

REVISÃO DO ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR DAS ALTERAÇÕES ÀS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PRÁTICAS

RUI VILAR

ANA MIMOSO

SANDRA MONTEIRO

WEBEX

06.02.2025



SUMÁRIO

ENQUADRAMENTO	1
ALTERAÇÕES IA E GRUPOS	2
PROCEDIMENTOS WS	3
DESAFIOS E CONCLUSÃO	4
PERGUNTAS E RESPOSTAS	5

1

ENQUADRAMENTO

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Histórico Regulamentar

- **Regulamento (CE) nº 541/95** da Comissão (lista definida de alteração de tipo I, restante tipo II ou nova autorização, com legislação separada para as autorizações nacionais, o PRM e o PC, fazendo a classificação parte da legislação)
- **Regulamento (CE) nº 1146/98** da Comissão (adaptação de algumas classificações)
- **Regulamento (CE) nº 1084/2003** da Comissão (introdução dos tipos IA e IB, lista definida de alterações menores, restante tipo II, introdução de extensões de linha)
- **Regulamento (CE) nº 1234/2008** da Comissão (introdução do conceito de *Do and Tell* para o tipo IA, lista definida de tipos IA e II e as restantes como IB, introdução de Agrupamento + Partilha de Trabalho, regulamento comum para PC e PRM/PDC, humanos e veterinários, Orientações de Classificação como documento separado)
- **Regulamento (CE) nº 712/2012** da Comissão (extensão do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 às autorizações exclusivamente nacionais, atualização das Orientações de Classificação)
- **Regulamento (UE) nº 2019/6** (criação de legislação farmacêutica específica para medicamentos veterinários, incluindo alterações)

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701

In preparation

Call for evidence

Feedback period
29 August 2023 - 26 September
2023

FEEDBACK: CLOSED

Draft act

Feedback period
07 February 2024 - 29 February
2024

FEEDBACK: CLOSED

Commission adoption

11 March 2024

- Altera a redação do Regulamento das alterações (CE) n.º 1234/2008
- Deve ser lido em conjunto com o Regulamento (CE) 1234/2008, estando prevista a disponibilização de uma versão consolidada
- Continua a aplicar-se ao PRM/PDC, às autorizações centralizadas e às autorizações exclusivamente nacionais
- O novo regulamento foi publicado em 11.03.2024, entrou em vigor em 17.07.2024 e é aplicável a partir de 01.01.2025
- **NÃO** está previsto um período de transição



Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701

Document reference	Title	Rap.	Type of document
CMDh/096/2009	Cover letter for Variation applications in MRP	DK	Template
CMDh/095/2008	Position paper on common grounds seen for invalidation/delaying Day 0 for variations	ES	Procedural guidance
CMDh/097/2000	Urgent Safety Restriction Member State Standard Operating Procedure	FR	SOP
CMDh/132/2009	Q&As for the submission of Variations according to the Commission Regulation (EC) 1234/2008	DE/NL	Q&As
CMDh/133/2010	European Medicines Agency/CMDh explanatory notes on Variation Application Form (Human medicinal products only)	NL	
CMDh/137/2009	Template Request to CMDh/CMD(y)EMEA for a recommendation on the classification on unforeseen variation under article 5	IE	Template
CMDh/173/2010	Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products	NL	
CMDh/291/2013	Chapter 1 - CMDh BPG for the allocation of the MRP Variation Number for Type I Notifications, Type II variations, Grouping and Worksharing	DE	BPG
CMDh/292/2013	Chapter 2 - Procedure for the Automatic Validation of MRP for Variations	DE	BPG
CMDh/293/2013	Chapter 3 - CMDh BPG for the Processing of Type IA Minor Variations (Notifications) in MRP	DE	BPG
CMDh/294/2013	Chapter 4 - CMDh BPG for the Processing of Type IB Minor Variations (Notifications) in MRP	PT	BPG
CMDh/295/2013	Chapter 5 - CMDh BPG for the Processing of Type II Variations in MRP	FI/NO	BPG
CMDh/296/2013	Chapter 6 - CMDh BPG for the Processing of Grouped Applications in MRP	DE	BPG
CMDh/297/2013	Chapter 7 - CMDh BPG on Worksharing	NL	BPG
CMDh/298/2013	Chapter 8 - CMDh BPG on Recommendations on Unforeseen Variations	SE	BPG
CMDh/306/2013	Template Lol for grouped applications ('supergroups')	DE	Template

- Impacto em 16 documentos
- Principais alterações:
 - ❖ Q&As, Chapter 3 BPG for type IA variations, Chapter 6 on grouping and Chapter 7 on worksharing
- Discutidos e adotados no CMDh em Setembro 2024
- Partilhados com EMA e CE, para discussão e emendas
- Versões finais adotadas em Outubro de 2024
- Publicados a 31 de Outubro de 2024

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701

Motivos da revisão:

- Permitir atualizações mais frequentes e ágeis dos documentos orientadores
- Eliminação da referência aos medicamentos veterinários
- Tornar a gestão do ciclo de vida do medicamento mais eficiente
- Digitalização:
 - ✓ Redução do peso das atividades administrativas
 - ✓ Uso do SPOR/IDPM

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701

Objetivos:

- Simplificação e aumento de eficiência processual para empresas e autoridades
- Redução do volume de alterações submetidas
- Simplificação da submissão de grupos e WS
- Alterações de produtos biológicos deixaram de ser do tipo II por defeito
- Ajustamentos das vacinas após a experiência da pandemia

! Todas estas medidas são implementadas mantendo elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos.

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 - Alterações

➤ Artigo nº 2

(3) Article 2 is amended as follows:

(a) the introductory wording is replaced by the following:

‘For the purposes of this Regulation, the definitions in Article 1 of Directive 2001/83/EC shall apply.

The following definitions shall also apply:’;

(b) paragraph 1 is deleted;

(c) the following paragraph (6a) is inserted:

‘6a. “Reference authority” means:

(a) the Agency where at least one of the marketing authorisations concerned is a centralised marketing authorisation;

(b) the competent authority of the Member State chosen by the holder and accepted by that competent authority, or chosen by the coordination group referred to in Article 27 of Directive 2001/83/EC if none of the competent authorities of the Member States agrees to act as the reference authority, in the other cases;’;

- ✓ Substituição do termo “Relevant authority” por “Reference Authority”
- ✓ Escolhida pelo requerente e aceite pela autoridade ou designada pelo CMDh no caso de não haver acordo

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 - Alterações

➤ Artigo nº 4

(5) Article 4 is amended as follows:

(a) in paragraph 2, the following second and third subparagraphs are added:

'The Agency, in cooperation with the competent authorities of the Member States, shall report annually to the Commission on recommendations on unforeseen variations referred to in Article 5 that result in new classification of variations and provide information on necessary updates to be included in the guidelines referred to in paragraph 1.

