies niet uitvoerbaar is met het duplexgeneesmiddel (of de duplexgeneesmiddelen), dan moet worden nagegaan of alle indicaties nog uitvoerbaar zijn. Is dit niet het geval, dan moet de indicatie die niet uitvoerbaar is, en alle informatie die aan de indicatie gerelateerd is, uit de SmPC en bijsluiter verwijderd worden.

Als wel alle indicaties nog uitvoerbaar zijn, maar niet meer het hele doseringsadvies voor iedere indicatie, dan moet afhankelijk van de situatie in deze rubriek van de SmPC en bijsluiter één van de volgende zinnen worden toegevoegd:

“De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan <sterkte duplexgeneesmiddel> beschikbaar”, of
“De aanbevolen doseringen zijn mogelijk met dit product. Er zijn echter ook producten met een hogere sterkte dan <sterkte duplexgeneesmiddel> beschikbaar, waardoor minder <tabletten><capsules><etc.> per keer nodig zijn”.

Voor de lay-out van de bijsluiter moet een volledig ingevulde en ondertekende duplexbijsluiterverklaring meegestuurd te worden. Deze is te vinden op de CBG-website. De mock-ups moeten voldoen aan de voorschriften in het beleidsdocument ‘Etikettering van farmaceutische producten (MEB 6)’.

5.5.2 Het basisproduct is ingeschreven onder nadere voorwaarden

Voor een product dat is ingeschreven onder nadere voorwaarden zijn geen Nederlandse teksten vastgesteld; de (Engelstalige) “common” productinformatie is dan leidend. Als een duplexhandelsvergunning wordt aangevraagd voor een basisproduct dat is ingeschreven onder nadere voorwaarden, dan wordt de duplex ook ingeschreven onder nadere voorwaarden. Na verlening van de handelsvergunning kan een nationale 61(3) notificatie worden ingediend om Nederlandse vertalingen van de “common” productinformatie goed te

laten keuren. Deze notificatie moet minimaal twee maanden voor het op de markt brengen van het product aangeleverd worden.

5.5.3 Bijsluiter voor de medische beroepsgroep

Als voor het basisproduct een bijsluiter voor de medische beroepsgroep is vastgesteld, moet deze ook aanwezig zijn in het duplexdossier. De tekst moet woordelijk gelijk zijn aan de bijsluiter voor de medische beroepsgroep van het basisproduct.

5.5.4 Voorlichtingsmateriaal

Voor sommige producten bestaan aanvullende eisen t.a.v. voorlichting van de gebruiker en/of medische beroepsbeoefenaar, het zgn. educational material of voorlichtingsmateriaal (aRMM). Een voorbeeld hiervan is de patiëntenkaart. Hierop staan bijvoorbeeld belangrijke gebruiksinstructies voor het product. Als voor het basisproduct dergelijk voorlichtingsmateriaal aanwezig is, moet dit voor het duplexgeneesmiddel ook aangeleverd worden. Dit voorlichtingsmateriaal moet in het Nederlands zijn opgesteld. De tekst moet woordelijk gelijk zijn aan die van het basisproduct.

Het aRMM voor duplexen wordt niet standaard actief verspreid, maar er zijn uitzonderingen. Tijdens de beoordeling van de duplexaanvraag zal het CBG vaststellen op welke wijze of verspreiding noodzakelijk is en, zo ja, naar welke doelgroepen.

5.6 PSUR cyclus

Als het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen niet opgenomen is/zijn in de EURD list, dan moet de PSUR-cyclus van het basisproduct gevolgd worden.

6. Onderhoud van het dossier na verlening van de handelsvergunning

De duplexaanvraag leidt tot een “normale” handelsvergunning. Eén van de eisen is dat het dossier door de vergunninghouder na verlening van de handelsvergunning voortdurend up-to-date wordt gehouden.

Na verlening van de handelsvergunning is het voor de vergunninghouder mogelijk om door middel van de daartoe voorgeschreven procedures wijzigingen in het dossier aan te brengen, onafhankelijk van het basisdossier. Het ingeschreven duplexgeneesmiddel betreft dus een opzichzelfstaand dossier.

Met een via de duplexprocedure geregistreerd geneesmiddel kan, net als met een gewone nationale handelsvergunning, niet zonder meer een wederzijdse erkenningsprocedure (MRP)

worden gestart. Een MRP kan pas worden opgestart, nadat is vastgesteld dat het dossier aan alle op dat moment vigerende dossiervereisten voor nieuwe aanvragen voldoet

7. Duplex met aanvullende voorwaarden

Als het basisproduct langer dan 5 jaar geleden is geregistreerd is het mogelijk om een duplex te registreren. Naast de voorwaarden zoals beschreven onder §5.1 gelden dan echter de volgende aanvullende voorwaarden:

- a. het dossier van het duplexgeneesmiddel blijft na verlening van de handelsvergunning identiek aan het dossier van het basisproduct;
- b. er kan geen MRP met dit duplexgeneesmiddel worden gestart;
- c. de handelsvergunning van het duplexgeneesmiddel kan niet worden overgedragen op een ander (rechts)persoon;
- d. als de handelsvergunning van het basisproduct op verzoek van de vergunninghouder wordt ingetrokken, moet binnen 3 maanden een verzoek tot intrekking van de handelsvergunning van het duplexgeneesmiddel worden ingediend.

In tegenstelling tot een normale duplexgeneesmiddel resulteert deze duplexgeneesmiddel met aanvullende voorwaarden dus niet in een opzichzelfstaande handelsvergunning waarvoor wijzigingen kunnen worden ingediend die niet voor het basisproduct zijn ingediend. Dit duplexgeneesmiddel blijft altijd gekoppeld aan het basisproduct. Om deze duplex als zodanig herkenbaar te maken krijgt dit duplexgeneesmiddel een dubbel RVG nummer in de vorm van RVG1=RVG2, waarbij RVG2 het nummer is van het basisproduct.

Als voor het basisproduct een variatie is ingediend en afgerond, moet dezelfde variatie binnen 2 maanden na goedkeuring ingediend worden voor het duplexgeneesmiddel. De variatie voor het duplexgeneesmiddel moet bestaan uit een geconsolideerd dossier (alle rondes van de variatieprocedure voor het basisproduct samengevoegd) met een verklaring dat het identiek is aan de variatie die reeds is goedgekeurd voor het basisproduct. Voor deze duplexprocedure zijn aparte modelverklaringen van toepassing (te vinden op de CBG-website).

8. Gerelateerde documenten

1. Duplexverklaring normaal.
2. Duplex verklaringen aanvullende voorwaarde.
3. Technische verklaring van de leesbaarheid van een duplexregistratie.