The Commission shall without undue delay consider the report and integrate new classification of variations and necessary updates to the guidelines.;

(b) the following paragraph 3 is added:

'3. The Commission may publish the electronic version of the guidelines on its website. This electronic version may include new classification of variations and necessary updates to the guidelines before the regular update pursuant to paragraph 2.;

✓ Haverá uma atualização anual das *Guidelines* relevantes, com base nas novas classificações resultantes das recomendações ao abrigo do Artigo 5º

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 - Alterações

➤ Artigo nº 5

(6) Article 5 is amended as follows:

(a) paragraph 1 is replaced by the following:

'1. Prior to the submission of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a holder may request a recommendation on the classification of the variation as follows:

- (a) from the Agency, where the variation refers to a marketing authorisation granted under Regulation (EC) No 726/2004;
- (b) from the competent authority of the Member State concerned, where the variation refers to a purely national marketing authorisation;
- (c) from the competent authority of the reference Member State, in the other cases.

Where a recommendation is requested from the Agency as set out in the first subparagraph, point (a), it shall consult the coordination group if the recommendation is expected to result in a new classification of variation.

Where a recommendation is requested from the competent authority of the Member State concerned or of the reference Member State as set out in the first subparagraph, points (b) and (c), the relevant authority shall consult the coordination group and the Agency, if the recommendation is expected to result in a new classification of variation.

The recommendations shall be consistent with the guidelines referred to in Article 4(1). It shall be delivered within 60 days following receipt of the request and sent to the holder, the Agency, and the coordination group.;

(b) in paragraph 1a, the second subparagraph is replaced by the following:

The recommendation referred to in the first subparagraph shall be consistent with the guidelines referred to in Article 4(1). It shall be delivered within 60 days following receipt of the request and sent to the holder, the Agency, and the competent authorities of all Member States.;

(c) the following paragraph 3 is added:

'3. The recommendation referred to in paragraph 1 that results in a new classification of variation shall be regularly integrated in the guidelines referred to in Article 4(1) in accordance with Article 4(2), third subparagraph.;

- ✓ Esclarece a quem deve ser solicitado apoio na categorização da alteração a submeter
- ✓ No caso de nova categoria, terá se ser consultada EMA e/ou CMDh
- ✓ O aconselhamento deverá ser comunicado no prazo de 60 dias
- ✓ Comunicado ao requerente, EMA e todas NCA

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 - Alterações

➤ Artigo nº 7

(8) in Article 7(2), point (a) is replaced by the following:

'(a) where minor variations of type IA to the terms of the same marketing authorisation are notified at the same time, a single notification as referred to in Article 8 or 14 may cover all such variations;'

(9) the following Article 7a is inserted:

'Article 7a

Super-grouping of variations

1. By way of derogation from Articles 7 and 13d, the holder may submit a single notification of variations to the terms of more than one marketing authorisation referred to in Chapters II, IIa and III owned by the same holder where the same or several minor variations of type IA referred to in Article 8, Article 13a or Article 14 are notified at the same time and fall within one of the cases of super-grouping of variations listed in the guidelines referred to in Article 4(1) ("super-grouping").

2. A single notification as referred to in paragraph 1 shall be made simultaneously to the reference authority and all relevant authorities.'

✓ Introdução de possibilidade de submissão de supergrupos de alterações IA com AIM nacionais, PDC e PRM

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 - Alterações

➤ Artigo nº 8

(11) in Article 8, paragraph 1 is replaced by the following:

'1. Where a minor variation of type IA is made, the holder shall submit simultaneously to all relevant authorities a notification containing the elements listed in Annex IV. That notification shall be submitted within 12 months following the implementation of the variation as an annual update for all minor variations of type IA or be submitted as part of grouping of variations in accordance with Article 7(2), first subparagraph, points (b) and (c), or as part of super-grouping of variations in accordance with Article 7a.

The notification shall be submitted immediately after the implementation of the variation in the case of minor variations requiring immediate notification for the continuous supervision of the medicinal product concerned.

By way of derogation from the first subparagraph, in justified cases, the competent authority of the reference Member State may accept the immediate submission of the notification after the implementation of the variation.'

- ✓ **Submissão anual de alterações IA é obrigatória, exceto:**
 - ❖ Alterações IAin
 - ❖ Se for submetida num supergrupo
 - ❖ Casos enquadrados nas exceções

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

2. Regulamento nº 2024/1701 – Principais Alterações Práticas

Alterações IA

➤ **Regra:**

Submissão do Anual (“Annual Report”)

➤ **Exceção:**

Alterações IAin, Supergrupos e exceções listadas

Supergrupos (IA)

➤ **Maior flexibilidade:**

Grupo de IAs com AIMs de diferentes procedimentos

Worksharing

➤ **Obrigatória a sua submissão** em certas situações

➤ Segue o **calendário e procedimento** da “tipificação” do WS (Tipo IB ou II)

Nota: A mesma AIM: todas as dosagens e formas farmacêuticas de um determinado produto. Para produtos MRP/DCP, todos os medicamentos incluídos sobre o mesmo nº de processo pertencente à mesma AIM, por ex. AT/H/1234/001

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

3. Guideline das Alterações

Timeline

Dezembro 2023:

A CE mandatou a EMA/CMDh para apresentar propostas para a revisão da *guideline* das alterações até meados de julho de 2024.

Janeiro 2024:

Foi preparado o 1º *draft* da proposta de revisão da *guideline* das alterações pelo “Joint Network/EMA Drafting Group”, composto por membros do CMDh/WPVR, EMA e QWP/BWP.

Março 2024:

CE publicou a alteração do Regulamento das alterações.

18 de Março e 5 de Abril de 2024:

“Network consultation” - consulta para comentários aos comités e *working parties* relevantes.

Abril/Maio 2024:

Análise dos comentários da “Network consultation” e preparação de um 2º *draft* para consulta externa.

Maio/Início Junho 2024:

Apresentação no CMDh & Preparação da consulta pública.

17 de Junho a 23 de Agosto 2024:

Consulta pública sobre a proposta de revisão da *guideline* das alterações.

12 de setembro:

Reunião com partes interessadas e CE.

Setembro até 25 Outubro 2024:

Análise dos comentários externos e preparação da versão final.

Setembro/ Outubro 2024 QWP e BWP:

Atualização do estado e discussão de questões importantes.

4 de novembro 2024 QWP e BWP:

Apresentação/ acordo sobre a versão final.

14 novembro 2024:

Endosso do CHMP/CMDh.

29 novembro 2024:

Proposta final entregue à CE.

2025 (a confirmar):

Adoção e publicação da *guideline* das alterações revista pela CE.

2

ALTERAÇÕES IA E GRUPOS DE ALTERAÇÕES

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

ATUAL

- O TAIM escolhe como submeter:
 - ✓ Submissões individuais ou agrupadas
 - ✓ Relatório anual (Annual report)



REVISÃO

- TAIM deve efetuar uma Submissão Anual por cada AIM com as alterações IAs implementadas até 12 meses
- Os pedidos individuais de IA não são aceites, exceto para as situações acordadas pelo CMDh

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

- **Os pedidos de IA individuais (fora da submissão anual) só são aceites para os seguintes casos excepcionais (acordados pelo CMDh):**
 - ✓ Se a alteração IA for necessária para mitigar uma escassez do medicamento no mercado e a flexibilização regulamentar tiver sido acordada com o MSSG (Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products)
 - ✓ Se existir uma preocupação de saúde pública (por exemplo, uma emergência de saúde pública emergente ou declarada) e as autoridades competentes considerarem necessária a atualização imediata do dossier através de alterações tipo IA
 - ✓ Para atualizar o dossier do medicamento antes de uma inspeção local de rotina ou da transferência de titular da AIM
 - ✓ Em casos excepcionais, a pedido das autoridades competentes (por exemplo, quando um país terceiro solicita um CPP ou uma carta de autorização para uma alteração específica, destinada a mitigar uma escassez ou uma necessidade crítica no país terceiro)
 - ✓ Se a alteração tipo IA constava na Submissão Anual e foi recusada, tendo sido solicitada pelas autoridades competentes uma submissão imediata



Lista de exceções será gerido e adaptado em função da experiência.

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

Submissão de Grupos de Alterações: 3 opções

ATUAL

Grupo de IAs podem ser:

- ✓ uma alteração para várias AIMs diferentes
- ✓ várias alterações iguais para várias AIMs
- ✓ várias alterações para uma única AIM
- ❖ IAs de AIMs PDC/PRM com mais do que um EMR
- ❖ IAs de AIMs puramente nacionais mas só desse país
- ❖ **Não é possível** ter AIMs puramente nacionais de diferentes países no mesmo grupo de IAs



REVISÃO

Supergrupos IAs com mais do que 1 AIM:

- Uma ou várias IAs submetidas em conjunto para várias AIMs aprovadas:
- ✓ PDC/PRM e puramente nacionais podem ser incluídos para uma ou várias AIM
- ✓ PDC/PRM e nacionais para as IA de categoria A e B da *Guideline*
- ✓ PDC/PRM com o mesmo EMR podem também incluir categoria C da *Guideline*

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

Submissão de Grupos de Alterações: 3 opções

ATUAL

- **Annual report:** notificação única para várias alterações IAs idênticas para uma ou várias AIMs submetidas à mesma autoridade
- Não deve incluir IAin
- **Submissão:** máximo 12 meses após a implementação da primeira alteração no grupo

✓ **Submissão Facultativa**



REVISÃO

- **Submissão anual:** Grupo de IAs para uma única AIM
- Pode incluir IAin desde que a submissão seja imediatamente após a implementação da IAin
- **Submissão:** deve ser submetido entre 9 a 12 meses após a implementação da alteração mais antiga que consta na submissão anual

- ✓ **Submissão obrigatória**
- ✓ **Passa a ser regra para IAs**

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

Submissão de Grupos de Alterações: 3 opções

ATUAL

- ✓ Grupos com várias alterações IA, IAin, IB, II ou extensão de linha para 1 única AIM
- ✓ No caso dos grupos com IB, II e extensão, as modificações têm que estar relacionais



REVISÃO

- ✓ Grupos de alterações com pelo menos uma alteração IB, II ou extensão de linha para uma única AIM: pode conter várias alterações IA, IAin, IB, II ou extensão de linha
- ✓ **Deixa de ser possível agrupamentos de IAs da mesma AIM submetidos fora da submissão anual**
- ✓ No caso de grupos com IB, II e extensão, as modificações têm que estar relacionadas entre si

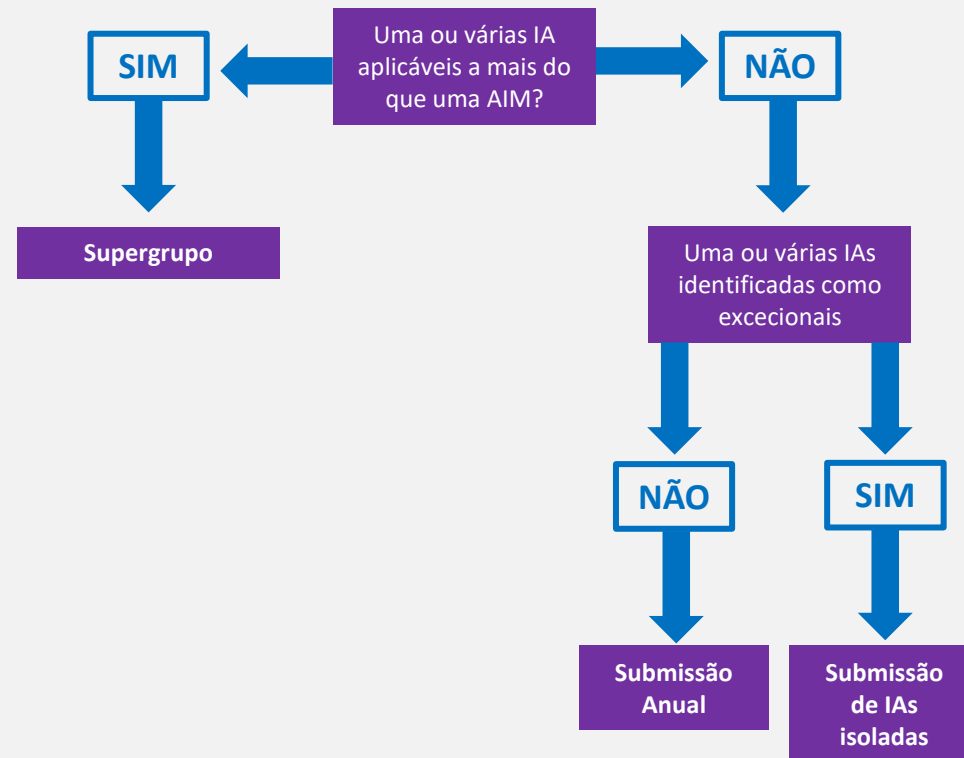
Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

1. Alterações IA e Grupos de Alterações

Resumo

Alterações IAs

- ✓ Submissão anual (para 1 AIM)
- ✓ Supergrupos IAs (para várias AIMs)
- ✓ Submissão de IAs isoladas são excecionais
- ✓ Alterações IAin podem ser incluídas na Submissão Anual e nos supergrupos
- ✓ Alterações em Supergrupos e Submissão Anual não precisam de estar relacionadas



Resumo

Alterações IB, TIPO II

- ✓ Grupos de alterações com pelo menos 1 alteração IB para 1 única AIM
- ✓ Alterações precisam de estar relacionadas entre si

3

PROCEDIMENTO DE WORKSHARING

**Regulamento delegado UE
2024/1701 da Comissão,
11 março2024**

REVISÃO LEGISLATIVA

Revisão do Artigo 20^o - Procedimento
de partilha de trabalho

**Regulamento (CE) da
Comissão de 24 de
Novembro de 2008, versão
atual (regulamento das
alterações)**



**PROCEDIMENTO
DE
WORKSHARING**

Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 as amended

**REVISÃO DE
DOCUMENTAÇÃO/ORIENTAÇÕES**

**eAF- Formulário electrónico
das alterações**

**Chapter 7 - CMDh Best
Practice Guide on Variation
Worksharing**

PROCEDIMENTO DE WORKSHARING

❖ Principais alterações

Submissão do worksharing

AIMs que podem ser incluídas

Calendário

Escolha da autoridade de referência



Procedimento de worksharing- Informações relevantes

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Quando a mesma alteração tipo IB, tipo II, ou o mesmo grupo de alterações com alteração “maior” tipo IB ou II, se aplica a mais de uma AIM do mesmo titular

- O Formulário eletrónico das alterações foi atualizado (eAF)- versão 1.27.0.0 (29-01-2025)



- O titular da AIM deverá declarar no eAF se o pedido de alteração ou grupo de alterações tipo IB ou tipo II que está a submeter, se aplica ou não a outra AIM do mesmo titular

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

➤ O Formulário eletrónico das alterações foi atualizado (eAF)- versão 1.27.0.0 (29-01-2025)

DECLARATION OF THE APPLICANT

I hereby submit a notification/application for the above Marketing Authorisation(s) to be varied in accordance with the proposals given above. I declare that *(Please tick appropriate declarations)*:

- There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel);
- Where applicable, all conditions as set for the variation(s) concerned are fulfilled;
- For type IA notifications: the required documents as specified for the changes concerned have been submitted;
- Where applicable, national fees have been prepaid or will be paid in accordance with national requirements;

This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs *(for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing)* or both to EMA and (Co-)Rapporteur *(for products within the Centralised Procedure)* or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/ CMS *(as applicable)* and the EMA;

- For worksharing or grouped variations affecting more than one MA: the MAs concerned belong to the same MAH.

Change(s) will be implemented from¹⁹: Next production run/next printing
 Date
Upon approval

Revisão

DECLARATION OF THE APPLICANT

I hereby submit a notification/application for the above Marketing Authorisation(s) to be varied in accordance with the proposals given above. I declare that *(Please tick appropriate declarations)*:

- There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel);
- Where applicable, all conditions as set for the variation(s) concerned are fulfilled;
- For type IA notifications: the required documents as specified for the changes concerned have been submitted;
- Where applicable, national fees have been prepaid or will be paid in accordance with national requirements;

This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs *(for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing)* or both to EMA and (Co-)Rapporteur *(for products within the Centralised Procedure)* or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/ CMS *(as applicable)* and the EMA;

- For mandatory worksharing or (super)-grouped variations affecting more than one MA: the MAs concerned belong to the same MAH.

Change(s) will be implemented from¹⁹: Next production run/next printing
 Date
Within 180 days after approval

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

- The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder *(only applicable for Type IB and/or Type II)*

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

➤ O Formulário eletrónico das alterações foi atualizado (eAF)- versão 1.27.0.0 (29-01-2025)

DECLARATION OF THE APPLICANT

I hereby submit a notification/application for the above Marketing Authorisation(s) to be varied in accordance with the proposals given above. I declare that (Please tick appropriate declarations):

- There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel):
- Where applicable, all conditions as set for the variation(s) concerned are fulfilled:
- For type IA notifications: the required documents as specified for the changes concerned have been submitted:
- Where applicable, national fees have been prepaid or will be paid in accordance with national requirements:
- This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs (for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing) or both to EMA and (Co-)Rapporteur (for products within the Centralised Procedure) or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/CMS (as applicable) and the EMA;
- For mandatory worksharing or (super)-grouped variations affecting more than one MA: the MAs concerned belong to the same MAH.

Change(s) will be implemented from¹⁹:

- Next production run/next printing
- Date

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

- No
- Yes

Country	<input type="text"/>
Invented name	<input type="text"/>
Date of submission	<input type="text"/>
Procedure number (if applicable)	<input type="text"/>

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

- No
- Yes

Country	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Variation pending	Date of granting	<input type="text"/>
Invented name	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Variation accepted	Date of refusal	<input type="text"/>
Date of submission	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Variation refused	Date of withdrawal	<input type="text"/>
Procedure number (if applicable)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Variation withdrawn		

Eaf:

https://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eAF_1.27.0.0/variation_human_v1.27.0.0.pdf

eAF Release notes:

https://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eAF_1.27.0.0/eAF%20Release%20Notes%20Variation.pdf

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Opção 1: O titular da AIM declara que o mesmo pedido de alteração (IB ou II) ou grupo de alterações tipo IB ou tipo II não se aplica a outra AIM

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

No

Yes

Country	<input type="text"/>
Invented name	<input type="text"/>
Date of submission	<input type="text"/>
Procedure number (if applicable)	<input type="text"/>

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (only applicable for Type IB and/or Type II)

- ✓ **eAF Worksharing:** cumpre o requisito de submissão obrigatória para todas as AIMs do mesmo titular
- ✓ **eAF de alteração isolada ou grupo (IB ou II):** permite confirmar que não é aplicável o procedimento de worksharing

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Opção 2: O titular da AIM declarar que o mesmo pedido de alteração (IB ou II) ou grupo de alterações tipo IB ou tipo II aplica-se a outra AIM

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

No

Yes

Country	Spain
Invented name	ABC
Date of submission	01-01-2025
Procedure number (if applicable)	XXXXX

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (only applicable for Type IB and/or Type II)

Note

Country	Spain
Invented name	ABC
Date of submission	01-01-2025
Procedure number (if applicable)	XXXXX

Variation pending

Variation accepted Date of granting

Variation refused Date of refusal

Variation withdrawn Date of withdrawal

- ✓ **eAF Worksharing:** o worksharing não inclui todas as AIMs do mesmo titular de AIM com a mesma alteração, será solicitado ao titular de AIM a inclusão no worksharing das AIMs em falta
- ✓ **eAF de alteração isolada ou grupo (IB ou II):** aplica-se o worksharing, será solicitado ao titular a submissão de um worksharing

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Exemplo 1:

O titular da AIM tem o **medicamento X** aprovado nacionalmente em 4 Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4) com diferentes cadeias de fabrico. O titular pretende submeter uma alteração IB para introduzir um novo fabricante a granel para o medicamento X nos em 4 Estados-Membros.

➤ Neste caso o titular da AIM deve submeter o worksharing envolvendo todos os Estados-Membros

➤ Deve assinalar “Não” no eAF

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States - for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

No

Yes

Country	<input type="text"/>
Invented name	<input type="text"/>
Date of submission	<input type="text"/>
Procedure number (if applicable)	<input type="text"/>

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (only applicable for Type IB and/or Type II)

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Exemplo 2:

O titular da AIM tem o **medicamento X** aprovado nacionalmente em 4 Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4) com diferentes cadeias de fabrico.

O titular da AIM pretende submeter uma alteração IB para introduzir um novo fabricante a granel para o medicamento X apenas nos Estados-Membros EM1 e EM2, apesar de o medicamento X estar também aprovado nacionalmente nos Estados-Membros EM3 e EM4.

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ A submissão de worksharing é obrigatória

Exemplo 2 (continuação):

➤ Neste caso o titular da AIM deve submeter o worksharing contemplando apenas o medicamento X e os Estados-Membros EM1 e EM2

➤ Deve assinalar “Não” no eAF

Declaration of the applicant about submission(s) of the same type of variation requiring assessment application for the same product in other Member States – for MRP/DCP/purely nationally authorised products

Does the same variation application to the same product concern any other Member State(s)?

No
 Yes

Country	<input type="text"/>
Invented name	<input type="text"/>
Date of submission	<input type="text"/>
Procedure number (if applicable)	<input type="text"/>

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (only applicable for Type IB and/or Type II)

✓ O titular da AIM é responsável por avaliar e confirmar que todas as AIMs abrangidas pela alteração (ões) estão incluídas no worksharing

Procedimento de worksharing - Principais alterações

AIMs que podem ser incluídas:

- AIMs do mesmo titular de AIM (DCP/MRP e puramente nacionais):
 - Várias AIMs de DCP/MRP
 - Várias AIMs de DCP/MRP e puramente nacionais
 - Várias AIMs puramente nacionais em mais do que 1 Estado-Membro

Revisão

- **AIMs de diferentes Titulares de AIM em mais de um Estado-Membro (casos justificados e acordados pelas autoridades/EMA)**

Exemplo: consórcios- aplicável por exemplo em estudos que são feitos por consórcios

Procedimento de worksharing - Principais alterações

- AIMs puramente nacionais aprovadas em apenas um Estado-Membro não podem ser incluídas num worksharing



Deverão ser submetidas e geridas a nível nacional (submissão nacional em grupo ou isoladas)

Procedimento de worksharing - Principais alterações

- ❖ Calendário será determinado pelo tipo de alteração “maior” incluída no procedimento

Calendário de 60 dias
Procedimento de
worksharing
independentemente da
tipificação das alterações
incluídas

Revisão



Calendário de 60 dias

Alteração II

Agrupamento com alteração (ões) tipo II
(IA + II) (IA+IB+II)(IB + II) (II + II)

Será circulado um Relatório de avaliação com o Titular de AIM e Estados-membros

Calendário de 30 dias

Alteração IB

Agrupamento com alteração (ões) tipo IB
(IA+IB) (IB+IB)

O relatório de avaliação pode ser reduzido ao mínimo de informação necessária (exceto se for relativo a ASMF)

Procedimento de worksharing - Principais alterações

Submissão facultativa

Calendário: Calendário de 60 dias, independentemente de ser worksharing com IB ou Tipo II

AIMs que podem ser incluídas:

AIMs do mesmo titular de AIM (DCP/MRP e puramente nacionais)



- ✓ Várias AIMs de DCP/MRP
- ✓ Várias AIMs de DCP/MRP e puramente nacionais
- ✓ Várias AIMs puramente nacionais em mais do que 1 EM

REVISÃO



Submissão obrigatória: quando a mesma alteração tipo IB, tipo II, ou o mesmo grupo de alterações com alteração “maior” tipo II e IB, se aplica a mais de uma AIM do mesmo titular

Calendário: Calendário será determinado pelo tipo de alteração “maior” incluída no worksharing (IB- 30 dias; II- 60 dias)

AIMs que podem ser incluídas: AIMs do mesmo titular de AIM (DCP/MRP e puramente nacionais)



- ✓ Várias AIMs de DCP/MRP
- ✓ Várias AIMs de DCP/MRP e puramente nacionais
- ✓ Várias AIMs puramente nacionais em mais do que 1 EM

AIMs de diferentes Titulares de AIM em mais de um EM
(casos justificados e acordados pelas autoridades/EMA)

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ Escolha da autoridade de referência

- ✓ É expectável que o **EMR da maioria das AIMs incluídas no worksharing** aprovadas por MRP/DCP ou nacionais:
 - seja escolhido pelo titular de AIM como autoridade de referência
 - aceite ser a autoridade de referência
- ✓ No caso de um **worksharing com várias AIMs nacionais** que estejam a ser adaptadas a um dossier atualizado de outro Estado-Membro, recomenda-se que esse Estado-Membro seja a autoridade de referência

Procedimento de worksharing - Principais alterações

❖ Escolha da autoridade de referência

- ✓ A autoridade de referência “escolhida” deve confirmar sua disponibilidade em 7 dias
- ✓ Em caso de indisponibilidade da autoridade de referência “escolhida”, o titular da AIM deverá contactar imediatamente a próxima autoridade de referência preferencial
- ✓ Caso nenhuma das autoridades de referência tenha disponibilidade, o titular da AIM poderá encaminhar sua solicitação ao CMDh (via email: [H- CMDhSecretariat@ema.europa.eu](mailto:H-CMDhSecretariat@ema.europa.eu)), neste caso o **CMDh irá nomear uma autoridade de referência.**

➤ **A autoridade de referência é “escolhida” pelo titular da AIM, sem a confirmação por parte do CMDh**

➤ **O CMDh só é envolvido quando não for possível encontrar uma autoridade de referência**

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

❖ Submissão da carta de intenção (“Letter of intent”)

- ✓ Deve ser submetida juntamente com a solicitação do número do procedimento à autoridade de referência “escolhida”
- ✓ O Template da carta de intenção (“Letter of intent”) não foi atualizado
- ✓ A justificação para o agrupamento das alterações no âmbito do worksharing deve estar na carta de intenção (“Letter of intent”)
- ✓ A aceitação do agrupamento das alterações descrito na carta de intenção (“Letter of intent”) não implica que depois não haja questões sobre o mesmo após a sua submissão

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

- ✓ As alterações são aplicáveis de igual forma aos medicamentos incluídos no worksharing, com necessidade limitada ou nula de uma avaliação específica para cada medicamento



- ✓ Quando a(s) mesma(s) alteração(ões) em diferentes AIMs exigirem uma avaliação específica e individual para cada medicamento, podem ser recusadas pela autoridade de referência (na validação ou avaliação)

Exemplo: O titular da AIM tem o medicamento X aprovado nacionalmente em 4 Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4). O titular da AIM pretende submeter a alteração de nome do medicamento nos 4 Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4), propondo nomes de fantasia diferentes para cada Estados-Membro.

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

Exemplo (Continuação):

- ✓ Neste caso o worksharing será recusado pois o nome proposto é diferente em cada Estado-Membro e cada Estado-Membro terá que avaliar individualmente o nome proposto
- ✓ Se o nome proposto é o mesmo em todos os Estado-Membros, então deve ser solicitado por meio de worksharing

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

- ✓ Não é um pré-requisito que as AIMs incluídas no worksharing já estejam harmonizadas anteriormente, mas sim que o resultado do worksharing seja o mesmo para todas as AIMs incluídas.

Exemplo:

O titular da AIM tem o **medicamento X** aprovado nacionalmente em 4 Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4) **com diferentes cadeias de fabrico**.

O titular da AIM pretende submeter a mesma alteração (adição do mesmo fabricante a granel) para o medicamento X em todos os Estados-Membros (EM1, EM2, EM3 e EM4)

- ✓ **AIMs não estão harmonizadas mas o resultado do worksharing é igual para todas**

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

- ✓ **Em worksharing com AIMs puramente nacionais** com atualizações ao RCM/FI, as alterações propostas deverão ser descritas detalhadamente em inglês na tabela atual/proposto do eAF
- ✓ É obrigação do titular da AIM garantir que a alteração proposta se aplica à informação do medicamento de todos os medicamentos incluídos no worksharing
- ✓ **Em worksharing com agrupamento de alterações**, deverá ser submetida a documentação de suporte separada para cada alteração

Procedimento de worksharing- Informações relevantes

❖ **Textos de RCM e FI com alterações IAs implementadas para as quais não foi submetida a submissão anual. Como submeter os textos no worksharing?**

As alterações IAs já implementadas internadamente no sistema de qualidade do titular de AIM (Q/A CMDh- 5.2*) devem ser incluídas nos textos propostos do worksharing com uma nota que alterações IAs serão incluídas na submissão anual ainda não submetida.

❖ **Textos de RCM e FI com alterações IAs implementadas, mas antes da notificação da submissão anual é aprovado um worksharing. Como submeter os textos na submissão anual?**

Deverá ser submetida uma versão consolidada com alterações IAs já implementadas e o worksharing aprovado, com uma nota referindo que a versão submetida inclui o worksharing aprovado a xx.xx.xxxx.

- Q/A CMDh- 5.2:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/Amended_Variation_Regulation/12_CMDh_132_2009_Rev.63_2024_10_clean_-_Q_As_for_the_submission_of_Variations.pdf

4

DESAFIOS E CONCLUSÃO

Desafios

❖ **Preenchimento minucioso e atento da documentação para facilitar a validação, uma vez que:**

- ✓ Submissões com um elevado nº de AIMS, com diferentes procedimentos (exemplo: worksharing e super-grupos)
- ✓ Submissões com um elevado número de alterações (exemplo: submissão anual de IAs)
- ✓ Na submissão anual existe um elevado número de alterações IAs sem relação entre si

❖ **Gestão da submissão anual (Titular de AIM)**

- ✓ Para cumprimento dos prazos definidos
- ✓ Para exclusão dos casos excecionais
- ✓ Para exclusão/inclusão de IAin

Desafios

❖ Alteração do paradigma atual (Titular de AIM e Autoridade Nacional)

- ✓ Diminuição das submissões de IA individuais e aumento das submissões anuais/super-grupos
- ✓ Aumento da submissão de worksharings

❖ Alteração do paradigma atual (Autoridade Nacional)

- ✓ Desafio para as agências para receber e gerir as submissões anuais de IAs

Desafios

❖ Maior planeamento na estratégia de submissão (Titular de AIM)

- ✓ Escolha de qual a submissão mais adequada tendo em consideração a obrigatoriedade:
 - Submissão anual *versus* super-grupo
 - Worksharing *versus* alterações IB e II (isoladas ou em grupo)

- ✓ Para worksharing:
 - Para inclusão de todas as AIMs e todos os Estados-Membros
 - Escolha da autoridade de referência

Conclusão

❖ Esta revisão favorece:

O aumento da submissão de agrupamentos de alterações/AIMs por múltiplos fatores: obrigatoriedade, possibilidade de “novos” agrupamentos



E a diminuição das submissões isoladas, permitindo uma gestão consolidada de alterações, ou seja, submeter/gerir alterações em simultâneo com pontos em comum: AIMs semelhantes e/ou alterações semelhantes

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

Conclusão

Indústria Farmacêutica

- ✓ Planeamento nas submissões
- ✓ Informação de qualidade e detalhada do processo

Autoridade Nacional

- ✓ Planeamento das atividades, para adequação da resposta à mudança do padrão de submissões, que vão acontecendo durante o ano



5

PERGUNTAS E RESPOSTAS

Perguntas e respostas

1) Alterações tipo IA que tenham sido implementadas o ano passado (ex. aumento de dimensão de lote já implementada em Setembro de 2024), mas ainda não submetida aplica-se o novo regulamento ou o antigo regulamento?

Resposta: As alterações implementadas em 2024 podem ser submetidas de acordo com o regulamento que estava em vigor em 2024. Caso coincida com a submissão anual pode ser incluída na submissão anual.

Perguntas e respostas

2) Considerando que o novo Regulamento se aplica a partir de 01/01/2025, há retroatividade na sua aplicação? Se não existir retroatividade, qual a data a partir da qual se pode efetuar a submissão dos relatórios anuais? Esta data é relevante, em particular para empresas com elevado número de AIM.

Resposta: A submissão do relatório anual aplica-se a todas as alterações IA com data de implementação a partir de 01.01.2025. As submissões podem ser feitas até 12 meses após a implementação da primeira alteração e não devem ser submetidas antes de 9 meses desta data de implementação.

3) O Article 5 permitia colmatar alguns casos omissos da guideline. Irá haver mecanismo semelhante?

Resposta: O mecanismo previsto no artigo 5.º mantém-se na nova versão do regulamento.

Perguntas e respostas

4) Qual o grau de relação entre as alterações IAin e IA para que possam ser agrupadas e submetidas fora do relatório anual? Os agrupamentos previstos na CMDh/173/2010 continuam aplicáveis?

5) Podemos agrupar alterações IA previstas no relatório anual em grupos IAIN (PRAC ou PSUSA)?

Resposta: Não é possível a submissão de grupos que contenham apenas alterações IA e IAin. As alterações IA que não sejam de notificação imediata têm que ser incluídas na submissão anual, num supergrupo ou num grupo IB ou grupo II.

6) Num grupo anual só se considera IA?

Resposta: Sim a submissão anual de alterações só se aplica a alterações IA.

Perguntas e respostas

7) Ao relatório anual deverá corresponder uma sequência eCTD?

Resposta: A submissão anual deve corresponder a uma sequência eCTD, devendo a submissão ser clara quanto às alterações que têm impacto na atualização das várias secções dos módulos do dossier.

8) Nas alterações IA vão existir exceções que permitam a sua submissão isolada, fora do relatório anual? Por ex., uma nova apresentação que carece da atribuição de número de registo pode ser submetida fora do relatório anual?

Resposta: As exceções estão listadas no capítulo 6 das instruções aos requerentes do CMDh para as alterações. No entanto a aprovação de uma nova apresentação através da submissão de uma alteração IA será sempre de notificação imediata (IAin) pelo que pode ser sempre submetida isoladamente.

Perguntas e respostas

9) Como se aplica a obrigatoriedade do relatório anual se alguma das alterações nele previsto ultrapassar os 12 meses após implementação? Essa alteração específica deverá sair do relatório anual e ser submetida isoladamente como tipo IB?

10) Caso o relatório anual seja submetido com alguma alteração com mais de 12 meses da implementação, a alteração será parcialmente invalidada ou invalida o annual report?

Resposta: É importante que as empresas procurem fazer o seu planeamento para aplicar o que está previsto no regulamento e evitar que estas situações se sucedam. No caso excepcional de alterações com data de implementação superior a 12 meses, devem ser incluídas na submissão anual como alterações IA. Nem a alteração nem a submissão anual serão invalidadas por esse motivo.

Perguntas e respostas

11) Ao relatório anual de medicamentos aprovados por PN, será aplicável a atual metodologia de aprovação de alterações Tipo IA? Ao relatório como um todo ou alteração a alteração?

“Para as alterações tipo IA submetidas pelo procedimento nacional (...), os titulares de AIM receberão uma notificação formal com o deferimento por parte do Infarmed até ao trigésimo dia de avaliação.”

[Circular Informativa N.º 077/CD/100.20.200 Data: 23/09/2024]

Resposta: A submissão anual constitui um grupo IA pelo que se aplica a mesma metodologia. Tal como para todos os grupos, para além da aprovação também poderá haver aprovação parcial ou indeferimento da submissão.

Perguntas e respostas

12) No caso de alterações Tipo IA a incluir no relatório anual e que afetem a informação do medicamento, em que momento o TAIM poderá efetuar a atualização do RCM/FI para medicamentos aprovados por PN?

Na data de implementação da alteração em causa (antes da submissão do relatório anual) ou terá que aguardar pela notificação de deferimento do relatório anual por parte do Infarmed? Em que momento será atualizado o Infomed?

“As atualizações à informação do medicamento decorrentes destas alterações [IA] serão realizadas no prazo estimado de até dois meses após a notificação de deferimento.” [Circular Informativa N.º 077/CD/100.20.200 Data: 23/09/2024]

Resposta: A atualização do RCM/FI decorrente de uma alteração que será incluída numa submissão anual pode ser efetuada a partir do momento em que a alteração IA tenha sido implementada. As alterações IA são sempre implementadas antes da sua notificação ao Infarmed.

O Infomed é atualizado aquando da aprovação da submissão anual. Esta situação não difere do que já sucedia na anterior versão do regulamento quando as alterações eram implementadas antes da aprovação. As alterações com possível impacto nos textos que não são de implementação imediata são alterações sem impacto na utilização do medicamento.

Perguntas e respostas

13) Se uma alteração for submetida isoladamente sem uma das justificações previstas é indeferida? Deverá ser resubmetida de outra forma?

Resposta: As alterações IA implementadas em 2024 podem ser submetidas isoladamente. As alterações implementadas em 2025 só podem ser submetidas isoladamente se estiverem previstas nas exceções descritas no capítulo 6. As empresas devem procurar cumprir o que está previsto no regulamento e considerar a informação que é disponibilizada nos documentos elaborados pelo CMDh. As alterações IA podem ser incluídas na submissão anual, num supergrupo ou num grupo IB ou grupo II.

Perguntas e respostas

14) Relativamente ao relatório anual para as alterações tipo IA, uma das exceções e que permite a submissão individual de alteração prende-se com a necessidade um país terceiro submeter um CPP ou a aprovação para uma necessidade crítica. Como operacionalizar esta situação? Será necessário submeter algum documento que justifique a exceção ?

Resposta: A submissão individual de uma alteração abrangida pelas exceções que permitem submissões individuais é efetuada como tinha vindo a ser feita no passado. No formulário do pedido será incluída a justificação para a submissão individual da alteração.

Perguntas e respostas

15) Segundo a nossa interpretação as alterações IAin deverão continuar a ser submetidas “imediatamente após implementação”, não tendo de ser agrupadas com as restantes alterações IA.

- **Contudo, por vezes, temos alterações IA adjacentes a estas alterações IAin. Poderemos continuar a submeter as alterações IA no mesmo grupo que as IAin (não tendo de esperar para agrupar todas as alterações no período de 12 meses)?**
- **Exemplo: Alt. IAin B.III.1.a.3 (adição fabricante API com CEP) + IA A.7 (remoção de fabricante do produto acabado já não utilizado e que não poderá emitir dec. QP para o novo fabricante de API)**

Resposta: A alteração IA e IAin podem ser incluídas no mesmo grupo se for um supergrupo, um grupo IB ou um grupo II, caso contrário a alteração IAin tem que ser submetida de imediato e a alteração A.7 na submissão anual, colocando na submissão da IAin um nota em como a alteração A.7 está implementada e irá ser submetida na submissão anual.

Perguntas e respostas

16) Como submetemos o relatório anual no SMUH? Como grupo IA?

17) No caso do relatório anual de alterações Tipo IA, como será operacionalizada a sua submissão? o Envio do relatório (por ex. por CESP) acompanhado da documentação aplicável? Ou será necessária a submissão de todas as alterações individualmente no SMUH-ALTER?

Resposta: As submissões anuais são grupos IA para uma AIM, pelo que são submetidas no Smuh como grupo IA.

Perguntas e respostas

18) Supergrupos: Estes tipos de alterações serão obrigatórios, recomendados ou voluntários?

Resposta: Os supergrupos não são obrigatórios, são uma das opções possíveis para submissão de alterações IA.

19) Um supergrupo de alterações Tipo IA pode ser submetido fora do relatório anual?

Resposta: Sim os supergrupos são submissões independentes da submissão anual.

20) Podem existir supergroupings que incluam apenas/exclusivamente alterações tipo IAin?

Resposta: Sim os supergrupos podem incluir só alterações IAin.

Perguntas e respostas

21) Dado que um maior número de alterações serão incluídas no relatório anual e nos supergrouping, qual o risco de não ser possível o cumprimento dos prazos definidos na legislação para aprovação das alterações?

Resposta: O planeamento efetuado é no sentido de serem cumpridos prazos por parte do Infarmed. Estas submissões já existiam e reforçamos a importância de submissões suficientemente claras que possibilitem uma mais ágil validação/finalização.

22) No caso de supergroupings que incluam AIM nacionais de vários Estados-Membros, em que os mesmos discordem durante o processo, quais as medidas previstas para minorar o impacto na finalização/aprovação

Resposta: A decisão final é a mesma para todos os países e respetivas AIM nacionais. Atualmente já é também o que acontece nos supergrupos de MRP/DCP.

Perguntas e respostas

23) Caso um supergrouping inclua apenas AIM nacionais em PT ou se incluir MRP/DCP e pelo menos uma AIM nacional em PT, como se irá processar relativamente à codificação nacional da alteração/supergrouping que até aqui é exigida pelo Infarmed (Ano/MAH/tipo alteração/nº sequencial/G)?

26) Como se atribui a numeração de uma supergrouping? Temos de solicitar ao infarmed a sua numeração? O *template* abaixo aplica-se ao Infarmed também? Em que contacto de email?

Resposta: No caso dos supergrupos que incluam pelo menos uma AIM MRP/DCP ou AIM NAC aprovadas em mais do que um Estado-membro terá que ser atribuído um número ao supergrupo (PT/H/xxxx/IA/vvv/G) que deve ser solicitado enviando o formulário publicado pelo CMDh por email para rms.procedures@infarmed.pt identificando no assunto que se trata de um pedido para atribuição de número para supergrupo. Casos sejam somente envolvidas AIM pelo procedimento nacional deve ser seguida a seguinte codificação: Ano/TAIM/tipo alteração/nº sequencial/**SG**.

O número individual para cada AIM nacional mantém a mesma estrutura.

Perguntas e respostas

24) Qual o tempo estimado para disponibilização/atribuição dos nº de alterações supergrouping pelo Infarmed (no caso de ser a Autoridade de referência)

Resposta: O prazo será o que está previsto no capítulo 6 das instruções publicadas pelo CMDh e é de 7 dias.

25) Podemos agrupar MRP/DCP e nacionais no mesmo supergrouping? “One or several Type IA variations listed in chapters A and B of the Annex to this guideline are notified at the same time for several marketing authorisations approved via the mutual recognition procedure and/or decentralised procedure and/or purely national procedure in several Member States.”

Resposta: Sim a nova revisão do regulamento introduziu a possibilidade de os supergrupos incluírem AIM nacionais se as alterações forem de categoria A e B da guideline. Se incluírem alterações da categoria C têm que ser AIM MRP/DCP do mesmo Estado-membro de referência.

Perguntas e respostas

26) Do que verificámos em todos os documentos guidance/esclarecimento já disponíveis, concluímos que nos supergrouping é obrigatório que as alterações incluídas sejam aplicáveis a todas as AIM incluídas. No entanto, nos casos de alterações de CEP com revisões diferentes, aplicáveis a apenas algumas AIM ou no caso de adição de fabricantes de produto acabado em que nem todas as mesmas funções/responsabilidades são aplicáveis a todas as AIM, terão que se submeter alterações separadas (ainda que sejam a mesma alteração ou pertencentes à mesma alteração base). Confirma-se? Ou seja, as alterações e a documentação aplicáveis serão idênticas, mas terão que se submeter alterações separadas, aumentando o burden administrativo.

Resposta: Não existe nenhuma modificação no que se refere às alterações incluídas num grupo ou supergrupo, isto é mantém-se a obrigação de as alterações serem iguais para todas as AIM. Esta situação era o que já sucedia com a versão anterior do regulamento e mantém-se na nova versão. No caso apresentado só podem ser agrupadas alterações que sejam iguais para todas as AIM: mesmo CEP, mesma versão ou mesmo local de fabrico com mesma função.

Perguntas e respostas

27) Para procedimentos de partilha de trabalho, o INFARMED está disponível para atuar como Estado-Membro de Referência? Quais os passos a seguir/contactos para formalizar essa intenção?

No caso de medicamentos aprovados por PRM ou PD, aplicam-se as mesmas questões.

Resposta: O Infarmed está disponível para atuar como EMR. Na seleção do país EMR serão aplicados os critérios para escolha do EMR referidos na apresentação podendo ser recusados pedidos que se desviem desta regras.

Os pedidos para atuação como EMR são efetuados enviando o formulário publicado pelo CDMh para o email rms.procedures@infarmed.pt e identificando no assunto que se trata de um pedido para Portugal atuar como EMR num worksharing.

Perguntas e respostas

28) A numeração da WS em DCP/MRP será PT/H/XXXX/WS/numeração atribuída pelo INFARMED. Na Nacional será Ano/Titular de AIM/WS/numeração sequencial do titular de AIM? Sendo um WS de med. Nac com PT como aut. Ref a numeração será PT/H/XXXX/WS/numeração atribuída pelo INFARMED.

Resposta:

Os worksharings não são aplicáveis a pedidos com AIM aprovadas somente num Estado-membro, estes pedidos são grupos e seguem-se as regras atuais de numeração nacional.

Para os worksharings que têm somente AIM nacionais mas que estão aprovadas em diferentes Estados-membros o número de processo terá que ser solicitado e segue a estrutura utilizada no MRP/DCP.

Em todos os casos o número individual para cada AIM nacional mantém a mesma estrutura.

Perguntas e respostas

29) Para AIM não comercializadas e cujo início de comercialização não esteja previsto, poderemos excluir a sua inclusão em Worksharings ou Supergroupings de alterações de Qualidade/Administrativas até eventual planeamento do lançamento do medicamento ou revogação da AIM?

Resposta: É ao titular de AIM que cabe a decisão de quais as alterações de qualidade/administrativas que se aplicam a cada um dos seus dossiers de AIM. Nos worksharings e nos supergrupos só serão incluídas as AIM às quais as alterações serão aplicadas. A não comercialização de uma AIM não isenta a submissão de alterações que são obrigatórias e que não sendo tipo IA terão obrigatoriamente que seguir o worksharing.

Perguntas e respostas

30) Titular A tem a DCI X aprovada em 2 DCP:

- **DCP 1 Gerido pelo grupo empresarial do titular A**
- **DCP 2 Gerido por um grupo empresarial terceiro em que o único CMS com o titular A é Portugal.**

Poderão alterações de segurança tipo IB ser submetidas isoladamente para o DCP 1 e DCP 2? Ou terá o titular A de se articular com o grupo empresarial terceiro para a submissão de um Worksharing?

Resposta: Se as AIM pertencem ao mesmo TAIM (Titular A) e as alterações IB se aplicam de igual modo às duas AIM têm obrigatoriamente que ser submetidas num Worksharing.

Perguntas e respostas

31) Relativamente ao worksharing mandatório, como proceder quando as datas de implementação variam para cada produto a ser incluído no procedimento?

Resposta: A existência de datas de implementação diferentes para cada medicamento não tem impacto no worksharing. No pedido de worksharing podem ser identificadas para cada medicamento as respetivas datas de implementação.

Perguntas e respostas- Após sessão

32) Qual a definição de o mesmo titular de AIM? As empresas pertencentes ao mesmo grupo são consideradas a mesma empresa? A empresa A (Espanha) e a empresa A (Portugal) são a mesma empresa?

Resposta: De acordo com o Comunicado da Comissão 98/C 229/03 (refletido também na questão 1.1 das Q&A do CMDh), o titular de AIM é definido como: *“requerentes que pertençam a uma mesma empresa-mãe ou grupo de empresas e os requerente que tenham concluído acordos ou apliquem práticas concertadas no que respeita à introdução do medicamento em causa no mercado devem ser consideradas como entidades únicas.”*

Pelo exposto, as empresas pertencentes ao mesmo grupo são consideradas como o mesmo titular de AIM.

Perguntas e respostas- Após sessão

33) O período de transição inicia a 1 de janeiro, sendo possível aos titulares colocarem algumas modificações de procedimento já em prática, nomeadamente procedimentos de alterações tipo IA e worksharing. Já existe uma previsibilidade para a aplicabilidade das alterações verificadas em termos de classificação e tipificação de acordo com o Regulamento (UE) 2024/1701?

Resposta: As novas disposições para alterações IA e WS são obrigatórias e aplicáveis desde 01.01.2025. Está prevista a adoção e publicação da guideline das alterações revista durante este ano (2025), mas ainda não existe data concreta.

Perguntas e respostas- Após sessão

34) O INFARMED pretende aumentar o número de participações como EMR em WS, caso afirmativo, se têm áreas terapêuticas de interesse/menor expertise.

Resposta: O Infarmed tem disponibilidade para a avaliação de WS e aplicará as regras definidas no capítulo 7 do CMDh BPG, pelo que serão estas regras que deverão condicionar a escolha do Infarmed como autoridade de referência.

Perguntas e respostas- Após sessão

35) No caso de uma alteração do tipo IB ou do tipo II ser aplicável a vários produtos com AIMS nacionais aprovadas em diferentes Estados Membros (por exemplo, uma alteração de qualidade relacionada com uma substância ativa que é comum a vários medicamentos diferentes), esta alteração também deverá ser submetida via Worksharing para todos os medicamentos, mesmo que algum deles só se encontre aprovado num Estado Membro?

Resposta: Sim, deverá ser submetido um processo de WS, partindo do princípio que a avaliação é comum a todos os medicamentos, não devendo ser incluído nenhum dossier que exija alguma avaliação específica.

Revisão do enquadramento regulamentar das Alterações às AIM

Links úteis

Iniciativa sobre a Revisão Legislativa Europeia: <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13561-Pharmaceuticals-changes-to-marketing-authorisations-review-of-EU-rules- en>

Regulation (EU) 2024/1701 of 11 March 2024 amending Regulation (EC) No 1234/2008: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202401701

REGULAMENTO (CE) N.º 1234/2008 DA COMISSÃO (Versão atual): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234>

CMDh-Variation Procedure: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html>

Ema- Variations guidelines: <https://www.ema.europa.eu/en/variations-guidelines-proposed-amendments-european-commission-guidelines-variations-categories-procedures>

CMDh- Guidance on the application of the amended Variations Regulation from 1 January 2025: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation/amended-variation-regulation.html>

EMA-Post-authorisation: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation>

OBRIGADO

